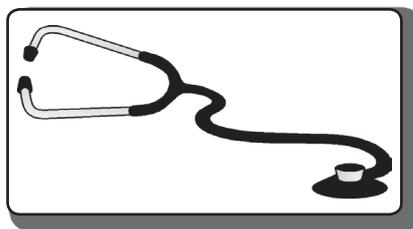


Внутренние
болезни



УДК 616.127-005.8

А.А. Иноземцева¹, В.В. Кашталап¹, Л.А. Гордеева², Ю.А. Аргунова¹, О.Л. Барбараш¹

РОЛЬ ГЕНА *APOE* В ОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ТЯЖЕСТИ, ГОСПИТАЛЬНОГО И ОТДАЛЕННОГО ПРОГНОЗОВ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

¹Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Сосновый бульвар, 6;

²Институт экологии человека СО РАН, 650065, Ленинградский проспект, 10, тел. 8-(3842)-57-50-79, e-mail: ihe@list.ru, г. Кемерово

Резюме

Цель – изучить связь комбинации полиморфизмов rs7412 и rs429358 гена *APOE* с тяжелым клиническим течением ИМ, госпитальным и отдаленным прогнозами, а также с нарушениями липидного обмена.

В исследование вошли 358 пациентов с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST. Всем пациентам при поступлении проводились коронароангиография (КАГ), общий анализ крови, липидограмма крови, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), для оценки наличия мультифокального атеросклероза – ультразвуковое цветное дуплексное сканирование (ЦДС) брахиоцефальных артерий. На 2-14-е сутки был проведен забор крови с последующим генотипированием полиморфизма rs7412+rs429358 гена *APOE*. Оценивались анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные показатели в течение госпитализации. Отдаленный прогноз был оценен на этапе 1 года и 3 лет. Через год после ИМ оценивалась частота развития конечных точек – смерти, повторного ИМ, ОНМК, декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) и прогрессирования клиники стенокардии, потребовавших экстренной госпитализации. Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью программ STATISTICA 8.0 for Windows компании StatSoft, Inc (USA) и SPSS Statistics 17.0.

У носителей аллеля *e4* гена *APOE* наблюдались неблагоприятные изменения липидного профиля. Наличие тяжелого поражения коронарных артерий (SYNTAX 23 балла и выше) ассоциировалось с наличием аллеля *e4* (ОШ=2,10; 95 % ДИ=1,26-3,51; $p=0,005$). У пациентов, имеющих аллель *e4* гена *APOE*, чаще встречались признаки мультифокального атеросклероза (ОШ=2,44; 95 % ДИ=1,17-5,12; $p=0,02$), а также чаще наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40 % при поступлении в стационар (ОШ=5,25; 95 % ДИ=1,06-27,39; $p=0,04$). При анализе отдаленного прогноза найдено, что у пациентов с развитием в течение года после ИМ клиники прогрессирующей стенокардии достоверно чаще выявлялся аллель *e4* полиморфизма rs429358 и rs7412 гена *APOE* (ОШ=1,88; 95 % ДИ=1,00-3,48; $p=0,047$). При оценке трехгодичного прогноза выявлено, что ОНМК в 4,5 раза чаще развивалось у носителей аллеля *e4* rs7412 и rs429358 гена *APOE* (ОШ=4,67; 95 % ДИ=1,46-14,55; $p=0,006$).

Комбинация варибельных сайтов rs429358 и rs7412 гена *APOE* связана не только с нарушениями липидного обмена, но и с клиническими критериями неблагоприятного течения ИМ и с неблагоприятным отдаленным прогнозом.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, генетический полиморфизм, аполипопротеин Е, ишемическая болезнь сердца, прогноз.

THE ROLE OF THE GENE *APOE* IN THE ASSESSMENT OF CLINICAL SEVERITY, HOSPITAL AND LONG-TERM PROGNOSIS OF ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

¹Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases»;

²Federal State Budgetary Institution «Institute of Human Ecology» Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russia

Summary

Objective – to evaluate the association between polymorphisms *APOE* rs7412 + rs429358 and in hospital and long-term prognosis and lipids disorders in severe myocardial infarction.

358 patients admitted with STEMI and diagnosed and undergoing treatment at the Kemerovo Cardiology Clinic were included in the study. Blood samples were collected on days 2-14 for genotyping. Clinical and demographic data, laboratory and instrumental findings were assessed. Data analysis was performed using the STATISTICA program (version 8.0; StatSoft, Tulsa, Oklahoma) and SPSS Statistics 17.0.

The carriers of the e4 allele gene *APOE* had a higher level of LDL and severe coronary atherosclerotic disease (SYNTAX > 23 score (OR=2,10, 95 % CI=1,26-3,51, p=0,005). The carriers of the e4 allele had signs of multifocal atherosclerosis (OR=2,44, 95 % CI=1,17-5,12, p=0,02) and reduction of left ventricular ejection fraction less 40 % (OR=5,25, 95 % CI=1,06-27,39, p=0,04). Progressive angina within 1 year after myocardial infarction often developed in carriers of the e4 allele (OR=1,88, 95 % CI=1,00-3,48, p=0,047). Acute cerebrovascular accident within 3 year after STEMI was associated with allele e4 of *APOE* (OR=4,67, 95 % CI=1,46-14,55, p=0,006).

The study demonstrated, that gene *APOE* is associated not only with lipid metabolism disorders, but also with the clinical criteria of severe STEMI and long-term prognosis.

Key words: myocardial infarction, genetic polymorphism, apolipoprotein E, coronary artery disease, prognosis.

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) по-прежнему остаются ведущей причиной смертности во всем мире. При этом в структуре смертности от ССЗ лидирующие позиции занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и основное ее проявление – инфаркт миокарда (ИМ). Согласно данным Росстата в 2015 г. смертность от ИБС в Российской Федерации (РФ) составила 72,9 случая на 100 тыс. населения, при этом по данным эпидемиологических исследований 25 % пациентов умирает от ИМ. Несмотря на введение догоспитального тромболизиса, все большего распространения первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) уровень летальности от повторного ИМ в РФ остается очень высоким [2]. Данное обстоятельство, в первую очередь, является свидетельством низкого уровня развития вторичной профилактики.

Безусловно, на сегодняшний день существуют традиционные методы инструментальной оценки тяжести инфаркта миокарда, однако для оценки ближайшего и отдаленного прогнозов они далеко не всегда эффективны [1, 3]. Среди существующих биомаркеров ИМ наиболее изученным является сердечный тропонин. Внедрение тропонинового теста в клиническую практику позволило качественно пересмотреть критерии диагноза ИМ. Однако существование «слепого» периода в нарастании концентрации тропонина не позволяет назвать его идеальным маркером ИМ. С этим связано постепенное замещение тропонина I и T высокочувствительным тропонином [15]. Согласно европейским рекомендациями по ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) 2015 года применение высокочувствительного тропонина сократит время диагностики ИМ и позволит быстрее принимать решение о необходимости инвазивной реваскуляризации. Но все же сердечные тропонины являются структурными белками, присутствующими в сердечной мышце, следовательно, их обнаружение в периферической крови свидетельствует о по-

вреждении кардиомиоцитов. И ИМ – это только одна из возможных причин поражения сердечных клеток.

К сожалению, высокая чувствительность всегда сопряжена с низкой специфичностью. M. Blich с соавторами [5] проведен анализ факта развития ИМ у 2 944 пациентов, поступивших с повышенным уровнем сердечного тропонина I в кардиологический стационар. Оказалось, что диагноз ИМ верифицирован только у трети больных, тогда как у остальных пациентов увеличение концентрации тропонина было обусловлено иными причинами.

Значение тропонина для оценки прогноза спорно. В многоцентровых исследованиях GUSTO, FRISC уровень тропонина достоверно продемонстрировал связь с развитием повторных ИМ и летального исхода в ближайший месяц после ИМ [5]. Но следует помнить, что уровень тропонина напрямую зависит от площади некроза миокарда, тогда как на выживаемость пациентов, особенно в отдаленном периоде, влияет далеко не один этот критерий.

Идеальным маркером явился бы такой маркер, концентрация которого в крови была стабильна, несмотря на временные рамки и сопутствующие факторы, например, такие как принимаемая терапия и коморбидная патология. Учитывая эти критерии, внимание ученых давно привлекали гены, однако лишь после 2003 года и полной расшифровки генома генетические исследования стали крайне актуальны и начали широко входить в клиническую практику. Только через год после «черновой» расшифровки генома человека было найдено более 150 генов, полиморфные варианты которых обуславливают наличие предрасположенности к ССЗ [4]. На сегодняшний день для ИБС изучается связь с 1 149 однонуклеотидными заменами (ОНЗ), а для ИМ – с 874. Результатом такой однонуклеотидной замены являются белки с разной функциональной активностью. Изучая структуру полиморфных локусов, можно получить информацию об уникальных молеку-

лярных особенностях каждого человека [12]. На настоящий момент в аспекте маркеров ИБС и ИМ активно изучаются различные группы ОНЗ – это и ОНЗ генов системы воспалительного ответа, и ОНЗ генов свертывающей системы крови, и ОНЗ генов липидного обмена. Учитывая, что в основе патогенеза ИБС и ИМ лежит атеросклероз, логично предположить, что изучение параметров липидного обмена и генов, которые их кодируют, причем не только традиционных, таких как липопротеины и триглицериды, но и более тонких показателей, таких как аполипопротеины А1, А5, Е, В и др., позволит идентифицировать новый маркер ИМ.

Хорошо изученным и доказавшим свою связь с нарушениями липидного обмена является ген *APOE* [14]. Аполипопротеин Е (АпоЕ) участвует в обмене липидов в крови и холестерина в мозге, является компонентом хиломикрон и ЛПОНП плазмы крови, которые образуются в тонком кишечнике из всасываемых жиров и подвергаются эндоцитозу в печени, обеспечивает их рецепцию, а также перенос холестерина из глии в нейроны мозга. Генетический полиморфизм *APOE* rs429358+rs7412 включает в себя 3 аллеля – *e2*, *e3*, *e4*. Наиболее распространенным в популяции является аллель *e3*, он встречается у 79 % населения и характеризуется нормальным метаболизмом липидов.

Материалы и методы

В данное исследование вошли 358 пациентов, госпитализированных в Кемеровский кардиологический диспансер (ККД) в течение 2010 года, из них 116 (32,8 %) женщин и 242 (67,2 %) мужчин, средний возраст составил 61,8±11,1 лет.

Критериями включения были: 1) подтвержденный диагноз ИМ с подъемом сегмента ST давностью до 12 часов от начала заболевания; 2) подписанное больным информированное согласие для участия в исследовании.

Критериями исключения являлись: 1) наличие тяжелой соматической патологии, способной повлиять на результаты исследования (наличие терминальной гепатоцеллюлярной, почечной недостаточности онкологические заболевания, обострение хронических или острые инфекционные заболевания, наличие психических заболеваний); 2) ИМ тип 4 и 5; 3) отказ пациентов от участия в генетическом исследовании. Участие в исследовании было добровольным, все пациенты были проинформированы о целях и дизайне исследования. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ.

Визуализация коронарного русла путем коронароангиографии была проведена у большинства пациентов (83,2 %). ЧКВ проведено 240 (66,7 %) пациентам. Пациенты в течение госпитализации получали стандартную терапию ИБС: двойную антиагрегантную терапию получали 344 (96,1 %) пациентов, бета-блокаторы – 340 (95 %) пациентов, статины – 98 (27,4 %), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 308 (83,8 %). По показаниям пациенты получали другие группы лекарственных средств, такие как блокаторы кальциевых каналов, антиаритмические препараты, диуретики.

Аллель *e4* связан с заменой цистеина на аргинин в положении 112. Данные изменения в синтезе приводят к снижению уровня продукции АпоЕ и повышению уровней ОХС, ТГ, ЛПНП, также нарушается транспорт холестерина в мозге.

Аллель *e2* характеризуется заменой аргинина на цистеин в положении 112. Данные о влиянии этого аллеля на липидный профиль крайне противоречивы. Ряд авторов [13, 17] считает, что аллель *e2* обладает протективным действием в отношении показателей липидного профиля, а также риска развития сердечно-сосудистых событий. Наряду с данным мнением существует диаметрально противоположное. Синтез измененного АпоЕ приводит к нарушению его связывания с рецепторами в печени, в связи с чем замедляется метаболизм хиломикрон и ЛПОНП, что приводит к повышению уровня ОХС и ТГ крови и снижению ЛПНП.

Связь данного полиморфизма с течением уже развившейся ИБС, а также с прогнозом практически не изучена.

Целью настоящего исследования являлось изучить связь комбинации полиморфизмов rs7412 и rs429358 гена *APOE* с тяжелым клиническим течением ИМ, госпитальным и отдаленным прогнозами, а также с нарушениями липидного обмена.

Всем пациентам в течение первых трех суток госпитализации проводилась эхокардиография. На госпитальном этапе проводилось ультразвуковое цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий для скрининга мультифокального атеросклероза (МФА) (оценивали наличие и степень стенозов экстракраниальных артерий, а также толщину комплекса интима-медиа). Клинико-anamnestическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика больных инфарктом миокарда, n (%)

Заболевания/состояния	358 (100 %)
Стенокардия в анамнезе	208 (58)
ПИКС	74 (21)
ХСН III-IV ФК до развития ИМ	32 (9)
Ранее выявленный периферический атеросклероз	36 (10)
ОНМК в анамнезе	28 (8)
АКШ в анамнезе	2 (1)
ЧКВ в анамнезе	22 (6)
Артериальная гипертензия	266 (74,3)
Гиперхолестеринемия	202 (56,4)
Семейный анамнез ИБС	138 (38,6)
Избыточная масса тела (ИМТ ≥25,0 кг/м ²)	144 (40,2)
Курение в настоящее время	126 (35,2)
Сахарный диабет	44 (12,3)

В течение госпитализации пациентам проводился как стандартный спектр лабораторных исследований общий анализ крови, липидограмма (общий холестерин и его фракции, АРОА и АРОВ белки), так и генотипирование двух интересующих нас полиморфизмов гена *APOE*. С помощью фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом из лейкоцитов периферической крови было проведено выделение ДНК. Изучение структуры варибельных сайтов rs429358 и rs7412 гена *APOE* проводили мето-

дом полимеразной цепной реакции при следующих условиях: начальная денатурация 3' при 95 °С, 48 циклов в режиме: денатурация 5'' при 95 °С, отжиг праймеров 5'' при 64 °С, элонгация 30'' при 72 °С, заключительный синтез 10'' при 85 °С (каждый шаг сопровождался регистрацией флюоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флюоресценции SYBR Green I). Ожидаемая температура плавления продуктов амплификации составила 90 °С.

Конечными точками на госпитальном этапе являлись: смерть, ранняя постинфарктная стенокардия, рецидив ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Смерть зарегистрирована у 50 (14,0 %) пациентов. Ранняя постинфарктная стенокардия зафиксирована у 18 (5,0 %), рецидив острого ИМ развился у 38 (10,6 %) больных, ОНМК – у 8 (2,2 %) пациентов.

Отдаленный прогноз был оценен на этапе 1 года и 3 лет. Через год после ИМ оценивалась частота развития конечных точек – смерти, повторного ИМ, ОНМК, декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) и прогрессирования клиники стенокардии, потребовавших экстренной госпитализации. За год наблюдения умерло 12 (3,4 %) пациентов, в том числе по причине сердечно-сосудистых заболеваний – 8 (2,2 %) больных. Повторный ИМ развился у 22 (6,1 %), ОНМК – 2 (0,6 %), прогрессирующая стенокардия – у 46 (12,8 %) больных, декомпенсации ХСН за год наблюдения зарегистрировано не было. Через 3 года помимо оценки наступления конечных точек у пациентов повторно определялись показатели липидограммы, а

также проводилась оценка комплаентности пациентов к медикаментозной терапии ИБС. Среднее значение ОХС составило 4,7 [2,9; 7,6] ммоль/л; ЛПНП – 2,8 [1,0; 5,6] ммоль/л; ЛПВП – 1,1 [0,5; 1,7] ммоль/л; ТГ – 1,5 [0,5; 3,8] ммоль/л. Через 3 года сердечная смерть зарегистрирована у 16 (4,5 %) пациентов, повторный ИМ – 32 (8,9 %), прогрессирующая стенокардия – у 36 (10,1 %) пациентов, ОНМК – у 8 (2,2 %) пациентов, декомпенсация ХСН – у 16 (4,5 %) человек. В полном объеме через 3 года терапию принимали 102 (34 %) пациента.

Для статистической обработки полученных результатов использовалось программное обеспечение SPSS 17.0 и STATISTICA 8.0 for Windows фирмы StatSoft (США), для расчета отношения шансов использовался онлайн-калькулятор www.biometrica.tomsk.ru. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна – Уитни, три и более – с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу – Уоллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна – Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения *p*. При оценке качественных показателей строились таблицы сопряженности с расчетом для двух независимых групп критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса, для трех и более независимых групп – критерия Хи-квадрат Пирсона. При сравнении данных рассчитывались отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ). Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе проведен анализ клинической тяжести ИМ. Среди таких традиционных критериев тяжести ИМ, как низкая фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на момент поступления в стационар, тяжелое поражение коронарных артерий согласно индексу SYNTAX, а также наличие признаков МФА найдены различия в распределении генотипов и аллелей. Так, генотип *e4/e4* полиморфизма rs7412 + rs429358 гена *APOE* в 5 раз чаще встречался у пациентов со снижением ФВ ЛЖ (ниже 40 %) на момент поступления в стационар против генотипов *e2/e2* и *e2/e3* (ОШ=5,25; 95 % ДИ=1,06-27,39; $p=0,04$). Также этот генотип можно считать маркером МФА. Так, найдено, что стенозы сонных артерий более 30 %, оцененные с помощью ультразвуковой доплерографии, выявлялись у носителей аллеля *e4* в 2,5 раза чаще, чем у носителей аллеля *e2* (ОШ=2,44; 95 % ДИ=1,17-5,12; $p=0,02$) (рис. 1).

Высокий балл (23 балла и выше) по шкале SYNTAX, как критерий тяжелого поражения коронарных артерий в два раза чаще встречался у носителей аллеля *e4* против носителей других аллелей (ОШ=2,10; 95 % ДИ=1,26-3,51; $p=0,005$) (табл. 2).

У носителей генотипа *e4/e4* при числовом выражении шкалы SYNTAX количество баллов составило 34,5 [22,5; 53,0], что было достоверно выше по сравнению как с гомозиготами по аллелю *e2* – 17,3 [5,0; 30,5], $p=0,02$, так и с гомозиготами по аллелю *e3* – 20,1 [2,0; 67,0], $p=0,0001$.

Таблица 2

Распределение аллелей гена *APOE* в зависимости от наличия тяжелого поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX

Генотипы/аллели	SYNTAX 23 балла и более	
	наличие, n (%)	отсутствие, n (%)
e2	22 (10,0)	36 (9,6)
e3	158 (71,8)	304 (80,9)
e4	40 (18,2)	36 (9,5)
Всего	220 (100)	376 (100)
χ^2 ; d (f)=2; p	9,55; <0,01	

Значимых различий между носителями различных генотипов и аллелей гена *APOE* при оценке развития госпитальных осложнений и других критериев тяжести ИМ не найдено.

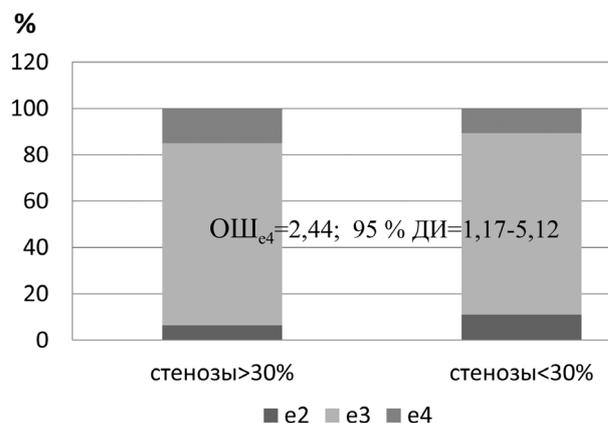


Рис. 1. Распределение аллелей гена *APOE* в зависимости от наличия стенозов экстракраниальных артерий более 30 %

При анализе липидного профиля найдено, что более высокий уровень ЛПНП характерен для носителей генотипа *e4/e4* – 4,17 [3,19; 4,86], тогда как у носителей генотипа *e3/e3* он составил 3,23 [0,48; 6,90], $p=0,01$ (рис. 2). Не выявлено различий в средних концентрациях общего холестерина и других показателей липидограммы, а также в средней концентрации непосредственно продукта данного гена АпоЕ у носителей различных генотипов.

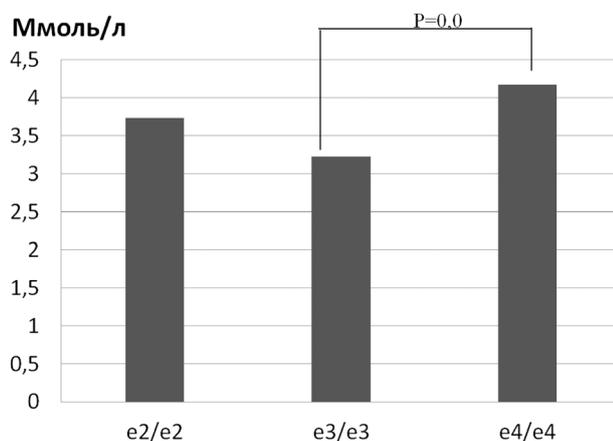


Рис. 2. Концентрация ЛПНП на 1-3-е сутки ИМ, ммоль/л в зависимости от генотипа APOE

При анализе отдаленного прогноза найдено, что у пациентов с развитием в течение года после ИМ клиники прогрессирующей стенокардии достоверно чаще выявлялся аллель *e4* полиморфизма rs429358 и rs7412 гена APOE (ОШ=1,88; 95 % ДИ=1,00-3,48; $p=0,047$) (табл. 3).

Таблица 3

Распределение аллелей полиморфизма rs7412 и rs429358 гена APOE в зависимости от наличия прогрессирующей стенокардии

Аллели	Наличие, n (%)	Отсутствие, n (%)
e2	0 (0)	54 (10,3)
e3	74 (80,4)	410 (78,2)
e4	18 (19,6)	60 (11,5)
всего	92 (100)	524 (100)
X ² ; d(f)=2; p	13,60; <0,01	

Для других конечных точек различий в распределении генотипов и аллелей гена APOE не найдено.

При оценке трехгодичного прогноза выявлено, что ОНМК в 4,5 раза чаще развивалось у носителей аллеля *e4* rs7412 и rs429358 гена APOE (ОШ=4,67; 95 % ДИ=1,46-14,55; $p=0,006$) (табл. 4).

Таблица 4

Распределение аллелей полиморфизма rs429358 и rs7412 гена APOE в зависимости от развития ОНМК в течение 3 лет

Аллели	Наличие, n (%)	Отсутствие, n (%)
e2	2 (12,5)	50 (8,6)
e3	8 (50,0)	464 (80,0)
e4	6 (37,5)	66 (11,4)
всего	16 (100)	580 (100)
X ² ; d(f)=2; p	10,83; <0,01	

Частоты встречаемости различных аллелей и типов гена APOE в зависимости от наличия других показателей неблагоприятного трехгодичного прогноза значительно не различались. Показатели липидограммы в зависи-

мости от различных генотипов гена APOE также достоверно не различались.

Ассоциация аллеля *e4* гена APOE с нарушениями липидного обмена, выявленная в данном исследовании, подтверждается результатами ранее проведенных исследований. Так, в исследовании Ну М. с соавторами [8] найдено, что концентрация ЛПНП крови у носителей аллеля *e4* гена APOE была выше, чем у носителей аллелей *e2* и *e3*. В исследовании Huang H. с соавторами [9] подтверждена связь аллеля *e4* гена APOE с высокими уровнями не только ЛПНП, но и ТГ. Связь гипертриглицеридемии с аллелем *e4* гена APOE отмечена также в исследованиях Tiscko R. [14] с соавторами и Lee M.J. с соавторами [10]. И все же вопросы ассоциации высокой концентрации ТГ с различными генотипами гена APOE остается спорным. В ряде работ, наоборот, найдена связь аллеля *e2* гена APOE с неблагоприятными изменениями липидного профиля. Так, в исследовании Maxwell T.J. с соавторами [11] гипертриглицеридемия выявлялась у носителей аллеля *e2* гена APOE, носители аллеля *e4* связи с гипертриглицеридемией не имели. Генотип *e2/e2* гена APOE в исследовании Eto M. и Saito M. [6] продемонстрировал ассоциацию не только с повышением уровня ТГ и общего холестерина крови, но и с развитием гиперлипидотеинемии III типа. В ряде исследований вообще не найдено связи генетического полиморфизма rs429358 и rs7412 гена APOE с изменениями показателей липидного обмена [18].

Связь аллеля *e4* гена APOE с развитием ИБС и ИМ доказана в многочисленных исследованиях. В проведенном Yin Y.W. с соавторами [18] метаанализе 40 исследований при сопоставлении 4 564 пациентов с ИБС и 3 985 человек контрольной группы также была найдена связь аллеля *e4* гена APOE с развитием ИБС. Данных об изучении связи различных генотипов гена APOE с тяжестью уже развившегося ИМ крайне мало. В настоящем исследовании найдены связи аллеля *e4* гена APOE с клинико-инструментальными характеристиками тяжелого течения ИМ (выраженное снижение ФВ ЛЖ на момент поступления, признаки МФА). Тяжелое поражение коронарного русла, оцененное по шкале SYNTAX также отмечено у носителей аллеля *e4* гена APOE. Следует сказать, что связь аллеля *e4* с выраженным атеросклеротическим поражением, как коронарных, так и внекоронарных артерий, выявлена впервые.

Связь различных генотипов гена APOE и прогноза, как госпитального, так и отдаленного, также мало изучена. В исследовании Tuunela P. с соавторами [16] найдена связь аллеля *e4* гена APOE с развитием фатального ИМ в молодом возрасте.

При оценке отдаленного прогноза аллель *e4* гена APOE показал связь с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как прогрессирующая стенокардия, выявляемая через 1 год после ИМ, и эпизоды ОНМК, развившиеся в течение 3 лет после ИМ. Вместе с тем носители аллеля *e4* гена APOE через 3 года не отличались менее благоприятными показателями липидного профиля. Важно отметить, что ассоциация различных генотипов и аллелей гена APOE с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых

событий через 1 и 3 года после перенесенного ИМ в настоящем исследовании оценена впервые.

Отсутствие ассоциации различных генотипов и аллелей гена *APOE* с изменениями липидного спектра крови через 3 года, вероятно, обусловлено влиянием принимаемой терапии, в частности, статинов, при этом следует отметить, что развитие конечных точек в отдаленном периоде и их связь с геном *APOE* лишь подтверждает фенотипическую реализацию неблагоприятных генотипа и аллеля и дает возможность использования именно генов в качестве маркеров неблагоприятного прогноза.

Литература

1. Барбараш О.Л., Карташян Э.С., Кашталап В.В., Бернс С.А., Ганюков В.И., Евтушенко С.А. и др. Распространенность и клинико-прогностическая значимость «непораженных» коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 1. – С. 47-52.
2. Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н., Ефимова Е.В. Догоспитальная летальность от острого инфаркта миокарда и возможные пути ее снижения // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2012. – № 2. – С. 28-33.
3. Хурс Е.М., Поддубная А.В. Эхокардиография в диагностике структурно-функционального состояния и ремоделирования сердца // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – № 1. – С. 89-100.
4. Шляхто Е. В., Конради А.О. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни // Артер. гипертензия. – 2002. – № 3. – С. 107-114.
5. Blich M., Sebbag A., Attias J. Cardiac troponin I elevation in hospitalized patients without acute coronary syndromes // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 10. – P. 1384-1388.
6. Eto M., Saito M. Familial type III hyperlipoproteinemia // Nihon Rinsho. – 2013. – Vol. 71. – P. 1590-1594.
7. Grammer T.B., Hoffmann M.M., Scharnagl H., Kleber M.E., Silbernagel G., Pilz S., et al. Smoking, apolipoprotein E genotypes, and mortality (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study) // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 1298-1305.
8. Hu M., Mak V.W., Tomlinson B. Polymorphisms in apolipoprotein E and apolipoprotein A-V do not influence the lipid response to rosuvastatin but are associated with baseline lipid levels in Chinese patients with hyperlipidemia // J. Clin. Lipidol. – 2012. – Vol. 6. – P. 585-592.
9. Huang H., Liu J., Feng Y., Chen W. The distribution of apolipoprotein E gene polymorphism in Chinese civil aircrews, and a possible risk factor to their overweight and dyslipidemia is cumulative flight time // Clin. Chim. Acta. – 2013. – Vol. 1. – P. 36-40.

Комбинация варибельных сайтов rs429358 и rs7412 гена *APOE* связана не только с нарушениями липидного обмена, но и с клиническими критериями неблагоприятного течения ИМ, и с неблагоприятным отдаленным прогнозом, что должно быть изучено в крупных многоцентровых исследованиях в дальнейшем, а также может быть использовано для уточнения клинической тяжести и оценки прогноза ИМ в качестве дополнительного метода, наряду с известными биомаркерами и расчетом риска по существующим шкалам.

10. Lee M.J., Chien K.L., Chen M.F., Stephenson D.A., Su T.C. Overweight modulates APOE and APOA5 alleles on the risk of severe hypertriglyceridemia // Clin. Chim. Acta. – 2013. – Vol. 1. – P. 31-35.
11. Maxwell T.J., Ballantyne C.M., Cheverud J.M., Guild C.S., Ndumele C.E., Boerwinkle E. APOE modulates the correlation between triglycerides, cholesterol, and CHD through pleiotropy, and gene-by-gene interactions // Genetics. – 2013. – Vol. 195. – P. 1397-1405.
12. Singh P.P., Singh M., Mastana S.S. APOE distribution in world populations with new data from India and the UK // Ann Hum Biol. – 2006. – Vol. 33. – P. 279-308.
13. Tanquturi P., Pullareddy B., Kumar P.S., Murthy D.K. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and myocardial infarction. Biochem. Genet. – 2013. – Vol. 51. – P. 398-405.
14. Tisko R., Sopkova Z., Habalova V., Dorkova Z., Slaba E., Javorsky M. et al. Effects of apolipoprotein E genotype on serum lipids in obstructive sleep apnoea // Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 43. – P. 1097-1105.
15. Twerenbold R., Jaffe A., Reichlin T. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33, № 5. – P. 579-586.
16. Tyynela P., Goebeler S., Ilveskoski E., Mikkelsen J., Perola M., Lehtimaki T., et al. Age-dependent interaction of apolipoprotein E gene with eastern birthplace in Finland affects severity of coronary atherosclerosis and risk of fatal myocardial infarction – Helsinki Sudden Death Study // Ann Med. – 2013. – Vol. 45. – P. 213-219.
17. Xu H., Li H., Liu J., Zhu D., Wang Z., Chen A., et al. Meta-analysis of apolipoprotein E gene polymorphism and susceptibility of myocardial infarction // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – P. 374-383.
18. Yin Y.W., Sun Q.Q., Zhang B.B., Hu A.M., Liu H.L., Wang Q., et al. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of coronary artery disease in Chinese population: evidence from a meta-analysis of 40 studies // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – P. 233-241.

Literature

1. Barbarash O.L., Kartashyan E.S., Kashtalap V.V., Berns S.A., Ganyukov V.I., Evtushenko S.A., et al. Prevalence and clinical and prognostic value of «intact» coronary arteries in patients with acute coronary syndrome // Cardiovascular therapy and prevention. – 2011. – Vol. 1. – P. 47-52.

2. Garganeeva A.A., Okrugin S.A., Borel K.N., Efimova E.V. Prehospital mortality rate from acute myocardial infarction and possible ways to reduce // Complex Issues of Cardiovascular Diseases. – 2012. – № 2. – P. 28-33.

3. Khurs E.M., Poddubnaya A.V. Echocardiography in the Diagnosis of a Structural and Functional Cardiac State and Cardiac Remodeling // Ultrasound and functional diagnostics. – 2010. – Vol. 1. – P. 89-100.
4. Shlyakhto E.V., Konradi A.O. The role of genetic factors in the remodeling of the cardiovascular system in hypertensive disease // Arterial Hypertension. – 2002. – № 3. – P. 107-114.
5. Blich M., Sebbag A., Attias J. Cardiac troponin I elevation in hospitalized patients without acute coronary syndromes // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 10. – P. 1384-1388.
6. Eto M., Saito M. Familial type III hyperlipoproteinemia // Nihon Rinsho. – 2013. – Vol. 71. – P. 1590-1594.
7. Grammer T.B., Hoffmann M.M., Scharnagl H., Kleber M.E., Silbernagel G., Pilz S., et al. Smoking, apolipoprotein E genotypes, and mortality (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study) // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 1298-1305.
8. Hu M., Mak V.W., Tomlinson B. Polymorphisms in apolipoprotein E and apolipoprotein A-V do not influence the lipid response to rosuvastatin but are associated with baseline lipid levels in Chinese patients with hyperlipidemia // J. Clin. Lipidol. – 2012. – Vol. 6. – P. 585-592.
9. Huang H., Liu J., Feng Y., Chen W. The distribution of apolipoprotein E gene polymorphism in Chinese civil aircrews, and a possible risk factor to their overweight and dyslipidemia is cumulative flight time // Clin. Chim. Acta. – 2013. – Vol. 1. – P. 36-40.
10. Lee M.J., Chien K.L., Chen M.F., Stephenson D.A., Su T.C. Overweight modulates APOE and APOA5 alleles on the risk of severe hypertriglyceridemia // Clin. Chim. Acta. – 2013. – Vol. 1. – P. 31-35.
11. Maxwell T.J., Ballantyne C.M., Cheverud J.M., Guild C.S., Ndumele C.E., Boerwinkle E. APOE modulates the correlation between triglycerides, cholesterol, and CHD through pleiotropy, and gene-by-gene interactions // Genetics. – 2013. – Vol. 195. – P. 1397-1405.
12. Singh P.P., Singh M., Mastana S.S. APOE distribution in world populations with new data from India and the UK // Ann Hum Biol. – 2006. – Vol. 33. – P. 279-308.
13. Tanquturi P., Pullareddy B., Kumar P.S., Murthy D.K. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and myocardial infarction. Biochem. Genet. – 2013. – Vol. 51. – P. 398-405.
14. Tisko R., Sopkova Z., Habalova V., Dorkova Z., Slaba E., Javorsky M. et al. Effects of apolipoprotein E genotype on serum lipids in obstructive sleep apnoea // Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 43. – P. 1097-1105.
15. Twerenbold R., Jaffe A., Reichlin T. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33, № 5. – P. 579-586.
16. Tynnela P., Goebeler S., Ilveskoski E., Mikkelsen J., Perola M., Lehtimäki T., et al. Age-dependent interaction of apolipoprotein E gene with eastern birthplace in Finland affects severity of coronary atherosclerosis and risk of fatal myocardial infarction – Helsinki Sudden Death Study // Ann Med. – 2013. – Vol. 45. – P. 213-219.
17. Xu H., Li H., Liu J., Zhu D., Wang Z., Chen A., et al. Meta-analysis of apolipoprotein E gene polymorphism and susceptibility of myocardial infarction // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – P. 374-383.
18. Yin Y.W., Sun Q.Q., Zhang B.B., Hu A.M., Liu H.L., Wang Q., et al. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of coronary artery disease in Chinese population: evidence from a meta-analysis of 40 studies // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – P. 233-241.

Координаты для связи с авторами: *Иноземцева Анастасия Анатольевна* – очный аспирант ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», тел. +7-905-969-95-11, e-mail: nastya060988@yandex.ru; *Капиталан Василий Васильевич* – д-р мед. наук, зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», тел. +7-905-969-96-31, e-mail: v_kash@mail.ru; *Гордеева Людмила Александровна* – канд. биол. наук, зав. лабораторией иммуногенетики, ФГБУН «Институт экологии человека» Сибирского отделения Российской академии наук, e-mail: gorsib@rambler.ru; *Аргунова Юлия Александровна* – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории реабилитации мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», тел. +7-923-517-03-51, e-mail: argunova-u@mail.ru; *Барбараиш Ольга Леонидовна* – д-р мед. наук, профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: olb61@mail.ru.

