

*На правах рукописи*

**СИВЕРИНА АННА ВИКТОРОВНА**

**БЛИЖАЙШИЙ И ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ  
МИОКАРДА И ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ  
ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ APOE, SLC01B1, CYP2C19, NOS3**

**14.01.04** – внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2020

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

**Научный руководитель:** Скородумова Елена Андреевна – доктор медицинских наук.

**Официальные оппоненты:**

Кучер Анатолий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней;

Сердюков Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, старший преподаватель кафедры госпитальной терапии.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «01» июня 2020 г. в 15:00 часов на заседании диссертационного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций Д 215.002.06 на базе Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации по адресу: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Автореферат разослан «  » \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент  
Яковлев Владимир Валерьевич



## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

На современном этапе отмечается значительный прогресс в развитии интервенционных методов диагностики и лечения, фармакологии и генетики, что оказало положительное влияние на рост продолжительности жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [Бойцов С.А. и др., 2018; Демографический ежегодник России, 2017; Калинина А.М. и др., 2016; Кобалава Ж.Д. и др., 2014; Чазова И.Е. и др., 2015]. Однако появился новый вызов – рост коморбидной патологии [Вёрткин А.Л. и др., 2013; Драпкина О.М. и др., 2019; Полунина О.С. и др., 2018; Chew-Graham C. et al., 2019; Majumdar U.V. et al., 2019]. Изучению кардиоренальных взаимоотношений в рамках коморбидности отводится первостепенное значение. Во многом это связано с высоким уровнем ССЗ и почечной патологии, а также с их неблагоприятным влиянием на прогноз больных и существенно возрастающим уровнем экономических затрат на лечение [Каретникова В.Н. и др., 2014; Кобалава Ж.Д. и др., 2011; Концевая А.В. и др., 2018; Насыбуллина А.А. и др., 2015; Оганов Р.Г. и др., 2011; Чичкова М.А. и др., 2019; Majumdar U.V. et al., 2019]. В частности, изучение кардиоренального синдрома I типа (КРС), в основе патогенетических механизмов которого лежит внезапно возникшее ухудшение гемодинамики и сердечной деятельности при остром коронарном синдроме (ОКС) в целом, и инфаркте миокарда (ИМ) в частности, что приводит к развитию острого повреждения почек (ОПП), во многом связано с отрицательным прогностическим значением в отношении неблагоприятных исходов у таких больных [Кобалава Ж.Д. и др., 2011; Смирнов А.В. и др., 2015; Marenzi G. et al., 2013; Rangaswami J. et al., 2019; Ronco C. et al., 2010; Ronco C. et al., 2012; Roy A.K., 2013]. На современном этапе происходит накопление информации относительно эпидемиологии КРС I типа. По данным различных исследований, при острой сердечной недостаточности (ОСН) частота развития случаев ОПП варьирует от 40–70%, ассоциация с неблагоприятными ближайшими исходами (повторная госпитализация, летальный исход) достигает 32%. Осложнения на постгоспитальном этапе (через 24 месяца после выписки) отмечались у 68% пациентов [Смирнов А.В. и др., 2015; Roy A.K., 2013]. По данным исследования Marenzi G., в котором участвовало 3210 пациентов с ОКС, летальность в выборке больных с КРС I типа достигала 21% против 1% больных с ОКС без повреждения почек [Marenzi G. et al., 2013].

Из-за всё большего распространения концепции персонализированной медицины, развитие которой ускорила расшифровка генома человека, изучение генетических основ коморбидности на сегодняшний день является одной из приоритетных тем в современной кардиологии, в том числе ургентной [Баранов В.С. и др., 2018; Коробко И.В. и др., 2018; Пузырев В.П., 2015]. Удалось определить и изучить множество генов, экспрессия которых влияет на этиопатогенез ССЗ [Бочков Н.П. и др., 2011; Пчелина С.Н. и др., 2007; Шестерня П.А. и др., 2012; Schunkert H. et al., 2010]. Появилось отдельное направление – фармакогенетика, которая изучает полиморфизм генов, ответственных за чувствительность организма к фармакологическим препаратам и позволяет на раннем этапе определять эффективность терапии у конкретного больного [Зеленская М.Е. и др., 2015; Меситская Д.Ф., 2015; Петров В.И. и др., 2014; Хохлов А.А., Сычев Д.А., 2015; Golukhova E.Z. et al., 2015; Matetzky S., Fefer P., 2011; Sibbing D. et al., 2009; Simon T. et al., 2009; Trenk D. et al., 2008; Weiss E.J. et al., 1996].

При анализе факторов технического и фармакологического прогресса в медицине, а также неутешительных данных статистики для пациентов с КРС I типа возникает много вопросов относительно тактики ведения пациентов с коморбидной патологией. С учетом современных достижений генетики, фармакологии, лабораторной и инструментальной диагностики возрастает необходимость в решениях, которые были бы направлены на разработку мер профилактики и предупреждения развития осложнений у больных с КРС.

## **Степень разработанности темы исследования**

Последнее десятилетие в современной медицине и отечественном здравоохранении отмечено большими успехами в развитии и внедрении в практику современных методов диагностики и лечения ишемической болезни сердца [Кобалава Ж.Д. и др., 2014]. Эта положительная тенденция отразилась и на статистических показателях смертности в Российской Федерации от ССЗ в сторону снижения [Бойцов С.А., 2016; Бойцов С.А. и др., 2017; ВОЗ, 2010; Демографический ежегодник России, 2017; Погосова Н.В. и др., 2015]. При этом с каждым годом увеличивается количество исследований почечной патологии и ее отрицательного влияния на прогноз у таких пациентов [Кобалава Ж.Д. и др., 2011; Смирнов А.В. и др., 2015]. Во многом это обусловлено ростом продолжительности жизни больных с ССЗ, развитием у них коморбидной патологии, главным образом сахарного диабета, метаболического синдрома, активным использованием рентгеноконтрастных методов диагностики и лечения [Черкашин Д.В. и др., 2018; Chew-Graham C. et al., 2019; Majumdar U.B. et al., 2019]. На сегодняшний день не поставлена точка в исследовании проблемы взаимоотношающего влияния ОКС и ОПП в рамках КРС I типа [Смирнов А.В. и др., 2015; Кобалава Ж.Д. и др., 2011; Marenzi G. et al., 2013; Roy A.K., 2013]. Для решения данного вопроса активно изучаются генетические аспекты коморбидной патологии. В ходе анализа нескольких баз моногенных и многофакторных болезней было установлено, что более 50% генов, мутации которых являются причиной менделевских болезней, также влияют на развитие мультифакториальных заболеваний [Jin W., 2012]. Проводятся ассоциативные полногеномные исследования, где оцениваются генетические варианты, обуславливающие предрасположенность как к моногенным болезням, так и мультифакториальным заболеваниям [Huang F.W. et al., 2013; Yu T.W., 2013]. Изучение коморбидной патологии, КРС I типа требует проведения дальнейших многоцентровых исследований и наблюдений за данной категорией пациентов в отдаленном периоде. Это необходимо для уточнения комплекса мер, направленных на профилактику сердечно-сосудистых событий: выявление основных предикторов неблагоприятного прогноза и ранних диагностических маркеров, что, в свою очередь, должно повлиять на формирование оптимальной тактики лечения. Решать поставленные задачи необходимо, учитывая совокупность факторов (клинических, биохимических и генетических). Следовательно, данное исследование является актуальным и перспективным для практической медицины и вносит свой посильный вклад в решение глобальной проблемы.

### **Цель исследования**

Разработать медико-математические модели оценки риска неблагоприятных событий для больных с инфарктом миокарда и острым повреждением почек в зависимости от особенностей клинической картины и полиморфных вариантов генов APOE, SLCO1B1, CYP2C19, NOS3.

### **Задачи исследования**

1. Оценить частоту полиморфизма генов, участвующих в регуляции тонуса сосудистой стенки – NOS3 (C786T), и липидного обмена – APOE (Leu28Pro), у больных с инфарктом миокарда и острым повреждением почек, а также выявить их ассоциацию с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями.
2. Проследить влияние полиморфных вариантов генов CYP2C19 (G681A и Trp21Ter) и SLCO1B1 (Val174Ala), ответственных за фармакодинамику клопидогреля и статинов, на клиническую картину у пациентов с инфарктом миокарда и острым повреждением почек в госпитальном и отдаленном периодах.
3. Стратифицировать риск неблагоприятных событий в зависимости от полиморфизма генов (NOS3 (C786T) и APOE (Leu28Pro)) и клинико-лабораторных факторов у пациентов с инфарктом миокарда, ассоциированным с острым повреждением почек на госпитальном этапе.
4. Создать медико-статистическую модель оценки риска неблагоприятных событий в зависимости от носительства полиморфных вариантов гена NOS3 (C786T) у пациентов с инфарктом миокарда и острым повреждением почек в отдаленном периоде.

### **Научная новизна**

Впервые у пациентов с инфарктом миокарда и острым повреждением почек изучена частота носительства генетических вариантов, участвующих в регуляции липидного обмена – АРОЕ (Leu28Pro), тонуса сосудистой стенки – NOS3 (C786T), фармакодинамики клопидогреля – CYP2C19 (G681A и Trp21Ter), и статинов – SLCO1B1 (Val174Ala).

Выявлено, что у носителей генотипа LeuPro гена АРОЕ и ValAla гена SLCO1B1 статистически чаще определялся повышенный уровень общего холестерина (ОХ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на госпитальном этапе, а также недостаточное их снижение на фоне приема аторвастатина в отдаленном периоде в группе больных с кардиоренальным синдромом.

Впервые проведена оценка влияния полиморфных вариантов генов-кандидатов – АРОЕ (Leu28Pro), CYP2C19 (G681A и Trp21Ter), SLCO1B1 (Val174Ala), NOS3 (C786T) на клиническую картину госпитального и отдаленного этапов у пациентов с инфарктом миокарда и острым повреждением почек.

Выявлено, что полиморфные аллели Pro (АРОЕ), \*2 (CYP2C19) и С (NOS3) являлись предикторами неблагоприятного прогноза для больных на раннем этапе течения инфаркта миокарда и в отдаленном периоде (24 месяца).

Наличие у больных с инфарктом миокарда аллелей Leu (АРОЕ), \*1 (CYP2C19), Т (NOS3) не оказывало отрицательного влияния на прогноз в стационаре и в отдаленном периоде течения заболевания (24 месяца).

Впервые благодаря комплексной оценке суммы выявленных полиморфных вариантов генов NOS3, АРОЕ и клинических данных была разработана модель стратификации риска для больных с инфарктом миокарда и острым повреждением почек на госпитальном этапе. Для отдаленного периода наблюдения (24 месяца) сформирован медико-статистический алгоритм оценки риска, который учитывал молекулярно-генетические и лабораторные маркеры.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В ходе проведенного исследования и оценки молекулярно-генетических показателей (АРОЕ (Leu28Pro), NOS3 (T786C)) в совокупности с лабораторными данными были выявлены основные предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с инфарктом миокарда и острым повреждением почек как на этапе стационарного лечения, так и в отдаленном периоде наблюдения. Раннее определение генетических факторов и сопоставление их с клиническими данными в рамках представленной стратификации риска для больных с инфарктом миокарда и острым повреждением почек позволило выявить пациентов очень высокого, высокого и среднего риска смерти, что может оказать положительное влияние на организацию тактики ведения и динамического наблюдения таких пациентов в стационаре. Использование разработанной медико-статистической модели оценки риска дало возможность еще на госпитальном этапе выявить предикторы, оказывающие отрицательное влияние на прогноз пациентов с инфарктом миокарда и острым повреждением почек в отдаленном периоде. Это позволило еще на этапе амбулаторного лечения применить к пациентам с высоким риском смерти персонализированный подход как при выборе лекарственной терапии, так в вопросе интенсивности динамического наблюдения.

Определение полиморфизма гена CYP2C19, ответственного за слабую метаболическую активность клопидогреля, может способствовать корректному выбору дезагрегантов для каждого конкретного больного.

Пациентам с КРС и полиморфным вариантом гена SLCO1B1, у которых на фоне приема аторвастатина отмечалось недостаточное снижение показателей липидограммы, терапия интенсифицировалась другими группами гиполипидемических препаратов.

Разработанные в ходе исследования модели оценки краткосрочного и долгосрочного прогнозов у пациентов с инфарктом миокарда и острым повреждением почек, а также сформулированные практические рекомендации были внедрены в клиническую деятельность отделений экстренной медицинской помощи, неотложной кардиологии Санкт-Петербургского

научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе и отделений кардиологии Санкт-Петербургской городской больницы № 38 им. Н.А. Семашко.

### **Методология и методы исследования**

Исследование было выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины на базе Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» и являлось проспективно-ретроспективным. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом института в 2015 году.

В основе теоретической базы диссертационной работы лежали научные труды отечественных и иностранных ученых, осветивших проблемы коморбидности, кардиоренальных взаимоотношений, особенности персонифицированного подхода в кардиологии. Объект исследования – больные с инфарктом миокарда и развившимся на его фоне него острым повреждением почек. Предмет исследования – состояние сердечно-сосудистой системы, особенности носительства генов-кандидатов, а также краткосрочный и долгосрочный прогнозы.

Работа выполнена с использованием общенаучных (описание качественных и количественных признаков), общелогичных (анализ, синтез) и специальных методов: клинического обследования, лабораторно-инструментальной диагностики, в том числе молекулярно-генетического тестирования; оценки проспективных данных, статистической обработки результатов и медико-математического прогнозирования.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Полиморфные варианты генов, участвующих в регуляции липидного обмена – APOE (Leu28Pro), тонуса сосудистой стенки – NOS3 (C786T), а также влияющих на фармакодинамику клопидогреля – CYP2C19 (G681A и Trp21Ter), и статинов – SLCO1B1(Val174Ala), чаще определялись у пациентов с инфарктом миокарда и острым повреждением почек, что отражалось на более тяжелом клиническом течении заболевания на госпитальном этапе.

2. Генетические варианты, влияющие на регуляцию липидного обмена – APOE (Leu28Pro), тонус сосудистой стенки – NOS3 (C786T), а также фармакодинамику клопидогреля – CYP2C19 (G681A, Trp21Ter), и статинов – SLCO1B1 (Val174Ala), чаще определялись у пациентов с инфарктом миокарда, ассоциированным с острым повреждением почек и оказывали влияние на развитие осложнений в отдаленном периоде.

3. Разработанные медико-статистические модели развития неблагоприятных исходов с учетом молекулярно-генетических (генов APOE (Leu28Pro) и NOS3 (T786C)) и клинико-лабораторных маркеров позволили прогнозировать риск смерти при инфаркте миокарда, ассоциированном с острым повреждением почек как на госпитальном, так и на отдаленном этапах.

### **Степень достоверности и апробация результатов диссертации**

Достоверность диссертационного исследования подтверждают достаточный объем выборки больных (250 пациентов), широкий и адекватный спектр проведенных лабораторных, в том числе молекулярно-генетических и инструментально-клинических исследований, а также тщательный анализ и обработка полученных данных с использованием различных статистических методов.

Главные положения диссертационной работы были изложены на международных, всероссийских и региональных конгрессах, конференциях и съездах:

- III съезде терапевтов Северо-Кавказского федерального округа (Ставрополь, 2016);
- XI национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2016);
- Национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2016);
- V международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2017);
- XII национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2017);
- VI международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2018);

- XIII всероссийской научно-практической конференции на тему: «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении» (Санкт-Петербург, 2018);
- XIII национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2018);
- Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018);
- VII международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2019);
- Европейском конгрессе по неотложной сердечно-сосудистой помощи (Малага, 2019);
- III Всероссийской конференции молодых терапевтов в рамках терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной» (Москва, 2019);
- Европейском конгрессе кардиологов совместно со Всемирным конгрессом кардиологов (Париж, 2019);
- Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019);
- XIV национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2019).

В ходе диссертационного исследования было опубликовано 20 научных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Тема диссертационной работы была утверждена Локальным этическим комитетом при Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в 2015 году.

Апробация диссертации состоялась на заседании Ученого совета и Проблемной комиссии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе 26 декабря 2019 года.

#### **Личный вклад автора**

На всех этапах диссертационной работы автор принимал личное участие в разработке дизайна исследования, отборе пациентов, их курации на госпитальном этапе и наблюдении в отдаленном периоде; осуществлял клиническое обследование больных, частично был задействован в выполнении ряда инструментальных и функциональных исследований, интерпретировал их результаты. Диссертант принимал участие в определении основной идеи исследования, цели, задач и методов их выполнения. Полученные данные были самостоятельно внесены в электронную базу с последующей ее статистической обработкой и анализом. Основные результаты исследования автор обобщил в научных публикациях. Таким образом, личный вклад автора в работу составил 78%.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 149 страницах машинописного текста. Рукопись структурирована и состоит из основных глав: введение, обзор литературы, материалы и методы, обсуждение, заключение. Результаты собственных исследований представлены в пяти главах. Также диссертация содержит выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, списки сокращений и литературы. Текст иллюстрирован 23 рисунками и 23 таблицами. Список литературы включает 223 источника, из них 101 отечественный и 122 зарубежных.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материалы и методы исследования**

Диссертационное исследование являлось проспективно-ретроспективным, открытым, когортным. В него включили 250 пациентов, госпитализированных в стационар в 2016 году по экстренным показаниям с диагнозом ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, исходом которого являлся ИМ. Средний возраст пациентов в исследуемой когорте составлял 65,4 [47,0; 78,0] лет. Формирование выборки проводилось с учетом строгого соответствия больных критериям включения при отсутствии критериев исключения.

## Критерии включения и исключения пациентов

### Критерии включения:

1. Наличие инфаркта миокарда, подтвержденного типичной клинической картиной, электрокардиографическими критериями, повышенным уровнем биомаркеров некроза миокарда (тропонин Т, креатинфосфокиназа-МВ)

2. Возраст 45–80 лет

3. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

### Критерии исключения пациентов:

- возраст старше 80 и меньше 45 лет

- снижение скорости клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

- отказ пациента от обследования, приема препаратов и проспективного наблюдения

- системные заболевания соединительной ткани

- острый воспалительный процесс

- аллергическая реакция

- наличие приобретенного или врожденного порока сердца

- онкологические заболевания

Всем пациентам с ИМ на госпитальном этапе было выполнено экстренное или отсроченное коронароангиографическое исследование.

Сформированная на основании критериев включения и исключения общая выборка была разделена на 2 группы. Первая группа состояла из 124 больных с ИМ и развившимся на его фоне ОПП. Доля мужчин составляла 58,1% (72), женщин 41,9% (52). Средний возраст наблюдаемых в выборке – 65,0 [48,0; 77,0] лет. Диагностика ОПП основывалась на критериях KDIGO. Соответствие больных одному из следующих критериев являлось диагностическим маркером ее развития:

– нарастание креатинина сыворотки крови  $\geq 0,3$  мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) в течение двух суток (48 часов)

или

– нарастание креатинина сыворотки крови в полтора раза от исходного, когда известно или предполагается, что произошло в течение 7 суток.

Вторая группа состояла из 126 человек с ИМ, но без ОПП. Мужчин 59,5% (75), женщин 40,5% (51). Средний возраст составил 64,8 [47,5; 77,6] лет. Во время госпитализации проводились сбор жалоб, данных анамнеза, объективный осмотр.

Лабораторные показатели у больных исследуемой группы определялись в первые сутки госпитализации, через 48 часов, на 12–14 сутки лечения, а также через 2 года после выписки. В клиническом анализе крови определялось: содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов. В биохимическом – анализировались уровни тропонина Т и/или креатинфосфокиназы-МВ, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, калия, натрия, креатинина плазмы с последующим расчетом СКФ по формуле СКD-EPI, показателей липидограммы (ОХ и ЛПНП), а также С-реактивного белка (СРБ).

Методика выявления генетических вариантов (rs769452) APOE, (rs4149056) SLC01B1, (rs4986893 и rs4244285) CYP<sub>2</sub>C<sub>19</sub>, а также (rs2070744) NOS3 основывалась на полимеразной цепной реакции «SNP-экспресс». Проводили анализ геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), выделенной из лейкоцитов крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». С полученным супернатантом, содержащим раствор ДНК, проводили реакцию амплификации с двумя парами аллель-специфических праймеров.

При поступлении, а также во время стационарного лечения для оценки динамики ишемических изменений всем пациентам регулярно выполняли электрокардиографическое (ЭКГ) исследование. Для оценки вариабельности сердечного ритма и проводимости использовали метод холтеровского мониторирования ЭКГ. Морфофункциональное состояние сердца исследовалось с помощью эхокардиографии. Использовали аппараты Philips HD 11 XE (2010) и Siemens (2004) в стандартных режимах: одномерном (М), двухмерном (В).

Коронароангиография (КАГ) выполнялась всем пациентам исследуемой выборки. Для профилактики развития контрастиндуцированного ОПП проводили пре- и постгидратацию изотоническим раствором хлорида натрия. Исследование выполняли с использованием ангиографической системы PhilipsAlluraXperFD 20, PhilipsMedicalSystem (Нидерланды). Для КАГ применялись неионные контрастные вещества с низкой осмоляльностью (омнипак, оптирей, ультравист).

Наблюдение за пациентами, выписанными из стационара, продолжалось в течение 24 месяцев. Все больные были приглашены на повторный визит в клинику, где проводился осмотр, контрольная регистрация ЭКГ, забор крови для биохимического исследования. С больными, которые не смогли приехать на повторный визит, осуществлялся телефонный контакт. В ходе опроса выяснялась частота и причины повторных госпитализаций в стационар, наличие стенокардии и хронической сердечной недостаточности, а также оценивалась приверженность больных лекарственной терапии. В случае развития летального исхода по возможности узнавали у родственников дату и причину смерти.

Все данные, полученные в ходе исследования, были систематизированы в таблицу Excel программного обеспечения Microsoft Office 2016. Обработка информации осуществлялась с помощью IBM SPSS Statistics – 23.0. Оценка нормальности распределения полученных показателей производилась с помощью построения гистограмм и соответствия распределению Гаусса. При нормальном распределении данные представляли как среднее арифметическое значение и ошибку среднего ( $M \pm m$ ). В случае распределений, отличных от нормального, результаты приводили с указанием медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля). При сравнении количественных показателей с нормальным распределением относительных величин использовали Т-критерий Стьюдента, для качественных параметров –  $\chi^2$  Пирсона. Для сравнения независимых совокупностей в случае отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Уитни – Манна. Минимальный уровень достоверности различий в выборках составил не менее 95% ( $\alpha < 0,05$ ). Рассчитывались показатели относительного риска (ОР) и отношения шансов (ОШ) с их 95% доверительным интервалом (ДИ). Выживаемость оценивалась с помощью метода Каплана – Майера. Для построения медико-статистической модели использовался многофакторный анализ, в частности, метод деревьев решений, который проверялся ROC-анализом (ROC – Receiver operating characteristic) с построением соответствующей кривой. Для оценки качества модели применялась характеристика площади под ROC-кривой (ППК), где ее значение в диапазоне 0,6–0,7 соответствовало среднему, 0,7–0,8 – хорошему, 0,8–0,9 – очень хорошему качеству диагностической модели.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

У пациентов с ИМ и ОПП в анамнезе статистически чаще встречался СД 37,1%, чем в группе с ИМ без ОПП – 17,5%,  $p < 0,05$ . Хроническая болезнь почек (ХБП) в анамнезе чаще наблюдалась у пациентов первой группы 35,5% против 24,6% второй когорты, однако значимой разницы выявить не удалось,  $p > 0,05$ .

Клиническая картина на госпитальном этапе у пациентов с ИМ и ОПП имела следующие особенности: ОСН II класса по Killip чаще развивалась у пациентов с повреждением почек – 30,7% по сравнению со второй группой – 11,9%,  $p < 0,05$ . Для ОСН III–IV классов также сохранялась неблагоприятная тенденция у больных первой группы – 17,7% относительно 6,4% пациентов с ИМ без повреждения почек,  $p < 0,05$ . Анализ частоты случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации NYHA показал, что к концу госпитализации II функциональный класс (ФК) определялся у 88,0% обследованных, из них у пациентов первой группы – 83,1%, второй – 92,9%,  $p < 0,05$ . Во многом это объяснялось высокой частотой развития ХСН по NYHA III–IV ФК у пациентов с КРС – 16,9% относительно второй когорты – 6,4%,  $p < 0,05$ . Наджелудочковые нарушения сердечного ритма (НЖНР) и желудочковые нарушения сердечного ритма (ЖНР) высоких градаций чаще определялись у пациентов с ИМ и ОПП (35,5% и 24,2%), чем в группе сравнения (19,8% и 9,5%),  $p < 0,05$ .

Рецидивы ОКС в госпитальном периоде в 3,5 раза чаще развивались среди больных первой когорты – 11,3%, относительно второй – 3,2%,  $p < 0,05$ . Тромбозы стентов также лидировали по частоте у пациентов с ИМ и ОПП – 5,7%, в группе сравнения – 0,8%,  $p < 0,05$ . Постпункционные гематомы с незначимой разницей распределились между испытуемыми: в первой группе – 3,2%, во второй – 1,6%,  $p > 0,05$ . Крупные кровотечения были зафиксированы у одного пациента с ИМ и ОПП и у одного больного из группы сравнения, в обоих случаях оперативное вмешательство не требовалось. Таким образом, госпитальный период у пациентов первой группы достоверно чаще осложнялся развитием ОСН и ХСН высоких ФК, НЖНР и ЖНР, а также рецидивами ОКС и тромбозами стентов, что подтверждает отягощающее влияние ОПП на течение ИМ.

Анализ лабораторных показателей выявил, что при поступлении в стационар содержание лейкоцитов в крови у больных двух групп было выше референсных значений ( $4,0\text{--}9,0 \times 10^9/\text{л}$ ). Однако у пациентов с повреждением почек отмечались статистически более высокие значения уровня лейкоцитов в первые сутки течения ИМ ( $11,2 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$ ) относительно группы сравнения ( $10,1 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$ ),  $p < 0,05$ . Аналогичная ситуация была характерна и для уровня СРБ, среднее значение которого в группе с КРС составляло  $27,0 \pm 3,1$  мг/л, во второй когорте –  $14,2 \pm 1,9$  мг/л, что статистически различалось ( $p < 0,05$ ) и значительно превышало норму (0–5 мг/л). Уровень гликемии у больных при поступлении в стационар в обеих группах превышал референсные значения – у пациентов первой выборки средний уровень глюкозы в крови составлял  $9,0 \pm 0,6$  ммоль/л, в группе сравнения  $7,6 \pm 0,3$  ммоль/л,  $p < 0,05$ .

К моменту выписки из стационара у больных содержание лейкоцитов в крови достигало нормальных значений в обеих группах, однако у пациентов с ИМ и ОПП оно сохраняло статистически более высокий уровень по сравнению с когортой без повреждения почек ( $8,1 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$  против  $7,0 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,05$ ). Содержание СРБ в крови у пациентов также снижалось, оставаясь, однако, выше нормальных значений: у пациентов с ИМ и ОПП показатели СРБ были почти в 2 раза выше, чем во второй группе ( $14,7 \pm 2,5$  мг/л против  $8,6 \pm 1,5$  мг/л,  $p < 0,05$ ). Уровень глюкозы возвращался к норме только в группе пациентов без повреждения почек –  $5,5 \pm 0,3$  ммоль/л, а у больных первой группы он снижался –  $6,5 \pm 0,5$  ммоль/л, но не достигал референсных значений,  $p > 0,05$ . Во многом это объяснялось большим количеством пациентов с СД в выборке с ИМ и ОПП.

Уровень креатинина в крови у больных исследуемой выборки значительно различался. Уже на момент поступления в первой группе он был существенно повышен –  $101,3 \pm 3,1$  мкмоль/л, по сравнению со второй –  $73,6 \pm 1,2$  мкмоль/л,  $p < 0,001$ . Еще больший прирост среднего значения креатинина в крови у больных первой группы ( $139,2 \pm 3,7$  мкмоль/л) наблюдался к 48 часам стационарного наблюдения, что и являлось диагностическим фактором ОПП. В контрольной когорте к 48 часам лечения в стационаре уровень креатинина существенно не изменялся ( $78,9 \pm 1,2$  мкмоль/л). Разница между выборками была статистически значима,  $p < 0,001$ . К 12–14 суткам госпитализации количество больных в первой группе составило 105, а во второй 122 человека. Уровень креатинина в крови у больных первой выборки снижался, однако не достигал нормальных значений и в среднем составлял  $118,3 \pm 3,5$  мкмоль/л, в сравнении со второй –  $76,5 \pm 1,1$  мкмоль/л,  $p < 0,001$ .

Таким образом, СКФ от 30 до  $59$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> к 48 часам стационарного наблюдения была у 91,1% больных из группы с ИМ и ОПП против 7,9% пациентов группы сравнения,  $p < 0,05$ . Разница почти в 12 раз была обусловлена тем, что к концу вторых суток стационарного наблюдения у больных первой когорты диагностировалось развившееся ОПП, которое и проявлялось увеличением уровня креатинина. Это были пациенты, которые имели в анамнезе ХБП и/или СД, что подтверждалось данными амбулаторных карт. При сравнении данных расчета СКФ на момент индексного события и через 48 часов с догоспитальными результатами динамика не выявлялась, и эти пациенты вошли в группу с ИМ без ОПП. Соответственно, больные со СКФ свыше  $60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> статистически чаще встречались в выборке с ИМ без ОПП – 92,1% относительно 8,9% пациентов первой группы,  $p < 0,05$ .

У 19,1% больных первой группы к моменту выписки из стационара отмечалось разрешение ОПП, что характеризовалось нарастанием СКФ свыше 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, у остальных 80,9% продолжалось формирование острой болезни почек и затем ХБП. В группе без повреждения почек уровень СКФ к моменту выписки из стационара существенно не изменился по сравнению с уровнем конца вторых суток.

Методы лечения больных в исследуемой выборке соответствовали современным европейским и национальным рекомендациям. Медикаментозная терапия включала стандартные группы препаратов, а также антикоагулянты и антиагреганты. Пациентам назначался статин III поколения – аторвастатин, за исключением больных, имевших противопоказания.

Согласно клиническим рекомендациям, а также с учетом особенностей течения клинической картины, всем пациентам выполнялось срочное или отсроченное коронароангиографическое исследование. При анализе случаев проведения срочной КАГ значимых различий между выборками не получено, в I – 91,1%, II – 96,8%,  $p > 0,05$ . Отсроченные процедуры КАГ в выборке с ИМ и ОПП встречались чаще – 8,9% против 3,2% группы сравнения, но статистически разница не подтвердилась,  $p > 0,05$ .

Летальность в общей выборке составила 9,2%. Однако в группе с ИМ и ОПП она достигала 15,3%, что было в 4,8 раз выше, чем в выборке без повреждения почек – 3,2%,  $p < 0,001$ .

Распределение основных причин смерти по частоте среди 23 умерших в стационаре представлено на рисунке 1.

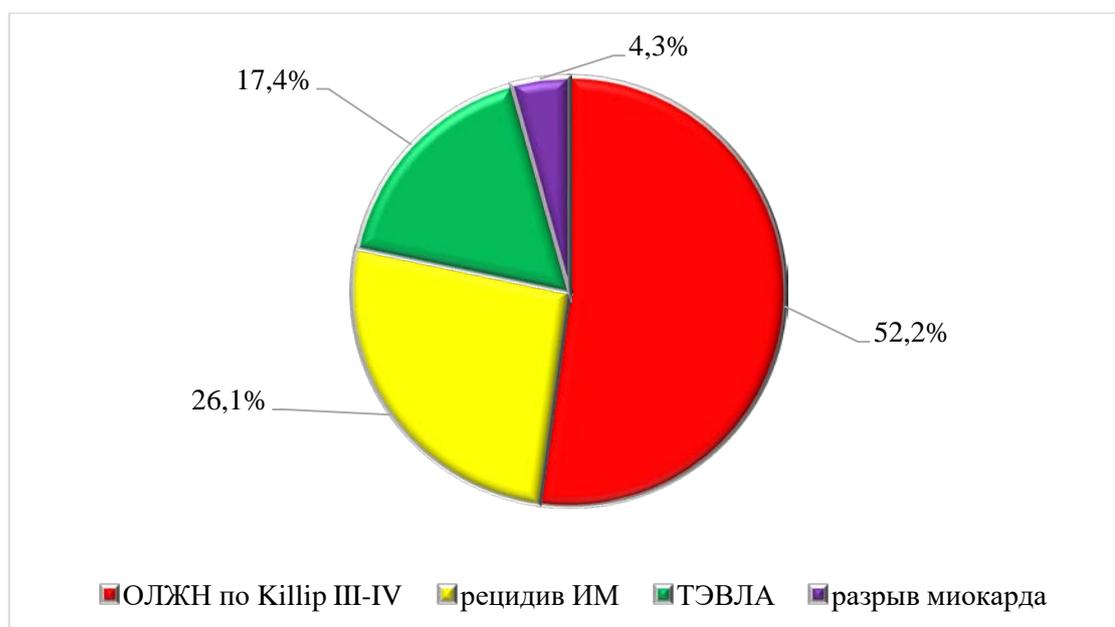


Рисунок 1 – Основные причины смерти.

Более половины (52,2%) случаев смерти – 12 человек – вызвала острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН) III–IV классов по Killip. Второе место занимали рецидивы ИМ – 6 больных (26,1%). Тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭВЛА) была зафиксирована у 4 больных (17,4%) и по количеству случаев занимала третье место. Она чаще случалась в более поздний период госпитализации, нередко сопровождаясь ЖНР высоких градаций. Разрыв миокарда был зафиксирован у одного больного. Осложненное течение клинической картины у больных с ИМ и ОПП согласуется с данными литературы, где процент развития неблагоприятных событий на госпитальном этапе может достигать 32%.

В ходе исследования была проанализирована частота распределения полиморфных вариантов Leu28Pro гена APOE, Val174Ala гена SLCO1B1, G681A и Trp212Ter гена CYP2C19, а также T786C гена NOS3.

В таблице 1 представлена частота распределения гетерозигот и гомозигот по полиморфному аллелю исследуемых генов у пациентов с ИМ и ОПП.

Таблица 1 - Частота распределения гетерозигот и гомозигот по полиморфному аллелю исследуемых генов у пациентов с ИМ и ОПП

Группы		Группа I n=124	Группа II n=126	p
Гены/Генотипы				
APOE Leu28 Pro n,%	LeuPro	19(15,3)	6(4,8)	p<0,05
	ProPro	4(3,2)	2(1,6)	p>0,05
CYP2C19 G681A и Trp 21Ter n,%	*1*2	22(17,7)	7(5,6)	p<0,05
	*1*3	1(0,8)	2(1,6)	p>0,05
	*2*3	0	0	N/A
	*2*2	2(1,6)	1(2,4)	p>0,05
	*3*3	0	0	N/A
SLCO1B1 Val174Ala n,%	ValAla	27 (21,8)	12(9,5)	p<0,05
	AlaAla	3 (2,4)	1 (0,8)	p>0,05
NOS3 C786T n,%	TC	46 (37,1)	26 (20,6)	p<0,05
	CC	30 (24,2)	13 (10,3)	p<0,05

Примечание: статистическая значимость различия между первой и второй группами при p<0,05

В группе пациентов с ИМ и ОПП гетерозиготы (LeuPro, \*1\*2, ValAla, TC) определялись в исследуемых генетических вариантах чаще относительно когорты сравнения, p<0,05. Исключением являлся генотип \*1\*3, который редко встречался в двух группах. Статистически значимая разница между группами для гомозигот была выявлена только для гена NOS3 (T786C).

Основываясь на данных литературы, можно утверждать, что носительство полиморфных вариантов (Leu28Pro) гена APOE и (Val174Ala) гена SLCO1B1 приводит к нарушению механизмов липидного обмена и развитию гиперлипотеинемии, в связи с чем были проанализированы средние значения общего холестерина и ЛПНП в зависимости от генотипов в исследуемой выборке. У гомозигот LeuLeu гена APOE значимой разницы в показателях ОХ и ЛПНП между группами не выявлено, p>0,05. У больных с генотипом LeuPro в когорте с ИМ и ОПП отмечались высокие показатели как ОХ – 6,0±0,3 ммоль/л, так и ЛПНП – 3,4±0,2 ммоль/л, в сравнении с группой без повреждения почек – ОХ – 5,0±0,3 ммоль/л, ЛПНП – 2,4±0,3 ммоль/л, p<0,05. У четырех гомозигот ProPro первой выборки средние значения ОХ и ЛПНП имели высокий уровень (ОХ – 6,3±0,8 ммоль/л, ЛПНП – 3,1±0,1 ммоль/л), однако статистическая разница не определялась, так как группа сравнения была представлена двумя пациентами (ОХ – 5,9±0,3 ммоль/л и ЛПНП – 2,8±0,1 ммоль/л), p>0,05.

Для генотипов полиморфизма (Val174Ala) SLCO1B1 были получены следующие данные: у гомозигот ValVal в выборке с ИМ и ОПП среднее значение ОХ –  $5,0 \pm 0,1$  ммоль/л, ЛПНП –  $3,0 \pm 0,2$  ммоль/л, в группе сравнения ОХ –  $5,1 \pm 0,4$  ммоль/л, ЛПНП –  $2,8 \pm 0,4$  ммоль/л,  $p > 0,05$ . У гетерозигот ValAla в I группе ОХ –  $5,6 \pm 0,3$  ммоль/л, ЛПНП –  $3,3 \pm 0,1$  ммоль/л, во II когорте ОХ –  $5,2 \pm 0,3$  ммоль/л, а ЛПНП –  $2,8 \pm 0,2$  ммоль/л, значимая разница отмечалась только между показателями ЛПНП, их значение было выше в исследуемой когорте,  $p < 0,05$ . Пациенты с генотипом AlaAla встречались редко, из-за чего выявить статистические различия не удалось,  $p > 0,05$ . Таким образом, у пациентов с КРС и гетерозиготным генотипом LeuPro (APOE) были выявлены статистически более высокие показатели ОХ и ЛПНП. Для гетерозигот ValAla (SLCO1B1) значимая разница определялась только для значений ЛПНП по сравнению с больными без повреждения почек. Данный факт оказывал дополнительное неблагоприятное влияние на клиническую картину у пациентов с ИМ и ОПП.

Частота полиморфных аллелей генов APOE, CYP2C19, SLCO1B, NOS3 в исследуемых группах представлена на рисунке 2.

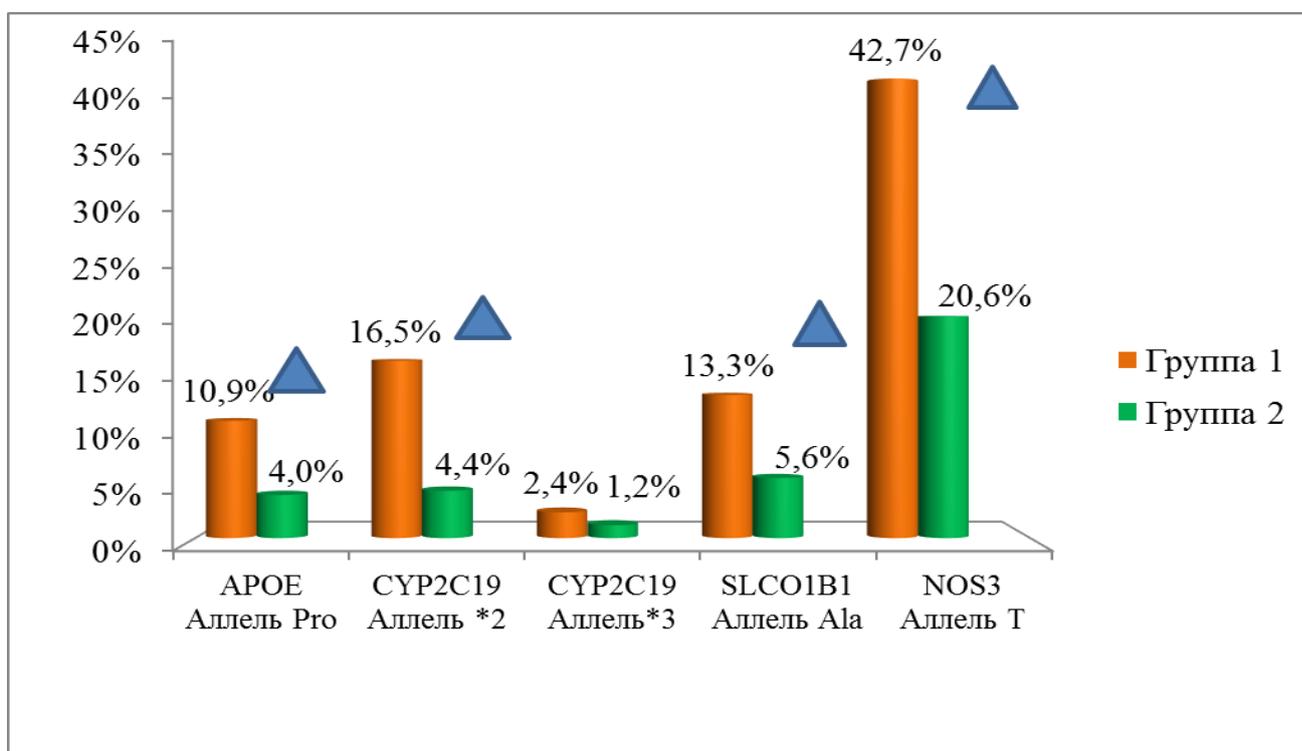


Рисунок 2 – Аллели генов APOE, CYP2C19, SLCO1B, NOS3.

Примечание: ▲ –  $p < 0,05$ , при сравнении между первой и второй группами

При суммировании общего числа полиморфных аллелей генов-кандидатов видно, что у больных с ИМ и ОПП аллели «риска» изучаемых генов по каждому генетическому варианту определялись чаще относительно группы сравнения,  $p < 0,05$ . Исключением был только аллель \*3 (CYP2C19), который редко выявлялся в двух группах,  $p > 0,05$ . Таким образом, можно утверждать, что у пациентов с ИМ и ОПП статистически чаще встречались полиморфные варианты генов APOE, CYP2C19, SLCO1B, NOS3 по сравнению с больными ИМ без повреждения почек.

Для выявления предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов с ИМ и ОПП на госпитальном этапе были проанализированы особенности распределения носительства полиморфных вариантов исследуемых генов в группе умерших. Распределение полиморфных аллелей генов-кандидатов в группах умерших и выживших представлено на рисунке 3.

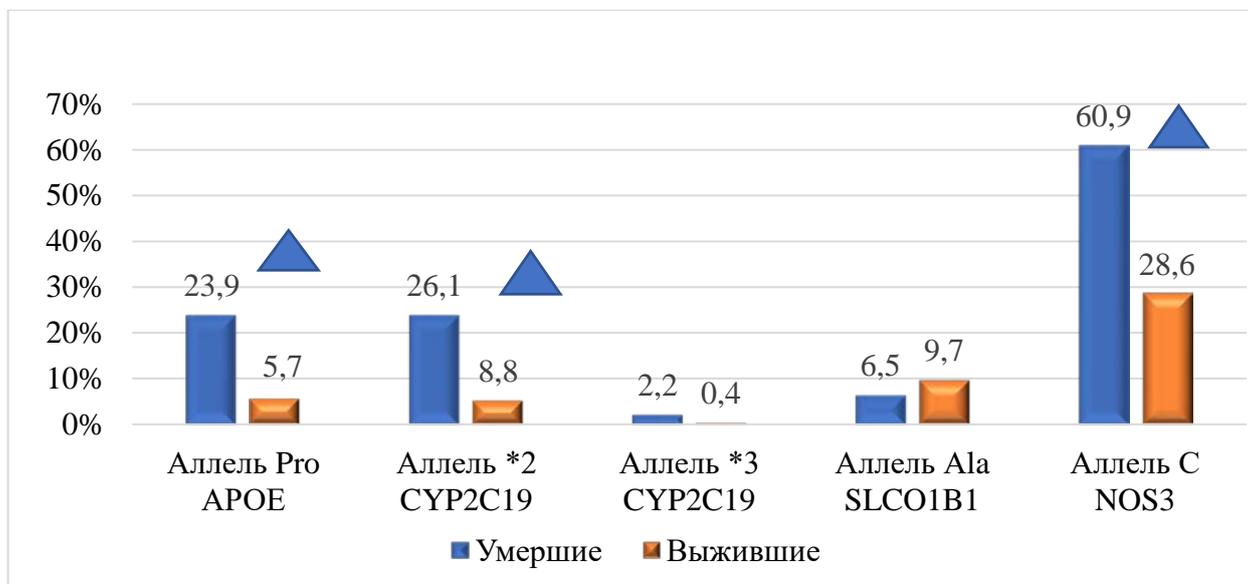


Рисунок 3 – Сравнение частоты выявляемости полиморфных аллелей между умершими и выжившими пациентами.

Примечание: ▲ –  $p < 0,05$ , при сравнении между умершими и выжившими

Статистически чаще в группе умерших определялись: полиморфный аллель Pro гена APOE, ответственный за гиперлиппротеинемию, аллель \*2 гена CYP2C19, определяющий чувствительность пациентов к клопидогрелю, и аллель C гена NOS3, влияющий на выработку синтазы оксида азота.

На сегодняшний день в литературе представлено большое количество исследований, посвященных изучению полиморфных вариантов генов, влияющих на коагуляцию, липидный обмен, нарушения сердечного ритма у пациентов с ИМ, однако в группе больных с ИМ и ОПП, имеющих априори более неблагоприятный прогноз, особенности распределения генов (APOE, SLCO1B1, CYP2C19, NOS3) были изучены впервые.

Период наблюдения за больными после выписки из стационара составил 24 месяца. Статистика неблагоприятных событий в отдаленном периоде представлена на рисунке 4.

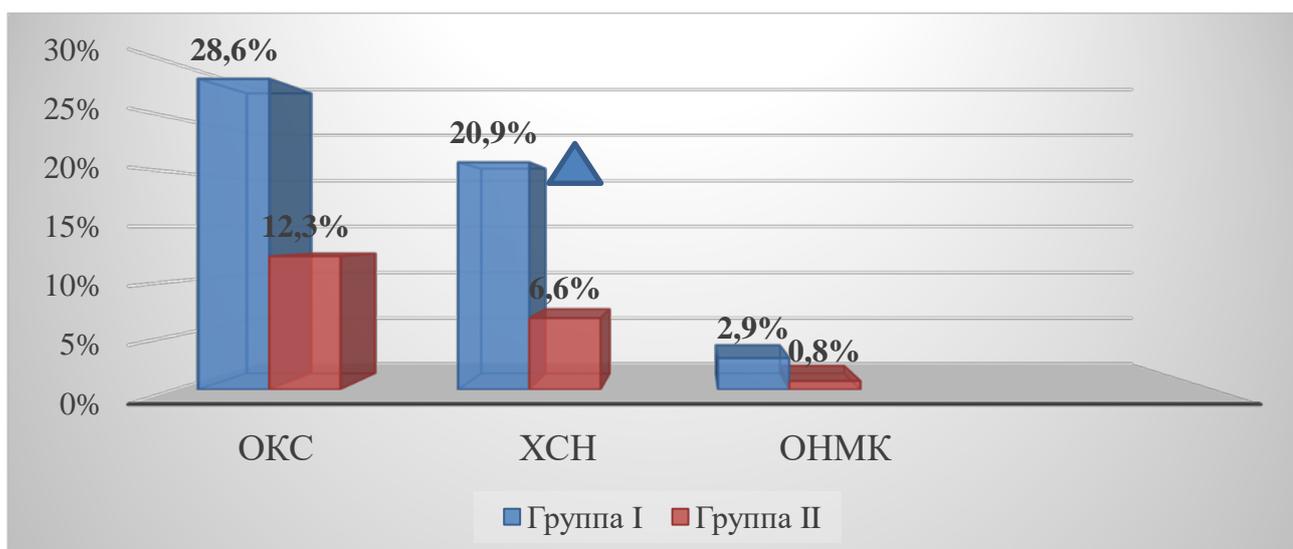


Рисунок 4 – Частота развития неблагоприятных событий у пациентов через два года после выписки из стационара.

Примечание: ▲ –  $p < 0,05$ , между первой и второй группами

Повторный ОКС диагностирован у больных первой группы – 28,6%, против 12,3 % второй,  $p < 0,05$ . Повторный ИМ в 3,4 раза чаще наблюдался в группе с ИМ и ОПП – 14,3% относительно

4,1 % группы сравнения,  $p < 0,05$ . Госпитализации пациентов по поводу декомпенсации ХСН преобладали в I группе – 20,9% относительно 6,6% II,  $p < 0,05$ . ОНМК произошло у 1,8% пациентов общей выборки (I – 2,9%, II – 0,8%). Частота КАГ в I группе была в 2,3 раза выше – 28,6% относительно 12,3% во II,  $p < 0,05$ . Тромбозы стентов диагностировались у 5,7 % больных I группы и 1,6% второй,  $p > 0,05$ . Рестенозы коронарных артерий в группе с ИМ и ОПП развивались почти в 5,5 раз чаще, чем во второй (8,6% и 1,6%),  $p < 0,05$ . По количеству выполненных повторных стентирований выборка больных с повреждением почек также лидировала – 25,7% против 9,8% во второй,  $p < 0,05$ .

Через 2 года после выписки больных с целью оценки динамики ХБП рассчитывалась СКФ. В группе больных с ИМ и ОПП в отдаленном периоде уровень СКФ от 59 до 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> определялся в 4 раза чаще (65 (66,3%)) относительно группы сравнения (15 (15,8%)),  $p < 0,05$ .

Контроль показателей липидограммы через 24 месяца показал, что среднее значение уровня ОХ в крови в выборке с ИМ и ОПП составило  $4,3 \pm 0,1$  ммоль/л, что, несмотря на положительную динамику на фоне приема аторвастатина, было статистически выше, чем в группе сравнения –  $3,9 \pm 0,1$  ммоль/л,  $p < 0,05$ . Также в обеих группах отмечалась положительная тенденция снижения концентрации ЛПНП, однако целевых показателей ЛПНП для пациентов высокого в исследуемой когорте достичь не удалось.

За весь период наблюдения (24 месяца) количество умерших в общей выборке составило 19 (8,4%) человек. В I группе от всех причин скончалось в 3 раза больше – 14 (13,3%) больных, чем во II – 5 (4,1%),  $p < 0,05$ . Таким образом, клиническое течение отдаленного периода (24 месяца) у больных с ИМ и повреждением почек чаще осложнялось развитием повторного ОКС, в том числе ИМ, декомпенсацией ХСН, прогрессированием ХБП, что в итоге отражалось на высокой летальности. Полученные данные согласуются с литературными, где частота развития неблагоприятных исходов на отдаленном этапе могла достигать 68%. Помимо особенностей клинической картины и лабораторных показателей у больных с КРС была проведена оценка распределения генетических вариантов между группами умерших и выживших за 24-месячный период наблюдения.

Сравнительный анализ распределения полиморфных аллелей между группами умерших и выживших за прошедшие 2 года от момента выписки из стационара представлен на рисунке 5.

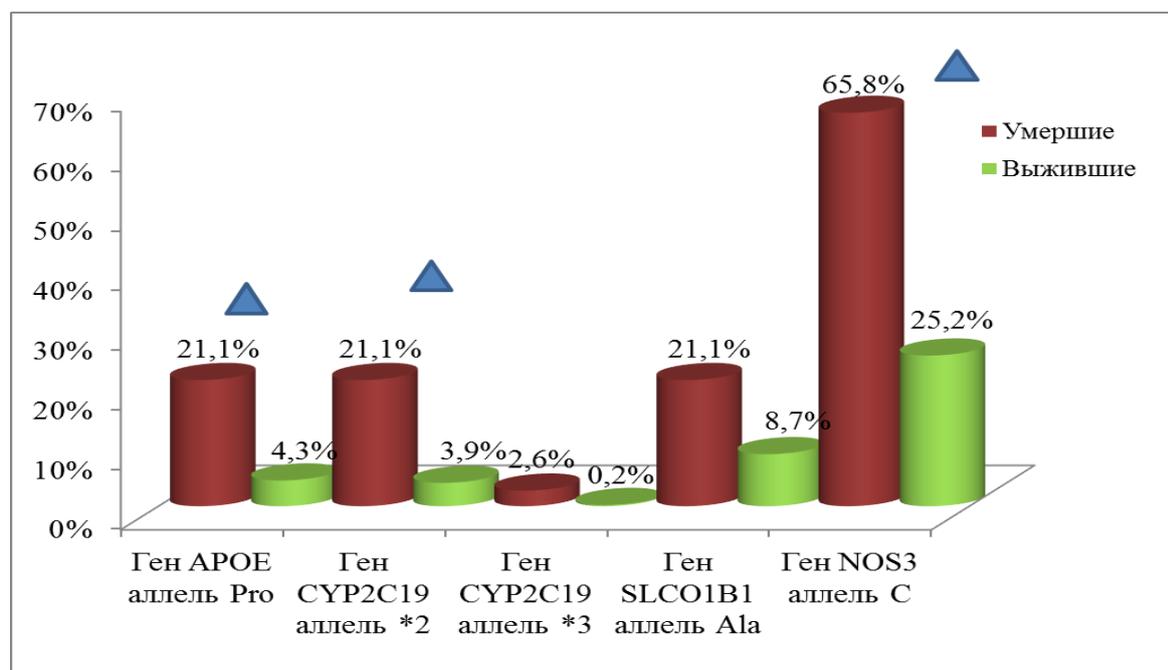


Рисунок 5 – Распределение полиморфных аллелей генов APOE, CYP2C19, SLCO1B, NOS3 в группах умерших и выживших пациентов через 2 года после выписки из стационара.

Примечание: ▲ –  $p < 0,05$  в сравнении между группой выживших и умерших

В трех случаях из пяти в группе умерших определялось носительство полиморфных аллелей генов APOE, CYP2C19, NOS3, что можно расценивать как фактор неблагоприятного прогноза у больных с ИМ и ОПП.

Для оценки прогноза у пациентов с ИМ и ОПП на госпитальном и отдаленном этапах были разработаны медико-математические модели. Оценка риска госпитальной летальности проводилась по результатам анализа всех исследованных показателей (клинических, лабораторных, генетических, инструментальных). Далее были выявлены факторы, которые оказали статистически значимое влияние на отрицательный прогноз, являясь предикторами госпитальной летальности. Показатели, имевшие максимальные значения относительного риска (ОР): ОЧН по Killip III–IV ОР-30,1 с 95% ДИ [10,8;83,9]; носительство аллеля С полиморфизма (T786C) NOS3 в гетерозиготном или гомозиготном положении почти в 15 раз увеличивало ОР 95% ДИ [3,4;64,9]; ХБП в анамнезе отрицательно влияла на прогноз в 11,6 раз с 95% ДИ [3,8;35,4]; носительство аллеля Pro полиморфизма (Leu28Pro) APOE – 7,6 с 95% ДИ [2,9;19,3]. Для построения модели комплексной оценки риска госпитальной летальности на основе всех выделенных предикторов был использован подход оценки суммы факторов, находящихся в неблагоприятной зоне. На рисунке 6 представлены комбинации 4 факторов риска в зависимости от влияния на госпитальную летальность по данным медико-статистического анализа.



Рисунок 6 – Расчет риска неблагоприятного исхода в стационаре.

Риск смерти 61% считался очень высоким и определялся у больных изучаемой когорты суммой трех факторов: носительство аллеля С полиморфизма (T786C) NOS3 в гетерозиготном или гомозиготном положении; течение ИМ, осложненное ОЧН Killip III–IV; наличие ХБП в анамнезе. Высокий риск смерти – от 13% до 17% – имели пациенты с комбинацией двух факторов: носительство полиморфного аллеля С гена NOS3 и ОЧН Killip III–IV или ОЧН Killip III–IV и ХБП в анамнезе. Средний риск неблагоприятного исхода – 4% – отмечался у пациентов-носителей аллеля Pro полиморфизма (Leu28Pro) APOE в гетерозиготном или гомозиготном варианте.

Медико-статистическая модель оценки риска летального исхода у больных с ИМ и ОПП в отдаленном периоде рассчитывалась с помощью метода деревьев классификаций и представлена на рисунке 7.

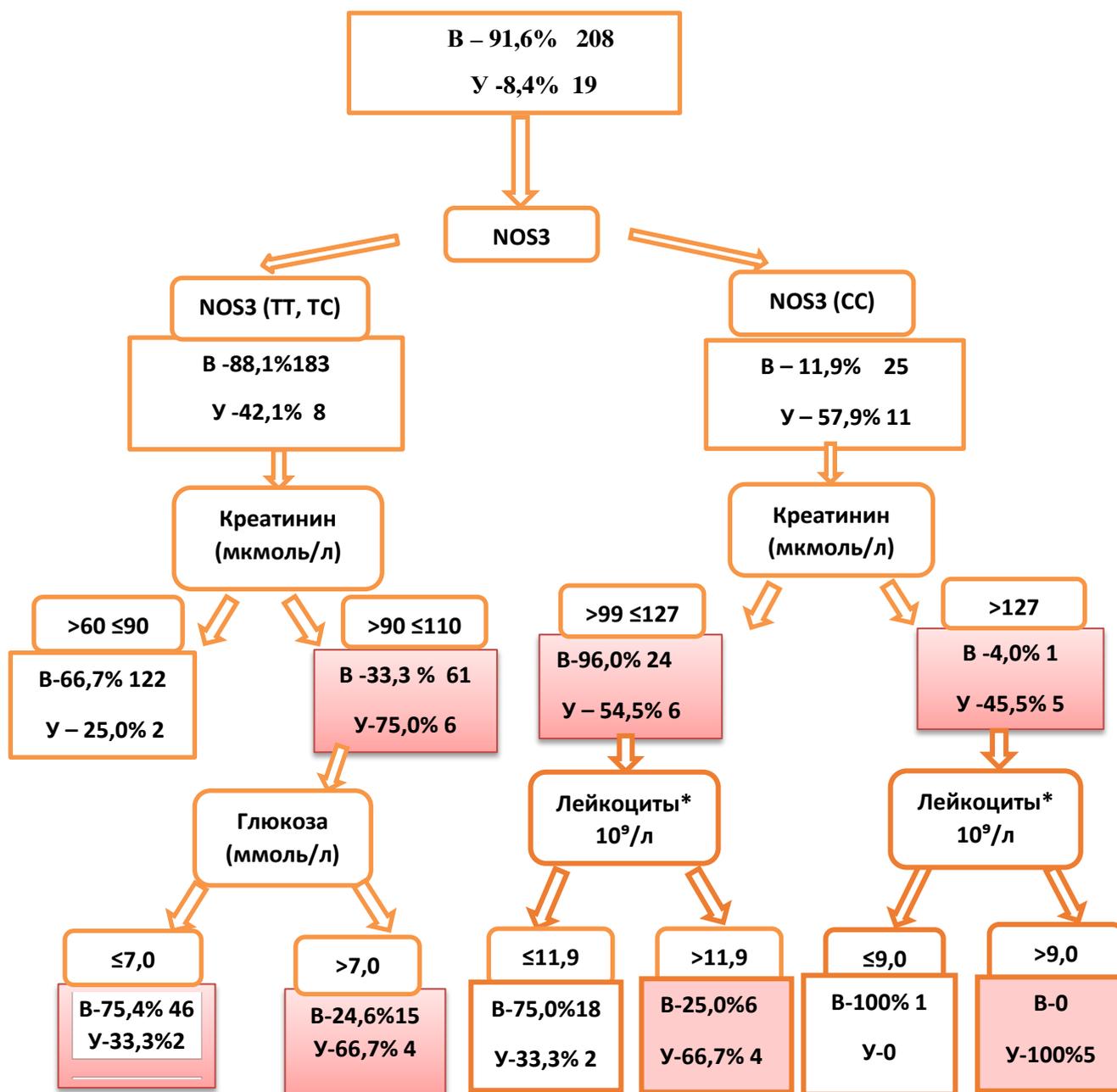


Рисунок 7 – Модель оценки отдаленного прогноза для больных КРС.

Примечание: В – выжившие; У – умершие

На рисунке 7 представлен алгоритм оценки риска летального исхода для больных с ИМ и ОПП через 2 года от момента выписки из стационара. Узлом первого порядка являлось распределение пациентов по генотипам полиморфизма T786C гена NOS3. Больные с КРС и гомозиготным генотипом СС умирали почти в 1,5 раза чаще – 57,9% в сравнении с генотипами ТТ и ТС – 42,1%. Усугубляли негативный прогноз пациентов с КРС и генотипом СС сохранявшиеся к моменту выписки высокие значения креатинина крови. При уровне креатинина >99, но ≤ 127 мкмоль/л летальный исход был зарегистрирован у 54,5% больных. Дополнительным отрицательным фактором для этих пациентов являлся уровень лейкоцитов крови >11,9×10<sup>9</sup>/л, что отмечалось у 66,7% умерших. Наиболее уязвимыми оказались пациенты с ИМ и ОПП, у которых к моменту выписки креатинин крови был >127 мкмоль/л и лейкоцитоз > 9×10<sup>9</sup>/л, что ассоциировалось со 100% летальностью. Для больных с генотипами ТТ и ТС узлом второго порядка также являлось содержание креатинина в крови. При уровне >60, но <90

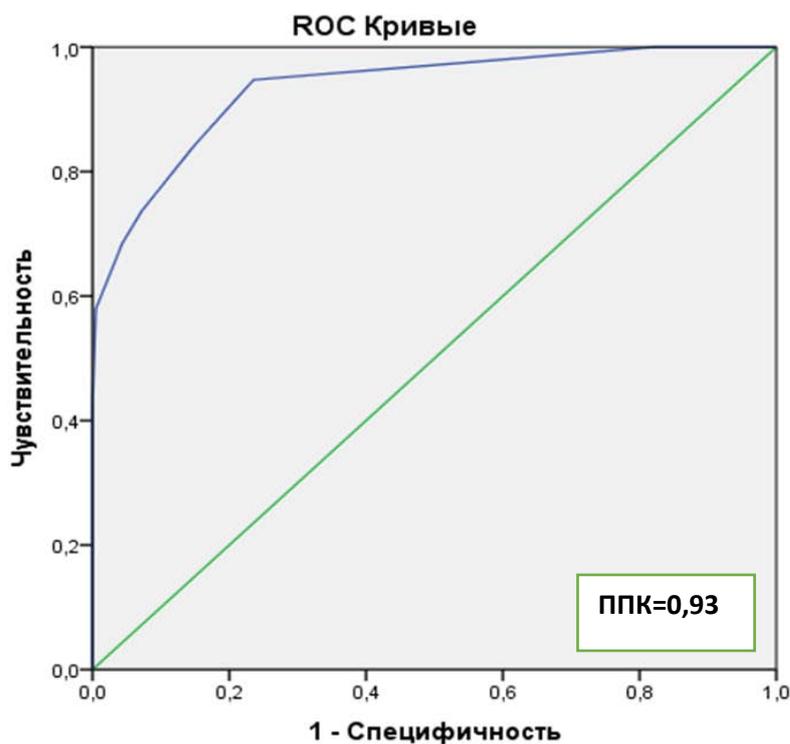
мкмоль/л выживало максимальное количество больных – 66,7%. Возрастание показателей креатинина в диапазоне 91–110 мкмоль/л в сочетании с гипергликемией >7,0 ммоль/л оказывало отрицательное влияние на прогноз больных – 66,7% умерших.

Оценка статистической значимости параметров в модели проводилась с использованием  $\chi^2$  и представлена в таблице 2.

Показатели	ОР	ДИ	$\chi^2$ -квадрат	Уровень значимости
Ген NOS3	14,86	3,4-64,9	8,9	0,001
Креатинин выписка	9,7	3,8-24,3	5,8	0,05
Лейкоциты	3,7	1,4-10,0	8,2	0,01
Глюкоза	7,5	2,7-20,8	8,9	0,01

Данные, представленные в таблице 2, подтверждают, что все параметры модели имели достоверный характер изменений.

Полученная модель проверялась с использованием ROC-анализа. На рисунке 8 представлена соответствующая ROC-кривая.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 8 – ROC-кривая.

Методом трапеций была рассчитана площадь под кривой, которая количественно оценивала значение валидности модели. Полученное значение 0,93 соответствовало значению «отлично» на экспертной шкале ППК. Чувствительность модели составила 76,9%, специфичность – 83,7 %.

Таким образом, данная модель прогноза, включающая в себя генетические и лабораторные маркеры, обладала высокой степенью статистической значимости и может использоваться для оценки отдаленного (2 года) прогноза у больных с ИМ и ОПП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данном диссертационном исследовании впервые представлены результаты изучения кардиоренального синдрома с позиции оценки полиморфизма генов, влияющих на гиперлипопротеинемия (APOE), тонус сосудистой стенки (NOS3) и фармакодинамические процессы метаболизма клопидогреля (CYP2C19) и статинов (SLCO1B1). В ходе работы были получены данные о том, что полиморфные варианты исследуемых генов статистически чаще определялись у пациентов с ИМ и повреждением почек. Были выявлены следующие ассоциации: носительство аллелей Pro гена APOE и Ala гена SLCO1B1 с высоким уровнем общего холестерина и ЛПНП у больных; носительство аллеля Pro (APOE), \*2 (CYP2C19) и C (NOS3) в гетерозиготном варианте с высокой частотой развития неблагоприятных событий в госпитальном периоде. Совокупность представленных факторов оказывала отрицательное влияние на течение клинической картины у больных с кардиоренальным синдромом I типа, что проявлялось большей частотой развития осложнений – ОЧН III–IV по Killip и ХСН III–IV ФК, нарушений сердечного ритма и проводимости, рецидивов ОКС, тромбозов стентов и высокой летальностью в стационаре.

Было выявлено, что аллель Ala, носительство которого ассоциируется со слабой чувствительностью больных к статинам и развитием гиперлипопротеинемии, не имел по частоте статистически значимой разницы между группой выживших и умерших как в госпитальном, так и в отдаленном периоде. Аллель \*3 гена CYP2C19 редко встречался в исследуемой выборке.

Путем наблюдения за судьбой выписанных пациентов в течение 24 месяцев удалось выявить генетические предикторы неблагоприятного прогноза в отдаленном периоде, с привлечением аллелей Pro (APOE), \*2 (CYP2C19) и C (NOS3).

Итогом работы явилось представление статистических моделей оценки риска развития неблагоприятных событий у больных с ИМ и ОПП с учетом генетических маркеров (Leu28Pro гена APOE и T786C гена NOS3). Так, для госпитального периода была разработана стратификация риска с учетом генов APOE и NOS3 и клинических данных, а для оценки риска в отдаленном периоде наибольшее влияние оказывал полиморфный вариант гена NOS3 в совокупности с лабораторными данными. Выявление пациентов высокого риска влияло на более избирательный подбор лекарственной терапии для больных и увеличенную длительность динамического наблюдения.

На сегодняшний день рассмотрение проблемы кардиоренального синдрома I типа с позиции генетики требует дальнейшего изучения в более крупных выборках респондентов с расширением линейки генетических маркеров, что в дальнейшем должно оказать положительное влияние не только на оптимизацию тактики лечения, но и на предупреждение развития жизнеугрожающих осложнений, на повышение качества жизни больных.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с острым повреждением почек на фоне инфаркта миокарда статистически чаще определялись полиморфные аллели генов, влияющих на гиперлипопротеинемия – (Pro) APOE, и тонус сосудистой стенки – (C) NOS3, а также на фармакодинамику метаболизма клопидогреля – (\*2) CYP2C19, и аторвастатина – (Ala) SLCO1B1, что было ассоциировано с развитием бóльшего числа осложнений в стационаре: увеличением частоты развития острой сердечной недостаточности Killip III–IV – в 2,8 раз, хронической сердечной недостаточности III–IV функциональных классов – в 2,6 раз, наджелудочковых и желудочковых нарушений сердечного ритма – в 2 раза, рецидивов острого коронарного синдрома и тромбозов стентов – более чем в 3 раза. В итоге это приводило к высокой летальности (15,3%) на госпитальном этапе.

2. Более тяжелому течению отдаленного периода подвержены больные с инфарктом миокарда и острым повреждением почек, являющиеся носителями хотя бы одного из полиморфных аллелей: Pro гена APOE, \*2 гена CYP2C19, C гена NOS3, что проявлялось бóльшей частотой развития неблагоприятных событий по сравнению с группой без повреждения почек: повторный острый коронарный синдром развивался чаще в 2,3 раза, инфаркт миокарда – в 3,5

раза, декомпенсация хронической сердечной недостаточности – в 3 раза, а летальность возрастала в 3,2 раза.

3. Для пациентов с инфарктом миокарда и острым повреждением почек разработана шкала стратификации риска развития неблагоприятных событий на госпитальном этапе, благодаря которой можно выявить пациентов:

- очень высокого риска развития осложнений, что определяется суммой трех факторов риска: носительство аллеля С гена NOS3 (T786C), хроническая болезнь почек в анамнезе и острая сердечная недостаточность по Killip III–IV классов;
- высокого риска – комбинацией двух факторов риска: носительство аллеля С гена NOS3 (T786C) и острая сердечная недостаточность Killip III–IV;
- среднего риска – это пациенты-носители аллеля Pro гена APOE (Leu28Pro) в гетерозиготном или гомозиготном варианте.

4. Для оценки развития неблагоприятных исходов у больных с инфарктом миокарда, ассоциированным с острым повреждением почек в отдаленном периоде, разработана медико-статистическая модель расчета риска летальных исходов, с помощью которой, учитывая генотипическую принадлежность полиморфизма T786C гена NOS3 в комбинации с биохимическими показателями крови (уровня креатинина, лейкоцитов, глюкозы), можно прогнозировать вероятность развития осложнений в течение двух лет.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. На основании разработанной шкалы стратификации риска неблагоприятных событий у больных с инфарктом миокарда и острым повреждением почек возможно проведение дополнительного генетического тестирования для выявления полиморфных вариантов гена APOE (Leu28Pro) и гена NOS3 (T786C).
2. Для оценки отдаленного прогноза неблагоприятных событий у пациентов с инфарктом миокарда и острым повреждением почек в отдаленном периоде целесообразно использовать представленную медико-статистическую модель, которая разработана с учетом влияния полиморфизма (T786C) гена NOS3 в совокупности с лабораторными данными (уровни лейкоцитов, креатинина и глюкозы), что может способствовать определению оптимальной тактики наблюдения за больными.
3. У пациентов с рецидивами острого коронарного синдрома, тромбозами стентов для определения чувствительности к клопидогрелю и персонализированного подбора антиагрегантной терапии рекомендуется медико-генетическое тестирование полиморфизма гена CYP2C19 (G681A и Trp212Ter).
4. При условии недостаточного эффекта гиполипидемической терапии у пациентов с инфарктом миокарда и острым повреждением почек на фоне приема аторвастатина возможно генотипирование полиморфизма (Val174Ala) гена SLCO1B1 для определения дальнейшей тактики коррекции дислипотеинемии.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Дальнейшее рассмотрение персонализированного подхода у пациентов с инфарктом миокарда и острым повреждением почек должно основываться на изучении более широкого спектра генетических и лабораторных показателей, определении их взаимосвязи с особенностями клинического течения и выявлении прогностических маркеров.

### **СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Скородумова, Е.А. Клинические и иммуновоспалительные аспекты течения инфаркта миокарда, ассоциированного с сахарным диабетом, на госпитальном этапе / Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, А.В. Сиверина, А.Н. Федоров // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – № 3 (11). – С. 287–290.

2. Костенко, В.А. Мутация генов APOE Leu28Pro и CYP2C19 и их связь с краткосрочным прогнозом у больных с инфарктом миокарда / В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, А.Н. Федоров, А.В. Сиверина // Сборник материалов XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2016. – С. 46–47.

3. Скородумова, Е.А. Соотношение клинической и патоморфологической оценок повреждения почек у пациентов с инфарктом миокарда / Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, В.А. Ильина, А.В. Сиверина, А.Н. Федоров, Е.Г. Ляховец // Материалы III Съезда терапевтов Северо-Кавказского федерального округа. – Ставрополь, 2016. – С. 107.

4. Скородумова, Е.А. Повреждение почек при остром коронарном синдроме вследствие активации системной воспалительной реакции – мост к миокардиальному ремоделированию и развитию декомпенсированной хронической сердечной недостаточности / Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, М.Ю. Ситникова, Л.П. Пивоварова, М.Е. Малышев, О.Б. Арискина, И.В. Осипова, А.В. Рысев, Е.Г. Ляховец, А.Н. Федоров, А.В. Сиверина // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Екатеринбург, 2016. – С. 446–447.

**5. Скородумова, Е.А. Отдаленные результаты лечения пациентов, перенесших инфаркт миокарда на фоне сахарного диабета / Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, А.В. Рысев, А.В. Сиверина, А.Н. Федоров // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 27–32.**

6. Сиверина, А.В. Значение нарушения функции почек при инфаркте миокарда, протекающем на фоне сахарного диабета / А.В. Сиверина, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, Е.Г. Скородумова, А.Н. Федоров // Тезисы V Международного образовательного форума «Российские дни сердца». – СПб., 2017. – С. 77.

7. Сиверина, А.В. Мутации генов, ответственных за метаболизм липидов, оксида азота и толерантность к клопидогрелю у больных с острым коронарным синдромом – есть ли связь с 12-месячным прогнозом в отношении конечных точек / А.В. Сиверина, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, Л.П. Пивоварова, О.Б. Арискина, А.Н. Федоров, Е.Г. Скородумова // Сборник тезисов IV съезда терапевтов Республики Татарстан. – Казань, 2017. – С. 65–66.

8. Сиверина, А.В. Связь полиморфизма генов, отвечающих за метаболизм липидов и оксида азота с острым повреждением почек у пациентов с инфарктом миокарда / А.В. Сиверина, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, Е.Г. Скородумова, А.Н. Федоров // Тезисы XII Национального конгресса терапевтов. – М., 2017. – С. 112.

**9. Сиверина, А.В. Генетические варианты функционирования ключевых патогенетических механизмов у пациентов с инфарктом миокарда и острым кардиоренальным синдромом / А.В. Сиверина, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, Л.П. Пивоварова, О.Б. Арискина, А.Н. Федоров, Е.Г. Скородумова // Трансляционная медицина. – 2017. – Т. 4, № 6. – С. 6–12.**

10. Арискина, О.Б. Судьба пациентов с мутантными аллелями генов, ответственных за синтез липидов через год после перенесенного инфаркта миокарда, связанного с острым повреждением почек / О.Б. Арискина, В.А. Костенко, Л.П. Пивоварова, А.В. Сиверина, Е.А. Скородумова, Е.Г. Скородумова, А.Н. Федоров // Тезисы VI Международного образовательного форума «Российские дни сердца». – СПб., 2018. – С. 263.

11. Сиверина, А.В. Полиморфизм генов, влияющих на метаболизм, и годичный прогноз у пациентов с инфарктом миокарда и нефропатией – есть ли связь? / А.В. Сиверина, Е.Г. Скородумова, В.А. Костенко, Л.П. Пивоварова, О.Б. Арискина, А.Н. Федоров, Е.Г. Скородумова // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов. – М., 2018. – С. 678.

12. Сиверина, А.В. Особенности клинической картины острого инфаркта миокарда, ассоциированного с кардиоренальным синдромом, в зависимости от полиморфизма гена *pos3* и выраженности системной воспалительной реакции / А.В. Сиверина, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, Е.Г. Скородумова, А.В. Рысев, А.С. Повзун // Сборник тезисов XIII национального конгресса терапевтов. – М., 2018. – С. 190–191.

13. Сиверина, А.В. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 и морфологии тромбоцитов на течение постинфарктного периода у пациентов с сопутствующей нефропатией / А.В. Сиверина,

А.Н. Федоров, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, Л.П. Пивоварова, О.Б. Арискина, Е.Г. Скородумова, А.В. Рысев // Сборник тезисов VII Международного образовательного форума «Российские дни сердца». – СПб., 2019. – С. 70.

14. Kostenko, V.A. Genes polymorphism and clinical course of the acute coronary syndrome associated with acute kidney injury / V.A. Kostenko, A.V. Siverina, E.A. Skorodumova, L.P. Pivovarova, O.B. Ariskina, M.E. Malyshev, E.G. Skorodumova, A.V. Rysev, A.N. Fedorov // Abstracts of ACVC Congress 2019 Eur. Heart J.: ACVC. – 2019. – Vol. 8, Suppl. 1. – P. 218.

15. Сиверина, А.В. Влияние полиморфизма генов АРОЕиSLCO1B1 на течение инфаркта миокарда, ассоциированного с острым повреждением почек, в стационаре и отдаленном периоде / А.В. Сиверина, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, Л.П. Пивоварова, М.Е. Малышев, О.Б. Арискина, А.Н. Федоров, Е.Г. Скородумова, А.В. Рысев // Нефрология. – 2018. – Т. 22, № 6. – С. 56–63.

16. Сиверина, А.В. Связь клинической картины инфаркта миокарда, ассоциированного с кардиоренальным синдромом с полиморфизмом гена NOS3 и системной воспалительной реакцией / А.В. Сиверина, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, Л.П. Пивоварова, О.Б. Арискина, М.Е. Малышев, Е.Г. Скородумова, А.В. Рысев, А.Н. Федоров // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 15–22.

17. Сиверина, А.В. Медико-статистическая модель риска неблагоприятных исходов в отдаленном периоде для больных, перенесших инфаркт миокарда с кардиоренальным синдромом / А.В. Сиверина, Е.Г. Скородумова, В.А. Костенко, Л.П. Пивоварова, О.Б. Арискина, Е.Г. Скородумова, А.В. Рысев // Сборник тезисов III Всероссийской конференции молодых терапевтов в рамках терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной». – М., 2019. – С. 79.

18. Siverina, A.V. Algorhythm for estimation of long-term prognosis for patients with AMI complicated with acute cardiorenal syndrome / A.V. Siverina, E.A. Skorodumova, V.A. Kostenko, E.G. Skorodumova, L.P. Pivovarova, O.B. Ariskina, A.N. Fedorov, A.V. Rysev, M. Malishev // Abstracts of ESC Congress 2019 Eur. Heart J. – 2019. – Vol. 40, Suppl. 1. – P. 3428.

19. Сиверина, А.В. Оценка риска летального исхода в ближайшем и отдаленном периодах у пациентов с инфарктом миокарда и кардиоренальным синдромом на основе полиморфизма генов NOS3 и АРОЕ / А.В. Сиверина, Е.Г. Скородумова, В.А. Костенко, Л.П. Пивоварова, О.Б. Арискина, Е.Г. Скородумова, А.В. Рысев // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов. – Екатеринбург, 2019. – С. 793.

20. Сиверина, А.В. Стратификация краткосрочного риска неблагоприятного исхода у больных с инфарктом миокарда и острым повреждением почек с учетом полиморфизма генов nos3 и арое / А.В. Сиверина, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, Л.П. Пивоварова, О.Б. Арискина, А.В. Рысев, Е.Г. Скородумова, А.Н. Федоров // Сборник тезисов XIV Национального конгресса терапевтов. – М., 2019. – С. 133.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖНР – желудочковые нарушения ритма

ИМ – инфаркт миокарда

КАГ – коронароангиография

КРС – кардиоренальный синдром

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

НЖНР – наджелудочковые нарушения сердечного ритма

ОКС – острый коронарный синдром

ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность

ОПП – острое почечное повреждение

ОР – относительный риск

ОСН – острая сердечная недостаточность  
ОХ – общий холестерин  
ОШ – отношения шансов  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СРБ – С-реактивный белок  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТЭВЛА – тромбоэмболия ветвей легочной артерии  
ФК – функциональный класс  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЭКГ – электрокардиография  
СКД-EPI – chronic kidney disease epidemiology collaboration  
KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes  
Killip – классификация сердечной недостаточности по Killip Т., 1967 г.  
НУНА – Нью-Йоркская ассоциация сердца  
ROC – Receiver Operator Characteristic  
SNP – single nucleotide polymorphisms