

Ближайшие и отдаленные исходы ишемической болезни сердца в зависимости от молекулярно-генетических характеристик пациентов

И.А.Мелентьев¹, А.А.Вершинин¹, А.С.Мелентьев¹, Н.А.Малыгина², И.В.Костомарова²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. А.С.Мелентьев);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Российский геронтологический научно-клинический центр, лаборатория клинической генетики, Москва (зав. лабораторией — к.м.н. И.В.Костомарова)

В зависимости от инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента и HindIII ДНК-полиморфизма гена липопротеинлипазы изучены особенности клинического течения ИБС и пятилетняя выживаемость пациентов после обострения этого заболевания. Установлено, что наиболее важными генетическими предикторами ближайших и отдаленных неблагоприятных исходов острых форм ИБС являются генотип H⁺H⁺ гена липопротеинлипазы, генотип DD гена ангиотензинпревращающего фермента и сочетание этих генотипов.

Ключевые слова: полиморфизм гена липопротеинлипазы, полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда

Immediate and Long-Term Outcomes of Coronary Heart Disease, Depending on the Molecular Genetic Characteristics of Patients

I.A.Melentyev¹, A.A.Vershinin¹, A.S.Melentyev¹, N.A.Malygina², I.V.Kostomarov²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Radial Diagnosis of Pediatric Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. A.S.Melentyev);

²Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontological Scientific Clinical Center, Laboratory of Clinical Genetics, Moscow (Head of the Laboratory — PhD I.V.Kostomarov)

Depending on the insertion-deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme and HindIII DNA polymorphism of lipoprotein lipase gene there were studied the clinical course of coronary heart disease and five-year survival of patients after an exacerbation of the disease. It was found that the most important genetic predictors of short- and long-term adverse outcomes of acute ischemic heart disease are the genotype H⁺H⁺ of lipoprotein lipase gene, DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene and the combination of these genotypes.

Key words: polymorphism of the lipoprotein lipase gene, polymorphism of angiotensin converting enzyme gene, coronary heart disease, unstable angina pectoris, myocardial infarction

Для корреспонденции:

Мелентьев Илья Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 952-7397

E-mail: golybev77@mail.ru

Статья поступила 26.05.2014, принята к печати 17.09.2014

Генетическое тестирование служит методическим базисом нового научного направления — персонализированной предиктивной медицины, имеющей профилактическую направленность и предполагающей детальный учет наследственной обусловленности мультифакториальных заболеваний, на основе которого может быть реализован индивидуализированный терапевтический подход к больным [1]. В связи с особой важностью этой

проблемы для неотложной кардиологии нами были проведены молекулярно-генетические исследования на базе кардиологических отделений РГНКЦ и ГКБ № 4 г. Москвы [2–5].

Одним из объектов нашего изучения был двуаллельный I/D (**insertion/deletion**) **полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)**, идентификация вариантов которого основана на наличии (аллель I) или отсутствии (аллель D) в интроне 16 гена АПФ вставки из 287 пар нуклеотидов (хромосома 17q23). Наряду с геном АПФ другим объектом изучения послужил двуаллельный HindIII ДНК-полиморфизм гена липопротеинлипазы (ЛПЛ), связанный с наличием (H⁺) или отсутствием (H⁻) сайта рестрикции для рестриктазы HindIII в интроне 8 (хромосома 8p22).

Полученные нами данные, касающиеся различных ассоциаций и механизмов влияния этих полиморфизмов на патогенез коронарной недостаточности, и анализ литературных источников, посвященных проблемам генетической кардиологии, позволили наметить возможные пути дальнейшего исследовательского поиска. Например, до сих пор неизвестно, существует ли связь между тяжестью клинических проявлений ишемической болезни сердца, определяющих неблагоприятный ближайший и отдаленный прогнозы пациентов, и носительством генотипов, считающихся наследственными факторами риска возникновения этого заболевания. Для ответа на столь актуальный вопрос вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений мы изучили распределение у больных ИБС генотипов **DD, ID и II гена АПФ и генотипов H⁺H⁺, H⁺H⁻ и H⁻H⁻**, которыми представлен HindIII ДНК-полиморфизм гена ЛПЛ.

Цель исследования — оценить зависимость ближайших и отдаленных исходов ишемической болезни сердца от генетических характеристик больных.

Пациенты и методы

Молекулярно-генетический анализ образцов крови 185 мужчин (средний возраст — $57,15 \pm 7,42$ года), госпитализированных по скорой помощи с подозрением на возможный инфаркт миокарда (ИМ) в блок кардиореанимации, осуществляли в лаборатории клинической генетики РГНКЦ по ранее описанным методикам [3, 6, 7]. В ходе клинико-инструментального и лабораторного обследования диагноз «инфаркт миокарда» был подтвержден у 131 больного. Инфаркт миокарда, осложненный развитием тяжелых нарушений ритма и проводимости сердца, отеком легких, кардиогенным шоком, развитием острой аневризмы левого желудочка или ранней постинфарктной стенокардией (ИМ_{осл}), наблюдали у 75 больных, имевших одно или несколько из данных осложнений. У 56 больных ИМ протекал без осложнений (ИМ_{неосл}), а у 54 больных после исключения ИМ был установлен диагноз «нестабильная стенокардия» (НС). Все пациенты получали стандартную терапию дезагрегантами, нитратами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ и продолжали рекомендованное лечение на постгоспитальном этапе.

С 2005 г. проводили ежегодный контроль состояния всех выписанных из стационара генотипированных пациентов для осуществления генотипически дифференцированного анализа отдаленных исходов заболевания и выживаемости больных. Эта задача была поставлена в связи с заключением В.С.Баранова (2009), что не поперечные, а только продольные многолетние наблюдения могут способствовать преодолению многочисленных барьеров на пути внедрения в практику генетического тестирования наследственной предрасположенности к таким тяжелым заболеваниям, как ИБС. Призывая к проведению лонгитюдных проспективных исследований, автор отмечал, что «к сожалению, объективные трудности организации, сложности оценки отдаленных результатов существенно затрудняют их проведение. Поэтому солидные проспективные исследования результатов генетического тестирования пока отсутствуют» [1]. Стремясь, хотя бы отчасти, восполнить этот пробел, мы провели пятилетнее исследование по проверке гипотезы о зависимости как ближайших исходов острого коронарного синдрома, так и отдаленных исходов ИБС от генетических характеристик пациентов.

Метод балльных оценок [1] изучаемых генотипов применяли для определения ген-генных взаимодействий и возможных связей аллелей, предрасполагающих к развитию ИБС, с выраженностью традиционных факторов риска этого заболевания. В наблюдаемой выборке артериальная гипертония была у 57 (30,81%) человек, повышенный уровень холестерина крови — у 50 (27,03%), индекс массы тела более 30 кг/м² — у 27 (14,59%), сахарный диабет 2 типа — у 8 (4,32%) больных, а сочетание двух и более факторов риска имели 36 (19,46%) обследованных.

При статистическом анализе полученных результатов использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса, F-критерий Фишера и коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты с гомозиготным генотипом DD гена АПФ и пациенты с гомозиготным генотипом H⁺H⁺ гена ЛПЛ достоверно ($p < 0,05$) чаще переносили ИМ, тогда как у носителей гетерозиготного генотипа ID обострение ИБС достоверно ($p < 0,05$) чаще протекало в форме НС (табл. 1). В группе больных ИМ носительство гомозиготного генотипа **DD гена АПФ также оказывало прогностически неблагоприятное влияние** (табл. 2).

Больные ИМ с генотипом DD гена АПФ достоверно чаще имели жизнеугрожающие осложнения в остром периоде заболевания, а больные с генотипом ID достоверно чаще переносили его без осложнений. Вероятность осложнений имела недостоверную тенденцию к повышению у носителей генотипа H⁺H⁺ гена ЛПЛ. Таким образом, в сравниваемых группах по мере нарастания тяжести соматических нарушений (НС–ИМ_{неосл}–ИМ_{осл}) выявлено увеличение частоты встречаемости носителей генотипа DD и снижение частоты встречаемости носителей генотипа ID и генотипа II гена АПФ. В этих же группах обнаружено увеличение частоты встречаемости носителей гено-

Таблица 1. Частота встречаемости носителей генотипов гена АПФ и гена ЛПЛ в группах больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда

Исследуемые генотипы генов АПФ и ЛПЛ	Нестабильная стенокардия (n = 54)	Инфаркт миокарда (n = 131)
DD	14 (25,9%)	71 (54,20%)*
ID	29 (53,70%)	44 (33,59%)**
II	11 (20,37%)	16 (12,21%)
H ⁺ H ⁺	20 (37,04%)	78 (59,54%)**
H ⁺ H ⁻	28 (51,85%)	44 (33,59%)
H ⁻ H ⁻	6 (11,11%)	9 (6,87%)

Здесь и в табл. 2–6 указана достоверность различия (p) сравниваемых групп по критерию χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность; * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,05$ при сравнении с группой больных нестабильной стенокардией

Таблица 2. Частота встречаемости генотипов гена АПФ и гена ЛПЛ в группе больных инфарктом миокарда неосложненного и осложненного течения

Исследуемые генотипы генов АПФ и ЛПЛ	ИМ _{неосл} (n = 56)	ИМ _{осл} (n = 75)
DD	17 (30,36%)	54 (72,00%)*
ID	29 (51,79%)	15 (20,00%)**
II	10 (17,86%)	6 (8,00%)
H ⁺ H ⁺	31 (55,36%)	47 (62,67%)
H ⁺ H ⁻	19 (33,93%)	25 (33,33%)
H ⁻ H ⁻	6 (10,71%)	3 (4,00%)

* — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$ при сравнении с группой больных с ИМ_{неосл}

типа H⁺H⁺ гена ЛПЛ и снижение частоты встречаемости носителей генотипов H⁺H⁻ и генотипа H⁻H⁻ гена ЛПЛ. По методу балльных оценок, усредненный показатель влияния аллелей D гена АПФ и H⁺ гена ЛПЛ был достоверно выше у больных ИМ, чем у больных ИС ($1,94 \pm 0,06$ и $1,58 \pm 0,10$ балла соответственно; $p < 0,01$), и достоверно выше у больных ИМ_{осл}, чем у больных ИМ_{неосл} ($1,88 \pm 0,07$ и $1,36 \pm 0,08$ балла соответственно; $p < 0,01$).

Тем самым у больных ИБС наиболее неблагоприятным в остром периоде болезни было сочетание носительства генотипа DD гена АПФ и генотипа H⁺H⁺ гена ЛПЛ, выявленное у 52 больных. Это сочетание присутствовало в группе больных ИС у 6 (11,11%), а в группе больных ИМ — у 46 (35,11%) пациентов ($p < 0,01$), встречаясь у 11 (19,64%) больных ИМ_{неосл} и у 35 (46,67%) больных ИМ_{осл} ($p < 0,05$). Наиболее редким у обследованных пациентов было сочетание генотипа II гена АПФ и генотипа H⁻H⁻ гена ЛПЛ. Тот факт, что это сочетание имело место лишь у 1 больного ИС и у 1 больного ИМ_{неосл}, вероятно, может свидетельствовать о протективной роли аллеля I гена АПФ и аллеля H⁻ гена ЛПЛ в отношении риска возникновения и неблагоприятного течения ИБС. К тому же влияние этих аллелей в совокупности, по методу балльных оценок, хотя и не обнаруживало связей с индексом массы тела, но имело достоверные отрицательные корреляции с уровнями систолического артериального давления ($R = -0,25$; $p < 0,001$), общего холестерина ($R = -0,22$; $p < 0,01$) и сахара в крови ($R = -0,19$; $p < 0,05$). Тем самым склонность к артериальной гипертензии, нарушениям холестерина и углеводного обмена как факторам риска

ИБС может быть следствием совокупного влияния аллелей D гена АПФ и H⁺ гена ЛПЛ.

На 2-м этапе исследования — в отдаленный период от обострения ИБС, послужившего причиной госпитализации пациентов, — оценивали летальные исходы, их причины и сроки наступления смерти, а также новые нефатальные случаи обострения ИБС в форме ИС или ИМ. За 5 лет наблюдения из 185 больных умерли 50 (27,03%) человек. Причиной смерти у 43 (23,24%) больных был ИМ, а у 7 (3,78%) пациентов наступление смерти было связано с некоронарогенными причинами — с онкологической патологией у 6 больных и с несчастным случаем у 1 пациента.

Из 54 больных ИС умерли 6 (11,11%), а из 131 больных ИМ достоверно ($p < 0,05$) больше — 44 (33,59%) человека. Различия по числу летальных исходов в группе из 56 больных ИМ_{неосл} — 12 (21,43%) случаев смерти, и в группе из 75 больных ИМ_{осл} — 32 (42,67%) случая, также достоверны ($p < 0,05$). Закономерно меньшая пятилетняя выживаемость больных с изначально большей тяжестью нарушений соматического статуса была ассоциирована с повышенной частотой встречаемости носителей генотипа DD гена АПФ и носителей генотипа H⁺H⁺ гена ЛПЛ (в группе больных ИМ по сравнению с ИС и в группе больных ИМ_{осл} по сравнению с ИМ_{неосл}). При этом из всех 50 умерших пациентов генотип DD гена АПФ имели 35 (70%), а генотип ID — 10 (20%) больных, что достоверно ($p < 0,001$) реже.

Генотип II гена АПФ также встречался достоверно ($p < 0,001$) реже — лишь у 5 (10%) скончавшихся боль-

ных, чем генотип DD. В целом носителей генотипов ID и II гена АПФ среди умерших было достоверно ($p < 0,01$) меньше — 15 (30%), чем носителей генотипа DD. Полученные нами данные о существенном вкладе генотипа DD в танатогенез у коронарных больных соответствуют результатам генетического исследования, осуществленного на материале аутопсий пациентов, умерших от ИМ [8].

Судя по доступной нам литературе, исследования, посвященные влиянию HindIII ДНК-полиморфизма гена ЛПЛ на риск летальных исходов у больных ИБС при многолетнем наблюдении, еще не проводили, однако в ряде клиничко-генетических сопоставлений была обнаружена связь случаев развития ИМ с носительством генотипа H^+H^+ гена ЛПЛ [9–11]. В нашей выборке в группе умерших пациентов встречаемость генотипа H^+H^+ гена ЛПЛ, который имели 33 (66%) больных, была достоверно ($p < 0,05$) большей по сравнению с встречаемостью генотипа H^+H^- — у 16 (32%) пациентов, и по сравнению с встречаемостью генотипа H^-H^- — лишь у 1 (2%; $p < 0,001$) умершего больного. В целом носителей генотипов H^+H^- и H^-H^- гена ЛПЛ — 17 (34%) человек, среди умерших было достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем носителей генотипа H^+H^+ .

Эти наблюдения позволили нам для дальнейшего анализа суммировать количество больных ИБС, имеющих аллель H^- гена ЛПЛ в гомозиготном или в гетерозиготном состоянии, и сравнить частоту встречаемости случаев смерти по коронарогенным и некоронарогенным причинам в группе больных с генотипом H^+H^+ гена ЛПЛ и в объединенной группе больных с генотипами H^+H^- и H^-H^- . Таким же образом мы сопоставляли показатели летальности в зависимости от полиморфизма гена АПФ, суммировав количество больных с генотипами ID и II, для сравнения этой объединенной группы по случаям летальных исходов от разных причин с группой носителей генотипа DD гена АПФ. Тот факт, что прогноз благоприятных и неблагоприятных отдаленных исходов ИБС при пятилетнем наблюдении мо-

жет определяться не только клиническими, но и генетическими факторами демонстрирует табл. 3.

Повышение риска смерти вследствие нового фатального обострения ИБС и развития ИМ оказалось связанным с носительством генотипа H^+H^+ гена ЛПЛ и в еще большей степени — с носительством генотипа DD гена АПФ. В группе пациентов, имеющих сочетание этих прогностически неблагоприятных генотипов, более половины умерли в течение 5 лет после выписки из кардиологических отделений (табл. 4).

Как следует из табл. 4, количество летальных исходов среди больных, имеющих сочетание генотипов DD гена АПФ и H^+H^+ гена ЛПЛ, превышало суммарное число случаев смерти у больных с другими сочетаниями генотипов данных генов и к тому же было достоверно ($p < 0,05$) большим по сравнению с числом случаев смерти как среди больных, имеющих сочетание генотипов DD и H^+H^+ , так и среди больных со всеми вариантами гена ЛПЛ в сочетании с генотипом ID гена АПФ. По методу балльных оценок, усредненный показатель влияния аллелей D гена АПФ и H^+ гена ЛПЛ был достоверно выше у скончавшихся пациентов, чем у выживших ($1,79 \pm 0,07$ и $1,40 \pm 0,27$ балла соответственно; $p < 0,01$).

Важно отметить, что достоверных отличий по возрасту группы умерших больных с сочетанием генотипов DD гена АПФ и H^+H^+ гена ЛПЛ от объединенной группы умерших носителей всех других генотипических сочетаний исследуемых нами генов не было ($60,68 \pm 6,42$ и $64,75 \pm 5,53$ года соответственно; $p > 0,05$). Однако эти две группы больных, имевших и не имевших в геноме сочетания генотипов DD и H^+H^+ , достоверно различались по сроку наступления летальных исходов в отдаленном периоде после выписки из стационара (табл. 5).

Наибольшая летальность больных с сочетанием генотипов DD и H^+H^+ отмечена на протяжении первых двух лет, и вследствие этого после 3-го года наблюдения число летальных исходов стало достоверно преобладать в

Таблица 3. Число и причины летальных исходов в генотипически дифференцированных группах больных

Причины летальных исходов	Генотипы			
	DD ($n = 85$)	ID и II ($n = 100$)	H^+H^+ ($n = 98$)	H^+H^- и H^-H^- ($n = 87$)
ИМ	32 (37,65%)	11 (11%)*	30 (30,61%)	13 (14,94%)**
Некоронарная смертность	3 (3,53%)	4 (4%)	3 (3,06%)	4 (4,60%)
Всего	35 (41,18%)	15 (15%)*	33 (33,67%)	17 (19,54%)

* — $p < 0,01$ при сравнении с группой носителей генотипа DD гена АПФ;
** — $p < 0,05$ при сравнении с группой носителей генотипа H^+H^+ гена ЛПЛ

Таблица 4. Число летальных исходов в группах пациентов с различными сочетаниями генотипов гена АПФ и гена ЛПЛ

Причины летальных исходов	Сочетания генотипов								
	DD и H^+H^+ ($n = 52$)	DD и H^+H^- ($n = 27$)	DD и H^-H^- ($n = 6$)	ID и H^+H^+ ($n = 36$)	ID и H^+H^- ($n = 30$)	ID и H^-H^- ($n = 7$)	II и H^+H^+ ($n = 10$)	II и H^+H^- ($n = 15$)	II и H^-H^- ($n = 2$)
ИМ	25 (48,08%)	6 (22,22%)	1 (16,67%)	3 (8,33%)	3 (10,00%)	0 (0%)	2 (20%)	3 (20%)	0 (0%)
Некоронарная смертность	3 (5,77%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (13,33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Всего	28 (53,85%)	6 (22,22%)	1 (16,67%)	3 (8,33%)	7 (23,33%)	0 (0%)	2 (20%)	3 (20%)	0 (0%)

Таблица 5. Число летальных исходов среди больных с наличием и отсутствием сочетания генотипов DD гена АПФ и Н⁺Н⁺ гена ЛПЛ в различные сроки от момента выписки

Срок наступления смерти от момента выписки	Больные с сочетанием генотипов DD и Н ⁺ Н ⁺ (n = 28)	Больные без сочетания генотипов DD и Н ⁺ Н ⁺ (n = 22)
1 год	11 (39,29%)	1 (4,55%)*
2 года	12 (42,86%)	2 (9,09%)*
3 года	4 (14,29%)	4 (18,18%)
4 года	1 (3,57%)	7 (31,82%)*
5 лет	0 (0%)	8 (36,36%)*

* — $p < 0,05$ при сравнении с группой больных с наличием сочетания генотипов DD и Н⁺Н⁺

Таблица 6. Число повторных госпитализаций у 135 выживших больных за 5 лет наблюдения в генотипически дифференцированных группах

Повторные госпитализации	DD (n = 50)	ID и II (n = 85)	Н ⁺ Н ⁺ (n = 65)	Н ⁺ Н ⁻ и Н ⁻ Н ⁻ (n = 70)	DD и Н ⁺ Н ⁺ (n = 24)	Отсутствие сочетания DD и Н ⁺ Н ⁺ (n = 111)
По поводу ИС	11 (22,00%)	7 (8,24%)	10 (15,38%)	8 (11,43%)	5 (20,83%)	13 (11,71%)
По поводу ИМ	15 (30,00%)	4* (4,71%)	17 (26,15%)	2# (2,86%)	13 (54,17%)	6^ (5,41%)
Всего	26 (52,00%)	11** (12,94%)	27 (41,54%)	10# (14,29%)	18 (75,00%)	19^ (17,12%)

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ при сравнении с группой носителей генотипа DD гена АПФ;

— $p < 0,01$ при сравнении с группой носителей генотипа Н⁺Н⁺ гена ЛПЛ;

^ — $p < 0,001$ при сравнении с группой больных с наличием сочетания генотипов DD и Н⁺Н⁺

группе пациентов, не имевших сочетания генотипов DD гена АПФ и Н⁺Н⁺ гена ЛПЛ. К 5-му году наблюдения, который характеризовался пиком летальности в группе больных без сочетания генотипов DD и Н⁺Н⁺, из 52 носителей данного сочетания в живых оставались лишь 24. При этом его наличие оказывало негативное влияние на состояние выживших пациентов, несмотря на отсутствие новых случаев смерти. По методу балльных оценок, усредненный показатель эффектов, связанных с аллелями D гена АПФ и Н⁺ гена ЛПЛ, был достоверно выше у больных с повторными обострениями ИБС, требовавшими госпитализации, чем у пациентов с относительно благоприятным стабильным течением болезни ($1,97 \pm 0,08$ и $1,32 \pm 0,09$ балла соответственно; $p < 0,01$).

Частота повторных госпитализаций в различные стационары была достоверно большей у больных с генотипом DD гена АПФ и у больных с генотипом Н⁺Н⁺ гена ЛПЛ в основном за счет госпитализаций по поводу развития ИМ (табл. 6). При сочетании этих генотипов риск возникновения новых случаев ИМ был максимально высок, однако вклад в эту закономерность влияний, связанных с носительством генотипов DD гена АПФ и генотипа Н⁺Н⁺ гена ЛПЛ, по-видимому, различался. Данное предположение требует отдельного обсуждения.

С точки зрения классических представлений в кардиологии о факторах риска возникновения в популяции новых случаев ИМ более очевидна патогенная роль генотипа Н⁺Н⁺ гена ЛПЛ, поскольку, как было установлено нами ранее, у больных ИБС с этим генотипом достоверно выше показатели среднего уровня общего холестерина и триглицеридов, чем у больных с генотипами Н⁺Н⁻

и Н⁻Н⁻ [3]. Носительство генотипа DD гена АПФ, напротив, повышает вероятность ИБС и ИМ прежде всего у лиц, не подверженных ни гиперхолестеринемии, ни гипертриглицеридемии, ни табакокурению, ожирению или артериальной гипертензии, то есть у лиц с низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений по стандартным критериям [12].

Такие «нестандартные» пациенты не вовлечены в профилактические программы, нередко остаются без должного внимания врачей, которые могли бы своевременно проявить большую терапевтическую настороженность при условии внедрения в повседневную кардиологическую практику генетического тестирования по гену АПФ. Тем более что вопрос о природе патогенных влияний носительства генотипа DD этого гена и о внешне-средовых условиях, в которых такие влияния могут усиливаться или ослабляться, остается открытым. Его решению, по-видимому, может способствовать учет не только биологических, но и других «неклассических» факторов риска ИБС, в частности психологических, ассоциации которых с генотипом DD гена АПФ были обнаружены и представлены нами в предшествующих публикациях [5, 13].

Соотнесение данных генетического и психологического тестирования — это самостоятельная линия научных работ, которая в ближайшей перспективе, как мы прогнозируем, позволит осуществить синтез подходов молекулярно-предиктивной персонализированной медицины и клинической персонологии [14]. В рамках данного направления медицинской психологии изучают, в частности, такие личностно-поведенческие predispositions к развитию ИБС, как повышенная враждебность, импуль-

сивность и стресс-коронарный поведенческий тип А. Как было установлено нами, они достоверно ассоциированы с носительством генотипа DD гена АПФ, что может объяснить его независимое от классических факторов риска ИБС влияние на вероятность возникновения этого заболевания и его неблагоприятных исходов [5, 13]. Другие исследователи также обнаружили, что носителей генотипа DD отличает от носителей генотипов ID и II гена АПФ повышенная стрессовая реактивность [15] и наибольшая предрасположенность к выраженным и длительным коронарнопастическим реакциям в ответ на эмоциональный стресс [16]. К тому же осуществленный в 52 странах мира эпидемиологический проект INTERHEART позволил установить, что психосоциальный стресс является независимым фактором риска развития ИМ, предопределяющим возникновение этой самой грозной клинической формы ИБС в большей степени, чем «классические» биологические факторы риска [17].

В связи с этими важными находками возрастает роль исследований в русле поведенческой кардиологии (психокордиологии) [18], для которой, как можно думать, в будущем будут значимы достижения клинической психогенетики (генетики поведения), все больше ориентирующейся на применение молекулярно-генетических технологий. Так или иначе, но оценку полиморфных вариантов гена АПФ вместе с другими маркерами предрасположенности к развитию ИБС уже сегодня можно использовать для отработки принципов персонализированной молекулярно-предиктивной медицины, предназначение которой многие ученые видят в компенсации недостатков «медицины, основанной на доказательствах». Так, главный клинический фармаколог Минздрава России академик РАМН В.И.Петров (2013) отмечает, что даже самые качественно разработанные рекомендации на основе методов «доказательной медицины» в действительности применимы лишь к 80% пациентов и могут представлять опасность для 20% больных. В их число, по В.И.Петрову, входят наиболее тяжелые пациенты среднего возраста и весь гериатрический контингент [19].

Отсюда вытекает необходимость «персонализации медицины» путем вычленения из общей популяции именно тех конкретных больных, которым тот или иной метод диагностики и лечения принесет наибольшую пользу [20]. Полученные нами данные позволяют разделить эту позицию, которая означает возрождение традиционной для отечественной школы интернистов гиппократовской установки на индивидуализированный подход к пациенту — «лечить не болезнь, а больного».

Выводы

1. Молекулярно-генетические методы из арсенала средств предиктивной персонализированной медицины могут использоваться для прогнозирования особенностей течения ИБС на стационарном этапе и в последующие 5 лет после выписки пациентов из больницы.

2. На раннем госпитальном этапе установлена ассоциация исходов острого коронарного синдрома в нестабиль-

ную стенокардию и инфаркт миокарда с носительством различных генотипов гена ангиотензинпревращающего фермента и гена липопротеинлипазы. Генотип Н⁺Н⁺ гена ЛПЛ встречается достоверно реже в группе больных ИБС, чем в группе больных ИМ, а генотип DD гена АПФ отмечен в группе больных ИМ достоверно чаще, чем в группе больных ИБС. Пациенты с генотипом ID гена АПФ чаще переносят обострение ИБС в форме ИБС, чем в форме ИМ.

3. Жизнеугрожающие осложнения в остром периоде ИМ не имеют достоверной связи с полиморфизмом гена ЛПЛ, но ассоциированы с полиморфизмом гена АПФ: носители генотипа ID гена АПФ чаще переносят неосложненный ИМ, чем осложненный, а носители генотипа DD, напротив, чаще переносят осложненный ИМ.

4. Сочетание генотипа DD гена АПФ и генотипа Н⁺Н⁺ гена ЛПЛ повышает риск развития ИМ и его осложненного течения. Это сочетание имеет место достоверно чаще у больных ИМ, чем у больных ИБС, и достоверно чаще у пациентов с осложненным ИМ, чем с неосложненным.

5. Пятилетняя летальность, обусловленная развитием фатальных ИМ, у больных ИБС с генотипом DD гена АПФ достоверно превышает таковую у больных с генотипами ID и II гена АПФ. Число летальных исходов по причине ИМ у больных с генотипом Н⁺Н⁺ гена ЛПЛ достоверно выше аналогичного показателя у больных с генотипами Н⁺Н⁻ и Н⁻Н⁻.

6. Максимально высокий уровень пятилетней летальности и более ранние сроки наступления смерти отмечены у больных ИБС с сочетанием генотипа DD гена АПФ и генотипа Н⁺Н⁺ гена ЛПЛ. В группе носителей этого генотипического сочетания умирает более половины (53,8%) пациентов. Причем больные с сочетанием генотипов DD и Н⁺Н⁺ умирают достоверно чаще пациентов, не имеющих этого сочетания, как в первый, так и во второй годы наблюдения.

7. Среди выживших больных ИБС частота повторных госпитализаций в связи с развитием ИМ за 5 лет наблюдения выше у пациентов с генотипом DD, чем у больных с генотипами ID и II гена АПФ, и выше у пациентов с генотипом Н⁺Н⁺, чем с генотипами Н⁺Н⁻ и Н⁻Н⁻ гена ЛПЛ. У больных с сочетанием генотипов DD и Н⁺Н⁺ повторные госпитализации по поводу ИМ происходят чаще, чем у пациентов, не имеющих этого сочетания.

Литература

1. Баранов В.С. Генные сети и гены предрасположенности // Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С.Баранова. СПб.: Изд-во Н-Л. 2009. С.73–454.
2. Вершинин А.А., Мелентьев И.А., Малыгина Н.А. и др. Клиническое течение ишемической болезни сердца и постинфарктное ремоделирование у больных с различными генотипами гена ангиотензинпревращающего фермента // Вестн. РГМУ. 2006. №3. С.9–15.
3. Малыгина Н.А., Мелентьев А.С., Костомарова И.В. и др. Ассоциации HindIII ДНК-полиморфизма гена липопротеинлипазы с инфарктом миокарда и продолжительностью жизни у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста // Мол. биол. 2001. №5. С.787–792.

Ближайшие и отдаленные исходы ишемической болезни сердца
в зависимости от молекулярно-генетических характеристик пациентов

4. Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Мелентьев А.С. и др. Связь I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента с наследственной предрасположенностью к инфаркту миокарда и прогноз течения ИБС у больных пожилого возраста // *Клин. мед.* 2002. №8. С.25–29.
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 // *Рос. кардиол. журн.* 2009. №4 (78). С.68–72.
6. Водолагина Н.Н., Малыгина Н.А., Костомарова И.В. и др. Продолжительность жизни и гены липидного обмена у больных с хронической ишемией мозга старших возрастных групп // *Нижегородск. мед. журн.* 2007. №6. С.12–17.
7. Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Криводубская Т.Ю. и др. Анализ полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ишемической болезнью сердца и гипертонией // *Кардиология.* 2000. №4. С.19–22.
8. Evans A.E., Poirier O., Kee F. et al. Polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene in subjects who die from coronary heart disease // *Q J Med.* 1994. V.87 (4). P.211–214.
9. Heiss G., Sharrett A.R., Barnes R. et al. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in ARIC study // *Am J Epidemiol.* 1991. V.134 (3). P.250–256.
10. Jemaa R., Fumeron F., Poirier O. et al. Lipoprotein lipase gene polymorphisms: associations with myocardial infarction and lipoprotein levels, the ECTIM study // *J Lipid Res.* 1995. V.36 (10). P.2141–2146.
11. Peacock R.E., Hamsten A., Nilsson-Ehle P., Humphries S.E. Association between lipoprotein lipase gene polymorphisms and plasma correlations of lipids, lipoproteins and lipase activities in the young myocardial infarction survivors and age-matched healthy individual from Sweden // *Atherosclerosis.* 1992. V.97 (2–3). P.171–185.
12. Шахнович Р.М. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента и ишемическая болезнь сердца // *Кардиология.* 1999. №8. С.68–74.
13. Мелентьев И.А., Вершинин А.А., Колесникова Е.А. и др. Клиническое течение ишемической болезни сердца, постинфарктное ремоделирование, психологический статус и сроки госпитализации у больных с различными генотипами гена ангиотензинпревращающего фермента // *Рос. кардиол. журн.* 2006. №3 (59). С.6–16.
14. Семке В.Я., Хритинин Д.Ф., Цыганков Б.Д. Персоналогия и психотерапия. М.: Медицина, 2009. 520 с.
15. Богданова Л.В. Профилактика старения // *Геронтопсихология: Учеб. пособие / Под ред. Г.С.Никифорова.* СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2007. С.330–331.
16. Oike Y., Hata A., Ogata Y. et al. Angiotensin converting enzyme as a genetic risk factor for coronary artery spasm. Implication in the pathogenesis of myocardial infarction // *J Clin Invest.* 1995. V.96 (6). P.2975–2979.
17. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet.* 2004. V.364 (9438). P.937–952.
18. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю. и др. Психокardiология и основные аспекты психосоматической медицины // Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю. и др. Психокardiология. М.: Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2005. С.16–26.
19. Петров В.И. Доказательная медицина и клиническое мышление: союзники или оппоненты? // *Труды 19-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство».* Лекции для практикующих врачей. М., 2013. С.63–80.
20. Котельников М.В. Профилактика и лечение тромбозов: международные рекомендации и реальная клиническая практика // *Труды 19-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство».* Лекции для практикующих врачей. М., 2013. С.110–140.

Информация об авторах:

Мелентьев Александр Серафимович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 952-7397
E-mail: golybev77@mail.ru

Вершинин Алексей Анатольевич, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 952-7397
E-mail: versal8@hotmail.com

Костомарова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией клинической генетики Российского геронтологического научно-клинического центра
Адрес: 129226, Москва, ул. Леонова, 16А
Телефон: (499) 187-1254
E-mail: Erri06@rambler.ru

Малыгина Наталья Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической генетики Российского геронтологического научно-клинического центра
Адрес: 129226, Москва, ул. Леонова, 16А
Телефон: (499) 187-1254
E-mail: HLA2222@yandex.ru