

ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Шляхто Е. В.^{1,2}, Сергеева Е. Г.¹, Беркович О. А.^{1,2}, Пчелина С. Н.¹, Зарайский М. И.¹, Ионова Ж. И.¹, Полякова Е. А.¹, Баранова Е. И.¹

Цель. Выявить молекулярно-генетические предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Проведено клинико-генетическое обследование 567 больных ИБС, из них за 199 пациентами осуществлено динамическое наблюдение. Генотипы Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala гена *PPAR-γ2*, генотипы L162L и L162V гена *PPAR-α*, генотипы A603A, A603G, G603G гена тканевого фактора были определены методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом.

Результаты. Носительство аллеля V162 гена *PPAR-α* и аллеля Ala12 гена *PPAR-γ2* ассоциировано с развитием у больных ИБС таких конечных точек, как возобновление стенокардии, прогрессирование сердечной недостаточности, развитие жизнеугрожающих аритмий, инсульта или транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда, летальных исходов.

Наличие сахарного диабета (СД) 2 типа у больных ИБС ассоциировалось с повышением риска неблагоприятного прогноза в 2,55 раза. Выявлена связь между наличием у больных ИБС СД и смертностью.

У больных ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство и коронарное шунтирование, комбинированная конечная точка встречалась реже, чем у больных ИБС без оперативных вмешательств на коронарных артериях со снижением риска неблагоприятного прогноза ИБС в 2 раза.

Полученные результаты, по-видимому, объясняются пониженной способностью к ингибции сигнального пути NF-κB у носителей аллелей V162 и Ala12 генов *PPAR-α* и *PPAR-γ2*, что способствует активации факторов иммунного воспаления и атерогенеза с развитием неблагоприятных исходов ИБС. Известно, что СД 2 типа является известным фактором риска ИБС и ее осложнений.

Заключение. Наличие СД 2 типа, носительство аллеля V162 гена *PPAR-α* и аллеля Ala12 гена *PPAR-γ2* ассоциировано с неблагоприятными исходами ИБС. У больных ИБС с хирургической реваскуляризацией коронарных артерий снижался риск неблагоприятных исходов ИБС в 2 раза.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):60–66
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-60-66

Ключевые слова: рецепторы активатора пролиферации пероксисом, *PPAR*, Pro12Ala полиморфизм, L162V полиморфизм, тканевой фактор, инфаркт миокарда.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург;

бурж; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, акад. РАН, зав. кафедрой терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Сергеева Е. Г. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0003-2505-5035, Беркович О. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, зав. лабораторией ишемической болезни сердца НИИ Сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, ORCID: 0000-0002-5358-5968, Пчелина С. Н. — д.б.н., зав. лабораторией медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, ORCID: 0000-0001-7431-6014, Зарайский М. И. — д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ORCID: 0000-0002-7605-4369, Ионова Ж. И. — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0001-5795-4006, Полякова Е. А. — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-3231-6152, Баранова Е. И. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, директор, ORCID: 0000-0002-8788-0076.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zhanna@ncmed.me

NF-κB — ядерный фактор каппа-бета, *PPAR* — рецепторы активатора пролиферации пероксисом, TNF — фактор некроза опухолей, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 11.12.2017
Рецензия получена 10.01.2018
Принята к публикации 16.01.2018

PREDICTORS OF ADVERSE CLINICAL COURSE OF CORONARY HEART DISEASE: THE RESULTS FROM DYNAMICAL OBSERVATION

Shlyakhto E. V.^{1,2}, Sergeeva E. G.¹, Berkovich O. A.^{1,2}, Pchelina S. N.¹, Zarayskiy M. I.¹, Ionova Zh. I.¹, Polyakova E. A.¹, Baranova E. I.¹

Aim. To reveal the molecular genetic predictors of adverse clinical course of coronary heart disease (CHD).

Material and methods. A clinical genetic investigation performed, of 567 CHD patients, of those 199 underwent dynamic follow-up. Genotypes Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala of the gene *PPAR-γ2*, genotypes L162L and L162V gene *PPAR-α*, genotypes A603A, A603G, G603G gene of tissue factor were assessed with polymerase chain reaction and further restriction analysis.

Results. Carriage of the allele V162 gene *PPAR-α* and allele Ala12 gene *PPAR-γ2* is associated with development of the following endpoints in CHD patients: recurrent angina, progression of heart failure, life-threatening arrhythmias, stroke and transient cerebral ischemia, myocardial infarction, fatal outcomes.

Diabetes type 2 (DM2) in CHD patients was associated with the risk of adverse outcome 2.55 times. There was relation of DM2 in CHD patients and mortality. In CHD patients that undergone percutaneous coronary intervention and bypass grafting, the combination endpoint was registered rarer than in CHD patients with no interventions, with a decline of adverse CHD prognosis 2 times. The results can be explained by decreased inhibition of NF-κB pathway in carriers of V162 and Ala12 genes *PPAR-α* and *PPAR-γ2*, that facilitates activation of the factors of immune inflammation and atherogenesis with further adverse outcomes of CHD. It is known that DM2 is a risk factor of CHD and its complications.

Conclusion. Presence of DM2, carriage of allele V162 gene *PPAR-α* and allele Ala12 gene *PPAR-γ2* is associated with adverse outcomes of CHD. In CHD patients

with surgical revascularization of coronary arteries the risk of adverse CHD outcomes declined 2 times.

Russ J Cardiol. 2018;**23(7)**:60–66

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-60-66>

Key words: peroxysome proliferation activator receptor, PPAR, Pro12Ala polymorphism, L162V polymorphism, tissue factor, myocardial infarction.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Sergeeva E. G. ORCID: 0000-0003-2505-5035, Berkovich O. A. ORCID: 0000-0002-5358-5968, Pchelina S. N. ORCID: 0000-0001-7431-6014, Zarayskiy M. I. ORCID: 0000-0002-7605-4369, Ionova Zh. I. ORCID: 0000-0001-5795-4006, Polyakova E. A. ORCID: 0000-0002-3231-6152, Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — многофакторная патология, которая по-прежнему определяет высокую инвалидизацию и смертность людей работоспособного возраста (около 30% от всех летальных исходов в развитых странах) [1].

Благодаря успехам отечественного здравоохранения в оказании высокотехнологичной медицинской помощи больным ИБС после 2003г отмечается тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности [1], но Россия по-прежнему занимает одно из первых мест в мире по смертности от ИБС: 55,8% в структуре общей смертности (Данные Росстата, 2016, Федеральная служба государственной статистики, 2016).

В настоящее время для оценки индивидуального риска ИБС и её осложнений используются различные шкалы (GRACE, SYNTAX), учитывающие в основном хорошо известные “традиционные” факторы риска. Однако в последние годы выявлены новые факторы риска — гены, отвечающие за активность иммунного воспаления, липидный метаболизм, эндотелиальную функцию, ремоделирование сердца и сосудов, гомеостаз глюкозы [2]. Исходя из этого, в последние годы продолжается активный поиск молекулярно-генетических предикторов неблагоприятного течения ИБС.

Известно, что важнейшим регулятором атерогенеза является система ядерных рецепторов, включающая в себя рецепторы активатора пролиферации пероксисом (PPAR). PPAR-α — основные метаболические регуляторы катаболизма, в то время как PPAR-γ регулируют анаболизм и накопление энергии [3].

Ген *PPAR-α* локализуется в длинном плече 22-й хромосомы. L162V полиморфизм гена *PPAR-α* характеризуется заменой лейцина на валин в 162-м положении и обусловлен заменой С на G в 484-м положении 5-го экзона вышеуказанного гена. Генотип L162V гена *PPAR-α* ассоциируется с компонентами метаболического синдрома [4] и ранним дебютом ИБС (Northwick Park Heart Survey), выявляется в 4 раза чаще у пациентов с ангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом, чем у обследованных без ИБС [5], связан с ранним развитием сахарного диабета (СД) [6]. У носителей генотипа L162V, больных СД 2 типа, отмечается более высокий

уровень общего холестерина и апопротеина AI [6]. В ранее проведенном исследовании установлено, что у больных ИБС — носителей генотипа L162V и аллеля V162 повышена активность в сыворотке крови таких факторов иммунного воспаления, как С-реактивный белок, интерлейкин-6 и интерферон-γ [7].

Ген *PPAR-γ2* локализован в хромосоме 3p25. Наиболее известный полиморфизм гена *PPAR-γ2* — это замена цитозина на гуанин в 34-м положении экзона 2, которая приводит к замене пролина на аланин в 12-м положении кодируемого белка. Мета-анализ, проведенный Wu Z, et al. в 2012г, показал, что в европейской популяции у носителей генотипов Pro12Ala и Ala12Ala риск ИБС существенно выше, чем у носителей генотипа Pro12Pro [8].

A603G полиморфизм (rs 1361600) локализуется в 5'-регионе промоторного участка гена тканевого фактора. Он связан с развитием повторных дестабилизаций клинического течения ИБС с развитием инфаркта миокарда (ИМ) [9] и инсульта, при этом у носителей G603 аллеля отмечалось повышение содержания тканевого фактора в сыворотке крови [10].

Вместе с тем, клинических исследований, посвященных динамическому наблюдению за больными ИБС с определением прогностической значимости L162V полиморфизма гена *PPAR-α*, Pro12Ala полиморфизма гена *PPAR-γ2*, A603G полиморфизма гена тканевого фактора, выполнено недостаточно.

Материал и методы

В настоящее исследование включено 567 больных ИБС (481 мужчина и 86 женщин), жителей Северо-Западного региона России. Все женщины на момент включения в исследование находились в постменопаузе более 9 лет.

У 69% больных ИБС в анамнезе имелись сведения о перенесенном ИМ. ИБС дебютировала в форме ИМ у 57,1% пациентов, при этом у пациентов с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и менее — в 62,2% случаев, в возрасте от 46 до 59 лет — у 57,7% пациентов, в возрасте 60 лет и старше — у 45,3% больных ИБС. Таким образом, манифестация ИБС в форме ИМ преобладала в группе пациентов с ранним дебютом заболевания, в то время как ИБС чаще дебюти-

рвала с синдрома стенокардии у пациентов 60 лет и старше ($p=0,002$).

У всех обследованных больных были проанализированы традиционные факторы риска ИБС: артериальная гипертензия отмечалась у 519 (91,5%) человек, ожирение и избыточная масса тела отмечены у 67% пациентов, при этом индекс массы тела (ИМТ) составил $28,3 \pm 0,2$ кг/м². Курение в анамнезе отмечалось у 342 человек (60,3%), дислипидемия (коэффициент атерогенности >3) — у 181 (32%) человека.

Отягощенная наследственность по ИБС отмечена у 201 больного (35%), причем только у 47 (8,3%) обследованных наследственность была отягощена по линии обоих родителей. СД 2 типа был у 102 (17%) человек.

Не установлено статистически значимых различий встречаемости таких традиционных факторов риска ИБС, как артериальная гипертензия и отягощенная по ИБС наследственность, курение, СД 2 типа, ожирение или избыточная масса тела, дислипидемия, у пациентов с дебютом заболевания в различном возрасте.

Осуществлено динамическое наблюдение за 199 больными ИБС, мужчинами и женщинами, (35% от всех обследованных пациентов, средний возраст — $61,6 \pm 0,48$ лет) в течение 1-5 лет. У этих больных были также проанализированы традиционные факторы риска ИБС. Артериальная гипертензия отмечалась у 189 (95%) обследованных человек. Ожирение и избыточная масса тела отмечались у 68,1% пациентов, при этом ИМТ у них составил $29,5 \pm 0,2$ кг/м². Курение в анамнезе отмечалось у 170 человек (64%). Отягощенная наследственность по ИБС имела место у 83 больных (42%), причем только у 20 (10%) пациентов наследственность была отягощена по линии обоих родителей. СД 2 типа отмечался у 37 (19,1%) человек.

Через 1-5 лет произведена оценка комбинированных конечных точек, которые включали в себя одно из следующих состояний: возобновление стенокардии после реваскуляризации миокарда путем чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ), прогрессирование сердечной недостаточности, развитие жизнеугрожающих аритмий, инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА), ИМ, летального исхода.

Для идентификации полиморфных вариантов Pro12Ala полиморфизма гена *PPAR-γ2* использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом [11]. Для определения L162V полиморфных вариантов гена *PPAR-α*, A603G гена тканевого фактора проводилась ПЦР на автоматическом термоциклере Терцик (ДНК-Технология, Москва). Проведен рестрикционный анализ с применением вертикального электрофореза в 8% полиакриламидном геле с последующим окра-

шиванием этидия бромидом и визуализацией в ультрафиолете.

Результаты

В динамическое наблюдение вошло 199 больных ИБС. У 83 (42%) больных ИБС отмечены следующие конечные точки: возобновление стенокардии, прогрессирование сердечной недостаточности, развитие жизнеугрожающих аритмий, инсульт или ТИА, ИМ, смерть, из них на первом году наблюдения — у 60 (73%) пациентов, на втором году наблюдения — у 15 (19%) пациентов, на третьем году наблюдения — у 3 (4%) пациентов, на четвертом году наблюдения — у 1 (1,2%) пациента, на пятом году наблюдения — у 2 (2,8%) пациентов, то есть максимальное количество конечных точек развивалось на первом году наблюдения.

Произведен анализ течения ИБС в зависимости от вида хирургического лечения: 150 больных ИБС (75,4% из 199 пациентов), включенных в динамическое наблюдение, перенесли хирургическое лечение — реваскуляризацию миокарда (ЧКВ или КШ), а 49 больных получали лишь консервативное лечение. В группе больных ИБС с реваскуляризацией миокарда у 59 (39,3%) отмечались конечные точки. Рестеноз стента был выявлен у 6,8% пациентов, возникновение клинической картины стенокардии после ЧКВ или КШ — у 71,2% больных, ИМ — у 5,1%, ишемический инсульт — у 1,7%, развитие аритмии (пароксизм фибрилляции предсердий) — у 1,7%, прогрессирование сердечной недостаточности — у 11,9%, смерть — у 13,6%.

У больных ИБС, получавших лишь консервативное лечение, и не перенесших оперативные вмешательства на коронарных сосудах — 49 (24,6% из 199 больных) человек. У 27 (55% из 49 человек) больных этой группы была выявлена комбинированная конечная точка. У 13 (27%) пациентов из этой группы на фоне регулярной терапии β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ или сартанами, статинами и антиагрегантами сохранялась стенокардия напряжения II-III функционального класса. У 9 (18%) пациентов из данной группы не было клинических проявлений ИБС на фоне регулярного приема вышеуказанной терапии.

У больных ИБС, перенесших ЧКВ и КШ, комбинированная конечная точка встречалась реже, чем у больных ИБС без реваскуляризации миокарда ($p=0,02$, табл. 1), со снижением риска неблагоприятного прогноза ИБС в 2 раза ($OR=0,53$; $CI: 0,28 \div 0,98$, табл. 1).

Не выявлено статистически значимых различий встречаемости комбинированной конечной точки в группах больных ИБС с различным количеством пораженных атеросклерозом коронарных артерий ($p>0,05$, табл. 2).

Таблица 1

Встречаемость конечных точек у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда, и с естественным течением ИБС

Группы обследованных	Конечные точки	Без конечных точек
Больные ИБС с ЧКВ и КШ (n=150)	59 (39%)	91 (61%)
Больные ИБС без ЧКВ и КШ (n=49)	27 (55%)	22 (45%)
p	0,02	
OR	OR=0,53; CI: 0,28÷0,98	

Примечание: P — доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при проверке однородности распределения оперативных вмешательств на коронарных артериях при сравнении группы больных ИБС с наличием конечных точек и без них.

Сокращения: OR — отношение шансов, P — достоверность разницы средних величин, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2

Число стенозированных коронарных артерий у больных ИБС в группах с наличием конечных точек и без них

Количество стенозированных коронарных артерий	Конечные точки	Без конечных точек
Стеноз одной коронарной артерии	12 (20%)	22 (24%)
Стеноз двух и более коронарных артерий	48 (80%)	70 (76%)
p	0,14	

Примечание: p — доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при проверке однородности распределения различного числа пораженных коронарных артерий при сравнении группы больных ИБС с наличием конечных точек и без них.

Таблица 3

Распределение L162L и L162V генотипов и встречаемость L162 и V162 аллелей гена рецептора активатора пролиферации пероксисом-α у больных ИБС в группах с наличием конечных точек и без них

Группа обследованных	Генотип гена PPAR-α		Встречаемость аллеля	
	L162L	L162V	L162	V162
Больные ИБС с наличием конечных точек (n=64)	48 (75%)	16 (25%)	0,875	0,125
Больные ИБС без конечных точек (n=91)	78 (86%)	13 (14%)	0,929	0,071
p	0,04		0,045	
OR	OR=2; CI: 0,88÷4,52		OR=1,85; CI: 0,86÷4,01	

Примечание: p — доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей при сравнении группы больных ИБС с наличием конечных точек и без них.

Сокращения: OR — отношение шансов, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

У больных ИБС в группах с наличием конечных точек и без них уровни общего холестерина ($5,07 \pm 0,15$ ммоль/л и $4,77 \pm 0,12$ ммоль/л, соответственно; $p > 0,05$), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ($2,82 \pm 0,16$ ммоль/л и $2,78 \pm 0,11$ ммоль/л, соответственно; $p > 0,05$), С-реактивного белка ($12,23 \pm 1,87$ мг/л и $15,91 \pm 2,75$ мг/л, соответственно; $p > 0,05$) в сыворотке крови статистически не различались.

Не выявлено статистически значимых различий встречаемости комбинированной конечной точки у больных ИБС с фракцией выброса левого желудочка, равной или менее 40%, и более 40% ($p > 0,05$).

Анализ распределения генотипов L162L, L162V гена PPAR-α у больных ИБС в группах с наличием конечных точек и без них выявил следующие статистически значимые различия. Генотип L162V гена PPAR-α чаще встречался у больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки, чем в группе без конечных точек ($p = 0,04$, табл. 3). Встречаемость аллеля V162 гена PPAR-α была выше в группе больных ИБС с наличием конечных точек, чем у больных ИБС без конечных точек ($p = 0,045$, табл. 3).

Выявлена тенденция к увеличению встречаемости генотипов Pro12Ala и Ala12Ala гена PPAR-γ у боль-

ных ИБС с наличием комбинированной конечной точки по сравнению с их встречаемостью у больных без конечных точек (17 (32,7%) и 17 (23%), соответственно, $p = 0,08$). Вместе с тем, аллель Ala12 данного гена выявлялся чаще у больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки, чем в группе больных ИБС без конечных точек ($p = 0,03$).

У 130 больных ИБС в подгруппах с наличием конечных точек и без них были проанализированы распределение генотипов A603A, A603G, G603G (13 (23%), 26 (46%), 17 (31%) и 14 (19%), 40 (54%), 20 (27%), соответственно) и встречаемость аллелей A603 и G603 гена (0,46, 0,54 и 0,46, 0,54, соответственно) тканевого фактора. Статистически значимые отличия их распределения не выявлены ($p > 0,05$).

Произведен анализ встречаемости комбинированной конечной точки у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа и у больных ИБС без сопутствующего СД 2 типа. Комбинированная конечная точка была выявлена у 24 из 79 (30%) больных ИБС с СД 2 типа и у 13 из 109 (12%) больных ИБС без СД, что было статистически значимо ($p = 0,001$). Кроме этого, наличие СД 2 типа у больных ИБС ассоциировалось с повышением риска комбинированной конечной точки в 2,5 раза (OR=2,55; CI: 1,22÷5,31).

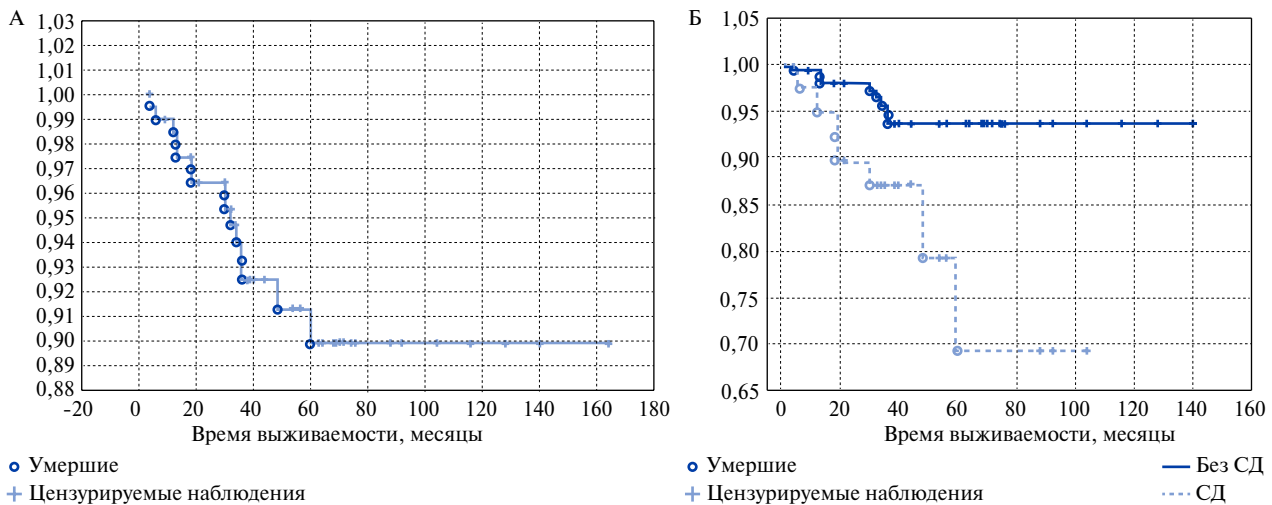


Рис. 1 (А, Б). Кривая выживаемости больных ИБС (А), кривые выживаемости у больных ИБС с сопутствующим СД 2 типа и без него (Б).

У обследованных больных ИБС произведена оценка выживаемости за время наблюдения, которое составило 4–164 месяца, медиана времени наблюдения — 40 [32; 72] месяцев. Результаты представлены на рисунке 1А.

В группе цензурируемых наблюдений за больными ИБС (176 человек (92,2%)) медиана времени динамического наблюдения была 40 (33; 74) месяцев, в группе умерших (15 человек (7,8%)) — 30 (13; 36) месяцев. Причины смертей были следующие: 5 пациентов умерли от рецидивов ИМ, 4 — в связи с нарастанием явлений сердечной недостаточности, 2 — от инсульта, 1 пациент умер в связи с язвенной болезнью желудка, осложнившейся желудочно-кишечным кровотечением, 1 — от острой печеночной недостаточности, развившейся в связи с отравлением, 1 скончался в связи с травмой головы, несовместимой с жизнью, произошедшей из-за падения с высоты.

Произведен анализ выживаемости больных ИБС в группах с сопутствующим СД 2 типа и без него (рис. 1Б). СД 2 типа встречался чаще в группе умерших пациентов, чем в группе цензурируемых наблюдений (32 (82%) и 7 (18%) человека, соответственно, $p=0,015$, критерий Гехана, рис. 1Б). Таким образом, максимальное количество конечных точек наблюдалось у больных ИБС с сопутствующим СД 2 типа в течение первого года динамического наблюдения.

Нами выявлены предикторы неблагоприятного исхода ИБС: носительство генотипа L162V гена *PPAR-α*, генотипов Pro12Ala и Ala12Ala гена *PPAR-γ2* и СД 2 типа.

Следующим этапом настоящей работы была попытка дать прогноз неблагоприятных исходов ИБС на основании анамнестических и генетических данных.

Для выявления данных (переменных), максимально влияющих на неблагоприятное течение ИБС,

и построения прогнозирующей функции проводилась процедура пошагового дискриминантного анализа. В качестве группирующей (результатирующей) переменной использовалась качественная переменная — комбинированная конечная точка (0 — ее отсутствие, 1 — наличие конечной точки). В качестве дискриминантных переменных, способных оказать влияние на риск развития комбинированной конечной точки, использовались следующие переменные:

1. Возраст дебюта ИБС;
2. ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$);
3. Пол;
4. Курение в анамнезе и его стаж;
5. Наследственность, отягощенная по ИБС;
6. Гипертоническая болезнь;
7. СД 2 типа;
8. генотипы Pro12Pro, Pro12Ala, Ala12Ala гена *PPAR-γ2*;
9. генотипы L162L, L162V гена *PPAR-α*;
10. генотипы A603A, A603G, G603G гена тканевого фактора.

11. Уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина липопротеинов высокой плотности, глюкозы, фибриногена, С-реактивного белка.

В состав переменных были включены следующие качественные переменные: курение (0 — отсутствие курения в анамнезе, 1 — наличие курения), пол (0 — мужской, 1 — женский), наличие наследственности, отягощенной по ИБС (0 — наследственность не отягощена, 1 — наследственность отягощена), гипертоническая болезнь (0 — отсутствие заболевания, 1 — наличие гипертонической болезни), СД (0 — наличие СД, 1 — отсутствие СД), генотипы Pro12Ala полиморфизма гена *PPAR-γ2* (генотип Pro12Pro — 0, генотипы Pro12Ala, Ala12Ala — 1), генотипы L162V полиморфизма гена *PPAR-α* (генотип L162L — 0, генотип L162V — 1), генотипы A603G полиморфизма

Таблица 4

Дискриминантные переменные и вероятность развития комбинированной конечной точки (D_0)

Дискриминантная переменная	Дискриминантный коэффициент D_0
Шифр генотипа PPAR- α	1,63
Шифр генотипа PPAR- $\gamma 2$	1,24
Сахарный диабет 2 типа	1,45
Наследственность, отягощенная по ИБС	0,93
Количество пораженных коронарных артерий	0,93
Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности	0,7
Стаж курения	0,12
Constant	-4,45

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

гена тканевого фактора (генотип A603A — 1, генотип A603G — 2, генотип G603G — 3).

Проведенная процедура позволяла разделить больных ИБС с наличием конечных точек и без них, а также определить наиболее значимые для разделения переменные. В результате данного дискриминантного анализа получены следующие результаты:

1. Дискриминантные переменные и соответствующие коэффициенты, которые могут быть интерпретированы следующим образом: чем выше коэффициент, тем больше вклад соответствующей переменной в дискриминацию совокупностей (табл. 4).

2. Дискриминантная функция:

$$D_0 = 1,24 * (\text{Шифр PPAR-}\gamma 2) + 1,63 * (\text{Шифр PPAR-}\alpha) + 1,45 * \text{СД} + 0,93 * (\text{Шифр наследственности}) + 0,93 * (\text{Число пораженных коронарных артерий}) + 0,7 * (\text{ХС ЛПНП}) + 0,12 * (\text{Стаж курения}) - 4,45(1)$$

Значение D_0 вычисляется для каждого конкретного пациента по выражению (1). Если $D_0 > 0$, то пациент будет иметь конечные точки ИБС (вероятность прогноза $p=0,78$), в противном случае — отсутствие конечных точек.

Обсуждение

Настоящая работа актуальна, так как способствует развитию персонализированного подхода к ведению больных в кардиологии. В данном исследовании выполнен анализ ассоциаций Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma 2$, L162V полиморфизма гена PPAR- α и A603G полиморфизма гена тканевого фактора с развитием в течение 1-5 лет у больных ИБС таких конечных точек, как возобновление стенокардии, прогрессирование сердечной недостаточности, развитие жизнеугрожающих аритмий, инсульта или ТИА, ИМ, смерти.

По нашим данным, носительство генотипа L162V и аллеля V162 гена PPAR- α отмечалось статистически значимо чаще у больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки, чем в группе без конечных точек. Полученные результаты соответствуют данным двух крупных исследований — Helsinki Heart Study [12] и Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial [13], в которых была доказана патогенетическая значимость PPAR- α в развитии дестабилизации течения ИБС.

Выявлена тенденция к увеличению встречаемости генотипов Pro12Ala и Ala12Ala гена PPAR- $\gamma 2$ у больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки по сравнению с их встречаемостью у больных без конечных точек. Полиморфный аллель Ala12 встречался статистически значимо чаще у больных ИБС с наличием конечных точек, чем в группе без их развития. Связь данного аллеля с неблагоприятным исходом ИБС может быть обусловлена ассоциацией Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma 2$ с гипертрофией миокарда, в особенности у пациентов с СД 2 типа и ожи-

рением, поскольку изучаемый полиморфизм гена PPAR- $\gamma 2$ связан с повышением уровня лептина и лептинорезистентностью [14]. Повышение уровня лептина способствует гиперактивации симпатической нервной системы, что приводит к повышению артериального давления, а также к положительному инотропному и хронотропному эффектам на миокард с последующим развитием его гипертрофии [14].

Более того, гиперлептинемия способствует нарастанию уровня провоспалительного цитокина TNF- α . Рядом авторов описана способность данного цитокина снижать активность и антиатерогенные свойства PPAR- $\gamma 2$ в кардиомиоцитах [14]. Кроме этого, повышение уровня TNF- α связано с нарастанием экспрессии апелина—адипокина с известной кардиотонической активностью, которая может приводить к повреждению миокарда. Апельин способствует нарастанию уровня ангиотензина II в плазме крови, а также активации симпатической нервной системы с повышением артериального давления и, как следствие, гипертрофией миокарда с развитием диастолической дисфункции [14]. Таким образом, носительство полиморфизма Pro12Ala гена PPAR- $\gamma 2$ является одним из факторов риска неблагоприятного течения ИБС [15].

Известно, что СД является значимым фактором риска ИБС и ее осложнений. Влияние гипергликемии на атерогенез в сосудистой стенке реализуется через развитие генерализованной эндотелиальной дисфункции, нарастания оксидативного стресса и повышения концентрации конечных гликозилированных продуктов обмена. Данные процессы увеличивают адгезию моноцитов крови к сосудистому эндотелию с последующим проникновением их в сосудистую стенку и активацией атерогенеза. Нами установлено, что наличие СД 2 типа у больных ИБС связано с повышением риска комбинированной конечной точки в 2,55 раза. Это сопоставимо с резуль-

татами ранее проведенных исследований, которые показали, что СД 2 типа является независимым фактором риска развития ИМ, рецидивов стенокардии, стенозов шунтов в трехлетний период наблюдения за больными ИБС [11, 15].

В данном исследовании установлено, что у больных ИБС, перенесших ЧКВ и КШ, комбинированная конечная точка встречалась реже, чем у больных ИБС без оперативных вмешательств на коронарных артериях со снижением риска неблагоприятного прогноза ИБС в 2 раза. Полученные нами результаты согласуются с данными целого ряда клинических исследований [15]. Это ещё раз подчеркивает значимость выполнения реваскуляризации миокарда у больных ИБС, перенесших ИМ, для улучшения дальнейшего прогноза.

При анализе кривых выживаемости Каплана-Мейера у больных ИБС установлено, что большая часть летальных исходов произошла за первый год проспективного наблюдения. Причинами большинства летальных исходов были рецидивы ИМ и нарастание явлений сердечной недостаточности.

Результаты ранее проведенных исследований показали, что смертность от ИБС у мужчин и женщин с сопутствующим СД 2 типа выше в 2 и 3 раза, соответственно, чем у пациентов сопоставимого пола и возраста без СД [11]. По результатам проведенного нами исследования, при сравнении кривых выживаемости по методу Каплана-Мейера в группах больных ИБС с сопутствующим СД 2 типа и без него, обнаружены статистически значимые различия. СД 2 типа

встречался у 82% умерших пациентов, и лишь у 18% обследованных из группы больных, остающихся под наблюдением.

Таким образом, нами выявлены предикторы неблагоприятного исхода ИБС: носительство полиморфного аллеля V162 гена *PPAR-α*, Ala12 гена *PPAR-γ2* и наличие СД 2 типа. Результаты пошагового дискриминантного анализа подтвердили эти данные. Наиболее значимыми переменными для прогнозирования неблагоприятных исходов ИБС на основании анамнестических и генетических данных были именно носительство генотипа L162V гена *PPAR-α*, генотипов Pro12Ala и Ala12Ala гена *PPAR-γ2* и наличие СД 2 типа.

Заключение

Носительство аллеля V162 гена *PPAR-α* и аллеля Ala12 гена *PPAR-γ2*, наличие в анамнезе СД 2 типа, ассоциировано с развитием у больных ИБС таких конечных точек, как возобновление стенокардии, прогрессирование сердечной недостаточности, развитие жизнеугрожающих аритмий, инсультов или ТИА, ИМ, летального исхода. Кроме этого, выявлена связь между наличием СД 2 типа и смертностью у больных ИБС. У больных ИБС, перенесших ЧКВ и КШ, снижался риск неблагоприятных исходов ИБС в 2 раза.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Vishnevsky AG, Andreev EM, Timonin SA. The mortality from diseases of the circulatory system and life expectancy in Russia. Demographic review. 2016;3;1:6-34. (In Russ.) Вишневецкий А.Г., Андреев Е.М., Тимонин С.А. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России. Демографическое обозрение. 2016;3;1:6-34.
- Reiss AB, Patel CA, Rahman MM, et al. Interferon-gamma impedes reverse cholesterol transport and promotes foam cell transformation in THP-1 human monocytes/macrophages. Medical Science Monitor: International Med. J. of Exper. and Clin. Res. 2016;10;1:420-5.
- Grygiel-Gorniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications — a review. G. Nutr. J. 2014;13;17:1-7.
- Robitaille J, Brouillette C, Houde A, et al. Association between the PPARα L162V polymorphism and components of the metabolic syndrome. Journal of Human Genetics. 2004, 49;9:482-9.
- Skoczynska A. The dependence of serum interleukin-6 level on PPAR-α polymorphism in men with coronary atherosclerosis. Euro. J. of Int. Med. 2005;16;7:501-6.
- Flavell DM, Jamshidi Y, Hawe E, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease. Circulation. 2005;105;12:1440-5.
- Sergeeva EG, Berkovich OA, Carpenko MA, et al. L162V polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor-α gene and markers of immune inflammation in patients with coronary artery disease. Angiology. 2016;4;3. doi:10.4172/2329-9495.1000177.
- Wu Z, Lou Y, Jin W, et al. The Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene (PPARC2) is associated with increased risk of coronary artery disease: a meta-analysis. PLoS ONE 2012;7(12):e53105. doi:10.1371/journal.pone.0053105.
- Ionova ZI, Berkovich OA, Kostareva AA, et al. Pathogenetic mechanisms of immune inflammation in the vascular wall: the role of peroxisome proliferator activated receptors α and γ types and tissue factor. Translational medicine. 2015;1:423-30. (In Russ.) Ионова Ж.И., Беркович О.А., Костарева А.А., и др. Патогенетические механизмы иммунного воспаления сосудистой стенки: роль рецепторов активатора пролиферации пероксисом α и γ типов и тканевого фактора. Трансляционная медицина. 2015;1:423-30.
- Ott I, Koch W, Beckerath N, et al. Tissue factor promotor polymorphism-603 A/G is associated with myocardial infarction. Atherosclerosis. 2004;177:1:189-91.
- Mori H, Ikegami H, Kawaguchi Y, et al. The Pro12>Ala substitution in PPAR-γ is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes. Diabetes. 2001;50;4:891-4.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N. Engl. J. Med. 1987;317;20:1237-45.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D. The veterans affairs high-density lipoprotein intervention trial: baseline characteristics of normocholesterolemic men with coronary artery disease and low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans affairs cooperative studies program high-density lipoprotein intervention trial study group. Am. J. Cardiol. 1996;78;5:572-5.
- Akoum S. PPAR gamma at the crossroads of health and disease: a masterchef in metabolic homeostasis. Endocrinology and metabolic syndrome. 2014;3;1. doi:10.4172/2161-1017.1000126.
- Aydoğan HY, Küçüküseyin O, Tekeli A, Isbir T. Associations of receptor for advanced glycation end products -374 T/A and Gly82 Ser and peroxisome proliferator-activated receptor gamma Pro12Ala polymorphisms in Turkish coronary artery disease patients. Genet. Test. Mol. Biomarkers. 2012;16;2:134-7.