

© А.В. Сиверина, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, Л.П. Пивоварова, М.Е. Малышев, О.Б. Арискина, А.Н. Фёдоров, Е.Г. Скородумова, А.В. Рысев, 2018

УДК [616.61-001-036.11 + 616-005.8] : 575 : 615.859

Для цитирования: Сиверина А.В., Скородумова Е.А., Костенко В.А., Пивоварова Л.П., Малышев М.Е., Арискина О.Б., Фёдоров А.Н., Скородумова Е.Г., Рысев А.В. Влияние полиморфизма генов APOE и SLCO1B1 на течение инфаркта миокарда, ассоциированного с острым повреждением почек, в стационаре и отдалённом периоде. Нефрология 2018; 22 (6): 56–63. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-56-63

For citation: Siverina A.V., Skorodumova E.A., Kostenko V.A., Pivovarova L.P., Malyshev M.E., Ariskina O.B., Fedorov A.N., Skorodumova E.G., Rysev A.V. Effect of polymorphism of APOE and SLCO1B1 genes on the course of myocardial infarction associated with acute kidney injury in hospital and long-term periods. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (6): 56–63 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-56-63

*А.В. Сиверина\*<sup>1</sup>, Е.А. Скородумова<sup>1</sup>, В.А. Костенко<sup>1</sup>, Л.П. Пивоварова<sup>1</sup>,  
М.Е. Малышев<sup>1</sup>, О.Б. Арискина<sup>1</sup>, А.Н. Фёдоров<sup>1</sup>, Е.Г. Скородумова<sup>1</sup>,  
А.В. Рысев<sup>1</sup>*

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ APOE И SLCO1B1 НА ТЕЧЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА, АССОЦИИРОВАННОГО С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК, В СТАЦИОНАРЕ И ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДЕ

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

*A.V. Siverina\*<sup>1</sup>, E.A. Skorodumova<sup>1</sup>, V.A. Kostenko<sup>1</sup>, L.P. Pivovarova<sup>1</sup>,  
M.E. Malyshev<sup>1</sup>, O.B. Ariskina<sup>1</sup>, A.N. Fedorov<sup>1</sup>, E.G. Skorodumova<sup>1</sup>, A.V. Rysev<sup>1</sup>*

## EFFECT OF POLYMORPHISM OF APOE AND SLCO1B1 GENES ON THE COURSE OF MYOCARDIAL INFARCTION ASSOCIATED WITH ACUTE KIDNEY INJURY IN HOSPITAL AND LONG-TERM PERIODS

<sup>1</sup>Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine, Saint Petersburg, Russia

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** оценить влияние полиморфизма генов APOE и SLCO1B1 на течение инфаркта миокарда (ИМ), ассоциированного с острым повреждением почек (ОПП), в госпитальном и отдалённом периодах. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** обследованы 132 пациента с ИМ, которые были разделены на 2 группы: первая (I) – 68 больных с ИМ и ОПП, вторая (II) – 64 человека с ИМ без ОПП. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** при распределении генотипов полиморфизм Leu28Pro гена APOE в исследуемых группах было выявлено, что LeuPro чаще наследовалась у больных I группы – 20,6 %, среднее значение общего холестерина (ОХ) – 6,01±0,3 ммоль/л, а липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 3,37±0,21 ммоль/л, в сравнении с больными II группы, где генотип LeuPro – 6,2 %, ОХ – 5,03±0,3 ммоль/л, ЛПНП – 2,38±0,3 ммоль/л, p<0,05. Полиморфизм Val174Ala гена SLCO1B1 наследовался следующим образом, так генотип ValAla у пациентов I группы – 26,5 %, во II – 12,5 %, p<0,05. У гетерозигот I выборки ОХ–5,59±0,3 ммоль/л, а ЛПНП – 3,30±0,14 ммоль/л, во II группе ОХ – 5,19±0,29 ммоль/л, ЛПНП – 2,75±0,23 ммоль/л, p<0,05. Клиническая картина госпитального периода у больных с ИМ и ОПП протекала с развитием большего числа осложнений, что отражалось на высокой летальности в I группе – 16,2 %, во II группе – 4,7 %, p<0,05. В постгоспитальном периоде на фоне приема аторвастатина в обеих исследуемых группах отмечалась положительная тенденция снижения ОХ и ЛПНП, однако достичь целевых показателей не удалось. Летальность в отдалённом периоде в I группе – 15,4 %, во II – 2,0 %, p<0,05. **ВЫВОДЫ:** у больных с ИМ и ОПП на фоне более тяжелого клинического течения заболевания как в стационаре, так и в отдалённом периоде, чаще определялись редкие аллельные варианты генов APOE и SLCO1B1, что негативно отражалось на показателях липидограммы.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, острое повреждение почек, полиморфизм генов APOE, SLCO1B1, ОХ, ЛПНП

### ABSTRACT

**THE AIM:** to assess the effect of APOE and SLCO1B1 gene polymorphism on the course of myocardial infarction (MI) associated with acute kidney injury (AKI) in hospital and long-term periods. **PATIENTS AND METHODS:** 132 patients with MI were examined, which were divided into 2 groups: the first (I) – 68 patients with MI and AKI, the second (II) – 64 people with MI without AKI. **RESULTS:** In the distribution of genotypes, polymorphism of Leu28Pro of the APOE gene in the studied groups was revealed that LeuPro was more often inherited in patients of group I – 20,6 %, the average value of total cholesterol (TC) – 6,01±0,3 mmol/l, and low density lipoproteins (LDL) – 3,37±0,21 mmol/l, compared with patients of group II, where the LeuPro genotype – 6,2 %, TC – 5,03±0,3 mmol/l, LDL – 2,38±0,3 mmol/l, p<0,05. A similar situation was typical for the polymor-

\*Сиверина А.В. 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И.Джанелидзе», отдел неотложной кардиологии и ревматологии. Тел.: +7(812) 384-46-91; E-mail: gudkovanna\_09@mail.ru

phism Val174Ala SLCO1B1 gene, where ValAla in patients of group I-26,5 %, in II-12,5 %,  $p<0.05$ . In heterozygotes I sample TC-5,59±0,3 mmol/l, and LDL – 3,30±0,14 mmol/l, in group II TC – 5,19±0,29 mmol/l, LDL – 2,75±0,23 mmol / l,  $p<0,05$ . The clinical picture of the hospital period in patients with MI and AKI, proceeded with the development of a greater number of complications, which reflected in the high mortality in group I – 16,2 %, in group II – 4,7 %,  $p<0,05$ . In the posthospital period, against the background of atorvastatin administration in both study groups, there was a positive trend of decrease in TC and LDL, but it was not possible to achieve the targets. Mortality in the long-term period in group I – 15,4 %, in group II-2,0 %,  $p<0.05$ . **CONCLUSIONS:** in patients with MI and AKI on the background of a more severe clinical course of the disease, both in hospital and in the long-term period, rare allelic variants of the genes APOE and SLCO1B1 were more often determined, which negatively affected the lipid profile.

**Keywords:** myocardial infarction, acute kidney injury, gene polymorphism APOE, SLCO1B1, total cholesterol, low density lipoproteins

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день лечение ишемической болезни (ИБС), в целом, и инфаркта миокарда, в частности, неразрывно связано с включением в терапевтические схемы статинов. Помимо гиполлипидемического действия, препараты обладают плейотропными эффектами: противовоспалительным, антипролиферативным и антиоксидантным, что также оказывает положительное влияние на клинические исходы у данной когорты пациентов. Назначая статины, мы стремимся к достижению целевых показателей липидного спектра крови. Согласно Российским рекомендациям 2012 года, у пациентов очень высокого риска уровни ОХ и ЛПНП должны быть менее 4,0 и 1,8 ммоль/л соответственно [1]. А в рекомендациях 2017 года введен более низкий целевой уровень для ЛПНП – 1,5 ммоль/л [2]. Однако на практике не всегда удается достичь указанной цели, даже после модификации образа жизни и увеличения дозы статинов. Причиной во многих случаях являются особенности генотипа. Известно, что фармакологическая реакция на статины зависит от полиморфизмов генов, ответственных за их фармакокинетику и фармакодинамику, а также генов, кодирующих синтез белков-участников патогенеза атеросклероза [3].

Ген APOE влияет на метаболизм липидов, отвечая за синтез аполипопротеина Е, который в основном синтезируется в печени и входит в состав хиломикронов и ЛПНП. APOE инициирует захват и удаление ЛПНП посредством взаимодействия со специфическим рецептором на поверхности гепатоцитов; участвует в процессах: иммунорегуляции, нервной регенерации и активации липолитических ферментов (липазы печени, липазы липопротеинов и лецитинхолостеринацилтрансферазы) [4]. Однонуклеотидная замена полиморфизма Leu28Pro гена APOE приводит к изменению структуры молекулы аполипопротеина, нарушая механизм липидного обмена.

Полиморфизм Val174Ala гена SLCO1B1 кодирует полипептид С, который осуществляет

транспорт органических анионов (ОАТР-С), за счёт захвата и переноса статинов из крови в печень. Носительство аллеля Ala характеризуется сниженной работой белка-переносчика, фармакокинетическим эквивалентом чего являются замедление переноса статинов в печень и увеличение их концентрации в крови, что сопряжено с негативным воздействием на мышечную ткань, вплоть до рабдомиолиза, и неэффективностью гиполлипидемической терапии [5–7]. Таким образом, редкие аллельные варианты генов APOE и SLCO1B1 являются важными предпосылками для возникновения гиперлипидемии, которая снижает функциональные возможности сердечно-сосудистой системы.

Цель: оценить влияние полиморфизма генов APOE и SLCO1B1 на течение инфаркта миокарда, ассоциированного с острым повреждением почек, в госпитальном и отдалённом периодах.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 132 пациента, лечившихся в ГБУ СпбНИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в 2016 году по поводу ИМ. Количество мужчин в общей выборке было 60,2 %, женщин – 39,8 %. Средний возраст составил  $63,1 \pm 4,2$  года. Пациентов разделили на 2 группы: первая (I) – 68 больных с ИМ и ОПП, вторая (II) – 64 человека с ИМ без ОПП. Диагностика ОПП основывалась на критериях, представленных в клинических рекомендациях KDIGO по острому повреждению почек (ОПП) [8–10]. Выборки сопоставимы по полу и возрасту. Выявление полиморфизма генов основывалось на анализе геномной ДНК человека, выделенной из лейкоцитов крови методом полимеразной цепной реакции «SNP-ЭКСПРЕСС» (ООО НПФ «Литех»). С первого дня госпитализации у всех больных определяли уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, в обязательном порядке назначали atorvastatin в дозе от 40 до 60 мг/сут. При выписке все пациенты получали рекомендации продолжить приём atorvastatina с последующим контролем биохимиче-

ских показателей через 4–6 нед, при необходимости – корректировка дозы в поликлинике. Оценка клинических показателей в отдалённом периоде основывалась на телефонном контакте с пациентами, выяснялась частота повторных госпитализаций в стационары по поводу ОКС, декомпенсации ХСН, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), приверженность к терапии. Через 1 год у 52 человек произведен контроль липидограммы. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel 10.0. Лабораторные данные в группах представляли как  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение, а  $m$  – средняя ошибка средней арифметической. Для оценки различий выборочных совокупностей использовали критерий Стьюдента при сравнения относительных и средних величин, также определяли отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). Для всех видов анализа проводилась оценка репрезентативности полученных результатов. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение в группах генотипов полиморфизма Leu28Pro гена APOE и соответствующее им среднее значение ОХ и ЛПНП представлено в табл.1.

В представленных данных вариант LeuLeu статистически значимо чаще встречался у пациентов II группы – 92,2 % относительно 75,0 % группы I,  $p < 0,05$ . Однако значения ОХ –  $5,00 \pm 0,37$  ммоль/л и ЛПНП –  $2,78 \pm 0,12$  ммоль/л не имели достоверной разницы с I выборкой, где ОХ –  $5,26 \pm 0,16$  ммоль/л, а ЛПНП –  $3,13 \pm 0,14$  ммоль/л,  $p > 0,05$ . Гетерозигота LeuPro чаще наследовалась у больных I группы – 20,6 %, также у этих пациентов определяли в крови высокие значения ОХ –  $6,01 \pm 0,3$  ммоль/л и ЛПНП –  $3,37 \pm 0,21$  ммоль/л в сравнении с больными II группы, где генотип LeuPro – 6,2 %, ОХ –  $5,03 \pm 0,3$  ммоль/л, ЛПНП –  $2,38 \pm 0,3$  ммоль/л,  $p < 0,05$ . Генотип ProPro выявлялся достаточно редко, так в I группе определялся у 4,4 % человек и только у одного больного II группы (1,6 %),  $p > 0,05$ . Показатели липидограммы у этих пациентов имели высокие значения, в выборке с ИМ и ОПП среднее значение ОХ –  $6,32 \pm 0,84$  ммоль/л, ЛПНП –  $3,13 \pm 0,06$  ммоль/л, во II группе лабораторные данные одного пациента составили: ОХ – 5,6 ммоль/л, ЛПНП – 2,3 ммоль/л соответственно, провести статистическое сравнение между группами не удалось за счёт малой численности II группы.

Генотипы полиморфизма Val174Ala гена SLC01B1 в исследуемых когортах представлены в табл. 2.

Гомозигота ValVal достоверно чаще определялась во II группе – 85,9 % относительно

Таблица 1 / Table 1

**Распределение генотипов полиморфизма Leu28Pro гена APOE по отношению к средним значениям ОХ и ЛПНП в исследуемых группах**  
**The distribution of the genotypes of Leu 28 Pro polymorphism of the APOE gene with respect to the mean values of TC and LDL in the studied groups**

Генотип	Группа I n = 68			Группа II n = 64		
	п, (%)	ОХ, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	п, (%)	ОХ, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л
LeuLeu	51 (75,0)	$5,26 \pm 0,16$	$3,13 \pm 0,14$	59* (92,2)	$5,00 \pm 0,37$	$2,78 \pm 0,12$
LeuPro	14* (20,6)	$6,01 \pm 0,3^*$	$3,37 \pm 0,21^*$	4 (6,2)	$5,03 \pm 0,3$	$2,38 \pm 0,3$
ProPro	3 (4,4)	$6,32 \pm 0,84$	$3,13 \pm 0,06$	1 (1,6)	5,6	2,3

Примечание. n – число пациентов; \*  $p < 0,05$  при сравнении между I и II группами.

Таблица 2 / Table 2

**Распределение генотипов полиморфизма Val174Ala гена SLC01B1 по отношению к средним значениям ОХ и ЛПНП в группах**  
**The distribution of the genotypes of the polymorphism Val174Ala SLC01B1 gene in relation to the average values of TC and LDL in groups**

Генотип	Группа I n = 68			Группа II n = 64		
	п, (%)	ОХ, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	п, (%)	ОХ, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л
ValVal	48 (70,6)	$5,04 \pm 0,14$	$3,02 \pm 0,16$	55* (85,9)	$5,08 \pm 0,39$	$2,83 \pm 0,37$
ValAla	18* (26,5)	$5,59 \pm 0,3^*$	$3,30 \pm 0,14^*$	8 (12,5)	$5,19 \pm 0,29$	$2,75 \pm 0,23$
AlaAla	2 (2,9)	$6,76 \pm 0,04$	$3,45 \pm 0,35$	1 (1,6)	4,4	2,8

Примечание. n – число больных; \*  $p < 0,05$  при сравнении между I и II группами.

больных I группы – у 70,6 % больных,  $p < 0,05$ . Значения ОХ –  $5,04 \pm 0,14$  ммоль/л и ЛПНП –  $3,13 \pm 0,14$  ммоль/л в I группе и ОХ –  $5,08 \pm 0,39$  ммоль/л, ЛПНП –  $2,83 \pm 0,37$  ммоль/л во II статистически не отличались,  $p > 0,05$ . Генотип ValAla у пациентов с ИМ и ОПП встречался в 26,5 %, в группе II – в 12,5 %,  $p < 0,05$ . У гетерозигот I выборки среднее значение ОХ –  $5,59 \pm 0,3$  ммоль/л, а ЛПНП –  $3,30 \pm 0,14$  ммоль/л, во II группе ОХ –  $5,19 \pm 0,29$  ммоль/л, ЛПНП –  $2,75 \pm 0,23$  ммоль/л, статистическая разница отмечалась между показателями ЛПНП,  $p < 0,05$ . Гомозигота AlaAla выявлялась редко, в I группе у 2 больных, где среднее значение ОХ –  $6,76 \pm 0,04$  ммоль/л и ЛПНП –  $3,45 \pm 0,35$  ммоль/л были высокими, однако достоверной разницы с группой сравнения не определялось, в ней генотип AlaAla определялся у 1 больного и показатели липидограммы имели следующие значения: ОХ – 4,4 ммоль/л, ЛПНП – 2,8 ммоль/л.

Для оценки тяжести течения госпитального периода в группах рассматривали частоту распределения случаев острой сердечной недостаточности (ОСН) III–IV классов по Killip, хронической сердечной недостаточности (ХСН) III–IV функциональных классов (ФК) по Нью-Йоркской классификации (NYHA), желудочковых нарушений сердечного ритма (ЖНСП), рецидивов острого коронарного синдрома (ОКС), что представлено на рис. 1.

ОСН III–IV классов по Killip в 3 раза чаще развивалась у больных с ИМ и ОПП (19,1 %) по сравнению с выборкой без повреждения почек – 6,25 %,  $p < 0,05$ . ХСН III–IV ФК по NYHA в группе I – 19,1 %, в группе II – 6,25 %,  $p < 0,05$ . Желудочковые нарушения сердечного ритма высоких градаций у пациентов группы I развивались в 25,0 % случаев против 10,9 % в группе II,  $p < 0,05$ . Рецидивы ОКС наблюдали чаще у больных с ИМ и ОПП (группа I) в сравнении с пациентами с ИМ без повреждения почек (группа II) при  $p < 0,05$  (рис. 2).

На представленном рисунке обращают на себя внимание статистически значимо более высокие цифры госпитальной летальности в выборке с ИМ и ОПП – 16,2 % относительно группы сравнения – 4,7 %,  $p < 0,05$ , что также подтверждалось отношением шансов – 3,92 с 95 % ДИ (1,04; 14,79).

Из 118 человек, выписанных из стационара, через 1 год удалось связаться и оценить клиническую картину у 103 больных. Судьба 15 пациентов осталась невыясненной по различным причинам: сменили место жительства, не доступны телефонному контакту. В стационар для контроля липидо-

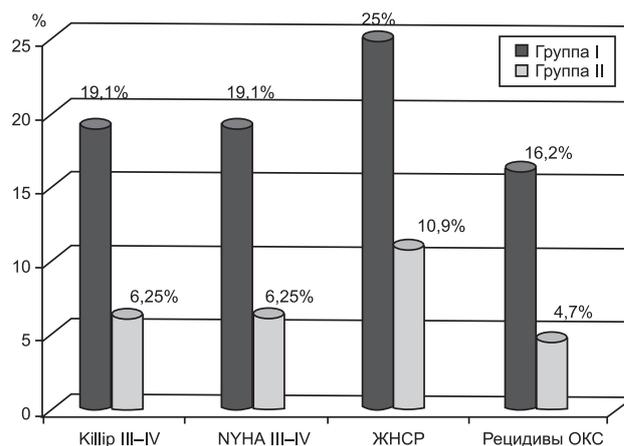


Рис. 1. Клиническая картина у больных исследуемых групп в госпитальном периоде.

Значение  $p$  при попарных сравнениях внутри групп были  $< 0,05$ . NYHA – класс сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации; ЖНСП – желудочковые нарушения сердечного ритма; ОКС – острый коронарный синдром.

Picture 1. The clinical picture in patients of the studied groups in the hospital period.

Note:  $p$  values in pairwise comparisons within groups were  $< 0,05$ . NYHA-class of heart failure according to the New York classification, VHRD-ventricular heart rhythm disorders, ACS-acute coronary-syndrome.

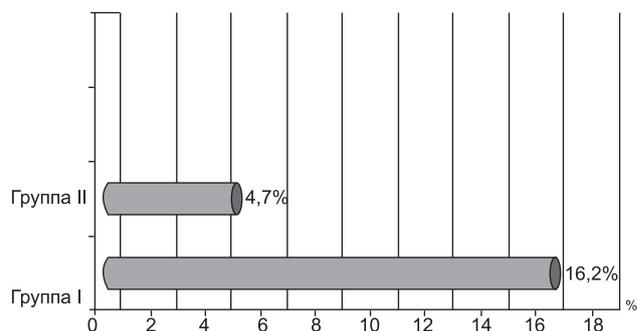


Рис. 2. Госпитальная летальность.

Значение  $p$  при попарных сравнениях внутри групп были  $< 0,05$ . Picture 2. Hospital mortality.

Note:  $p$  values in pairwise comparisons within groups were  $< 0,05$ .

граммы пришли 52 человека, оставшиеся 40 больных по различным причинам отказались.

В постгоспитальном периоде, за счёт меньшего количественного состава, определяли среднее значение ОХ и ЛПНП для каждой группы в целом без распределения по генотипам, данные представлены в табл. 3.

Среднее значение общего холестерина в группе I составило  $4,27 \pm 0,11$  ммоль/л, что было статистически выше, чем в группе II –  $3,97 \pm 0,10$  ммоль/л,  $p < 0,05$ . Концентрация в крови больных ЛПНП: в группе I –  $2,33 \pm 0,10$  ммоль/л, в группе II –  $2,08 \pm 0,13$  ммоль/л, достоверной разницы не выявлено,  $p > 0,05$ . Среднее значение общего холестерина в группе I составило  $4,27 \pm 0,11$  ммоль/л, что,

Таблица 3 / Table 3

**Распределение ОХ и ЛПНП у больных исследуемых групп в отдалённом периоде**  
**Distribution of TC and LDL in patients of the studied groups in the long-term period**

Показатель	Группы	Группа I n=29	Группа II n=23	p
ОХ, ммоль/л		4,27±0,11	3,97±0,10	<0,05
ЛПНП, ммоль/л		2,33±0,10	2,08±0,13	<0,05

Примечание. n – число больных; ОХ – общий холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Таблица 4 / Table 4

**Неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов через 1 год после выписки из стационара**  
**Unfavorable cardiovascular events at the patients a year after discharge from the hospital**

Показатель	Группы	Группа I n=52	Группа II n=51	Всего n=103
Повторный ОКС, в том числе повторный ИМ, n (%)		10 (19,2)* 6 (11,5)	3 (5,8) 2 (3,9)	13 (12,6) 8 (7,8)
Декомпенсация ХСН, n (%)		4 (7,7)	1 (1,9)	5 (4,9)
ОНМК, n (%)		1 (1,9)	1 (1,3)	2 (1,9)

Примечание. n – число пациентов; \* p<0,05 по сравнению между I и II группами. ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

несмотря на положительную динамику на фоне приёма аторвастатина, было достоверно выше, чем в группе II – 3,97±0,10 ммоль/л, p<0,05. Важно отметить, что в группе больных с ИМ без повреждения почек были достигнуты целевые значения ОХ (менее 4,0 ммоль/л). Также в обеих группах отмечалась положительная тенденция снижения концентрации ЛПНП: в группе I – 2,33±0,10 ммоль/л, в группе II – 2,08±0,13 ммоль/л, достоверной разницы не выявлено, однако, целевых показателей для ЛПНП (<1,8 ммоль/л) в исследуемых когортах достичь не удалось.

Частота анализируемых сердечно-сосудистых событий в период наблюдения представлена в табл. 4.

Повторный ОКС достоверно чаще развивался

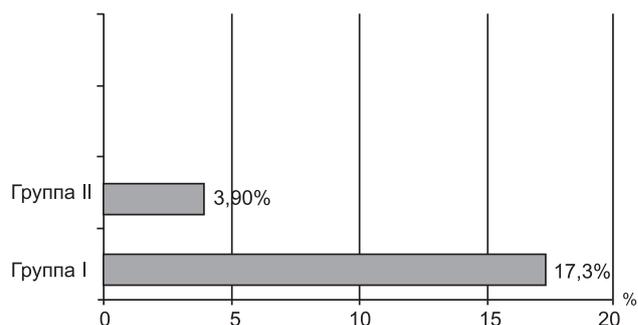


Рис. 3. Летальность в исследуемых группах через 1 год после выписки.

Значение p при попарных сравнениях внутри групп были <0,05. Picture 3. Mortality in the studied groups one year after discharge. Note: p values in pairwise comparisons within groups were <0,05

у пациентов с ИМ и ОПП – 19,2 % против 5,8 % в группе сравнения, p<0,05. Повторный ИМ в I группе выявлялся у 11,5 % относительно 3,9 % во II группе, p>0,05. Госпитализации пациентов по поводу декомпенсации ХСН также преобладали в I группе – 7,7 % относительно 1,95 % II, p>0,05. ОНМК произошло у 1,9 % пациентов общей выборки.

Смертность в отдалённом периоде представлена на рис. 3. Характеристика летальных исходов представлена в табл. 5.

### ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день знание генотипических характеристик пациента позволяет не только оценить риск развития жизнеугрожающих состояний, но и правильно определить тактику их профилактики. В первую очередь это касается оптимизации использования липидснижающей терапии (статинов). Так, по данным литературы, у лиц, предрасположенных к функциональным отклонениям в работе сердечно-сосудистой системы, значительно чаще выявляется носительство аллеля 28Pro, чем в случайных выборках населения. При наличии 28Pro риск вероятности развития ИБС повышается в 5,3 раза, а при совместном наследовании 28Pro аллеля гена APOE и его изоформы APOE\*4 – более чем в 20 раз [11]. Проведенная оценка распределения в исследуемых группах генотипов полиморфизма Leu28Pro гена APOE и со-

Таблица 5 / Table 5

**Смертельные исходы в течение 1 года после выписки**  
**Fatal outcomes during the year after discharge**

Показатель	Группы	Группа I n=52	Группа II n=51	Всего n=103	ОШ при 95 % ДИ
Кардиальная смерть, n (%)		8 (15,4)*	1 (2,0)	9 (8,7)	9,09 [1,09;75,59]
Смерть от других причин, n (%)		1 (0,97)	1 (0,97)	2 (1,94)	0,98 [0,06;16,11]

Примечание. n – число пациентов; \* p<0,05 между I и II группами; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

ответствующих им средних значений ОХ и ЛПНП показала, что у больных с ИМ и ОПП отмечалось статистически значимое носительство гетерозиготного генотипа (LeuPro), которому также соответствовали достоверно высокие показатели содержания в крови ОХ и ЛПНП. Гомозиготный тип наследования (ProPro) выявлялся достаточно редко в обеих выборках и не имел статистических различий, однако показатели липидограммы у этих пациентов были высокими. Аналогичная ситуация прослеживалась и при изучении распределение генотипов полиморфизма Val174Ala гена SLCO1B1, ответственного за чувствительность пациентов к терапии статинами. Носительство гетерозиготного генотипа (ValAla) в 2 раза чаще встречалось у больных с ИМ и ОПП, что отражалось на лабораторных показателях, так, среднее значение ОХ и ЛПНП были достоверно выше у пациентов I группы и соответствовало данным литературы [5, 7]. Гомозигота AlaAla выявлялась редко в обеих группах, вследствие чего статистическая разница не определялась. В представленных ранее данных гомозиготы с аллелями Pro и Ala чаще встречались у пациентов с ИМ и ОПП [12].

Клиническая картина госпитального периода у больных с ИМ и ОПП протекала значительно тяжелее, что отражалось на высокой частоте развития случаев как ОСН III–IV классов по Killip, так и ХСН III–IV ФК по Нью-Йоркской классификации, желудочковых нарушений сердечного ритма, рецидивов острого коронарного синдрома. По данным различных источников, у больных с ИМ и развившимся на фоне него ОПП более чем в 32 % увеличивается частота неблагоприятных ближайших исходов (повторные госпитализации, высокая летальность) [9]. Так, в исследовании, представленном Makenzi и соавт., у пациентов с ИМ и ОПП летальный исход регистрировался в 21 % случаев против 1 % в группе с ИМ без ОПП [13].

В постгоспитальном периоде на фоне приёма аторвастатина в обеих группах отмечалась положительная динамика снижения средних значений ОХ и ЛПНП, однако, целевых показателей для ЛПНП (1,8 ммоль/л) в исследуемых когортах достичь не удалось.

Количество повторных госпитализаций в течение 1 года после выписки из стационара также преобладало в группе с ИМ и ОПП. Основными причинами являлись рецидивы ОКС и декомпенсация ХСН, что отражалось и на высокой общей летальности в отдаленном периоде, она была в 4,5 раза выше в выборке с повреждением почек.

Важно отметить, что такая высокая летальность пациентов как в госпитальном периоде, так и в отдалённом, сопоставима с данными литературы [13, 14].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с ИМ и ОПП достоверно чаще встречался гетерозиготный тип полиморфизма Leu28Pro гена APOE и Val174Ala гена SLCO1B1, однонуклеотидные замены в которых потенцируют гиперлипидотеинемиию, что подтверждалось высокими показателями ОХ и ЛПНП.

Клиническое течение ИМ в группе с ОПП на фоне генетически детерминированной гиперлипидемии характеризовалось большим числом осложнений: ОСН и ХСН, желудочковых аритмий, рецидивов ОКС и летальных исходов.

Несмотря на длительной приём аторвастатина, у больных с ИМ и ОПП через 1 год отмечались более высокие значения ОХ и ЛПНП, чем в группе контроля, где удалось добиться целевых показателей липидограммы, рекомендованных для больных с ИМ.

В отдалённом периоде клиническое течение заболевания в группе с ИМ и ОПП достоверно чаще осложнялось повторными госпитализациями по поводу ОКС, что вело и к более высокой летальности в исследуемой когорте.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Российское кардиологическое общество; Национальное общество по изучению атеросклероза; Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). *Российский кардиологический журнал* 2012; (4): 4–32 [Rossijskoe kardiologicheskoe obshchestvo. Nacionalnoe obshchestvo po izucheniyu ateroskleroza. Rossijskoe obshchestvo kardiosomaticheskij rehabilitacii i vtorichnoj profilaktiki. Diagnostika i korrekciya narushenij lipidnogo obmena s celyu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossijskie rekomendacii (v peresmotr). *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* 2012; (4): 4–32]. doi:org/10.15829/1560-4071-2012-4s1.
2. Российское кардиологическое общество; Национальное общество по изучению атеросклероза; Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). *Атеросклероз и дислипидемии* 2017; 28 (3): 5–23 [Rossijskoe kardiologicheskoe obshchestvo. Nacionalnoe obshchestvo po izucheniyu ateroskleroza. Rossijskoe obshchestvo kardiosomaticheskij rehabilitacii i vtorichnoj profilaktiki. Diagnostika i korrekciya narushenij lipidnogo obmena s cel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossijskie rekomendacii (V peresmotr). *Ateroskleroz i Dislipidemii* 2017; 28(3):5–23]
3. Сычёв ДА, Семёнов АВ, Ременская ГВ и др. Фармакогенетика ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов): возможности индивидуализации терапии на основе генотипа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006; 5(1): 100–104 [Sychev DA, Semenov AV, Ramenskaya GV et al.

Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors (statins): perspectives of individualized, genotype-based therapy. *Cardiovascular therapy and prevention* 2006;5(1):100–104]. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.09.004

4. Heng CK, Saha N, Tay JS. Lack of association of apolipoprotein E polymorphism with plasma Lp(a) levels in the Chinese. *Clin. Genetics* 1995; (48): 120–153. PMID:8556815

5. Шувев ГН, Сычев ДА, Грачев АВ. Полиморфизм гена SLCO1B1, ассоциированный с развитием статин-индуцированной миопатии, уровень витамина D у российских пациентов с гиперлипидемиями. *Креативная кардиология* 2015; (4): 40–45. [Shuev GN, Sychev DA, Grachev AV. Gene polymorphism of SLCO1B1, associated with the development of statin-induced myopathy, levels of vitamin D in Russian patients with hyperlipidemia. *Creative cardiology* 2015; (4):40–45]. doi: 10.15275/kreatkard.2015.04.05

6. Петров ВИ, Смусева ОН, Соловкина ЮВ и др. Полиморфизм гена SLCO1B1 и статин-ассоциированная миопатия у российских пациентов. *Российский кардиологический журнал* 2014; (10) 69–72. [Petrov VI, Smuseva ON, Solovkina YV et al. The SLCO1B1 gene polymorphism and statin-induced myopathy in russian patients. *Russian Journal of Cardiology* 2014; (10):69–72]. doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-69-072

7. Хохлов АА, Сычев ДА. Безопасность применения статинов с точки зрения доказательной медицины: фармакогенетические, фармакокинетические аспекты. *Проблемы стандартизации в здравоохранении* 2015; (7-8): 21–27 [Khokhlov AA, Sychev DA. Safety of statins in terms of evidence of evidence medicine: pharmacogenetic, pharmacokinetic aspects. *Health standardization problems* 2015; (7-8): 21–27]

8. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Kidney International supplements. *Kidney International supplements Volume 2/issue 1/ March 2012* <http://www.kidney-international.org>.

9. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ. Острое повреждение почек. Медицинское информационное агентство, М., 2015; 228–238 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev ASH, Kayukov IG. Acute kidney injury. Medical information Agency, M., 2015; 228–238]

10. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА, Кучер А.Г. Острое повреждение почек – новое понятие в нефрологии. *Клиническая нефрология* 2009; (1): 11–15 [Smirnov AV, Kayukov IG, Dobronravov VA, Kucher AG. Acute kidney injury – a new definition in nephrology. *Clinical nephrology* 2009; 1: 11–15]

11. Utennan G, Steinmetz A, Weber W. Genetic control of human apolipoprotein E polymorphism: comparison of one- and two- dimensional techniques of isoprotein, analysis. *Hum Genet* 1982; (60): 344–351. doi <https://doi.org/10.1007/BF00569216>

12. Сиверина АВ, Скородумова ЕА, Костенко ВА и др. Генетические варианты функционирования ключевых патогенетических механизмов у пациентов с инфарктом миокарда и острым кардиоренальным синдромом. *Трансляционная медицина* 2017; 4(6): 6–12. [Siverina AV, Skorodumova EA, Kostenko VA et al. Genetic variants of functioning of the key pathogenetic mechanisms in patients with myocardial infarction and acute cardiorenal syndrome. *Translational medicine* 2017; 4(6): 6–12]. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-6-6-12>

13. Marenzi G, Gabiati A, Bertoli SV, et al. Incidence and relevance of acute kidney injury in patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2013; 20 (1): 816–822

14. Арутюнов ГП, Оганезова ЛГ. Острый инфаркт миокарда и почечная функция. *Клиническая нефрология* 2010; (3): 39–43 [Arutiunov GP, Oganезova LG. Acute myocardial infarction and kidney function. *Clinical nephrology* 2010; 3: 39–43]

#### Сведения об авторах:

Сиверина Анна Викторовна

Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им.

И.И. Джанелидзе», отдел неотложной кардиологии и ревматологии, врач-кардиолог. Тел.: +7(812)384-46-91; E-mail: gudkovanna\_09@mail.ru

Anna V. Siverina, MD.

Affiliations: Russia 192242, Saint-Petersburg, Budapeshtskaya Street, 3, cardiologist of Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Phone: +7(812)384-46-91; E-mail: gudkovanna\_09@mail.ru.

Скородумова Елена Андреевна, д-р мед. наук Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», отдел неотложной кардиологии и ревматологии, старший научный сотрудник. Тел.: +7(812)384-46-91; E-mail: elskor@mail.ru.

Elena A. Skorodumova, MD, PhD.

Affiliations: Russia 192242, Saint-Petersburg, Budapeshtskaya Street, 3, senior researcher at Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Phone: +7(812)384-46-91; E-mail: elskor@mail.ru.

Костенко Виктор Авенирович, канд. мед. наук Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», руководитель отдела неотложной кардиологии и ревматологии. Тел.: +7(812) 384-46-91; E-mail: vic2012tor@gmail.com.

Viktor A. Kostenko, MD, PhD.

Affiliations: Russia 192242, Saint-Petersburg, Budapeshtskaya Street, 3, head of Department of emergency cardiology and rheumatology St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Phone +7(812) 384 46 91 E-mail: vic2012tor@gmail.com.

Пивоварова Людмила Павловна, д-р мед. наук Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», руководитель отдела лабораторной диагностики. Тел.: +7(812) 384-46-68; E-mail: pivovaroval@yandex.ru.

Ludmila P. Pivovarova, MD, PhD.

Affiliations: Russia 192242, Saint-Petersburg, Budapeshtskaya Street, 3, head of Department of laboratory diagnostics, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Phone: +7(812)384-46-68; E-mail: pivovaroval@yandex.ru.

Малышев Михаил Евгеньевич, д-р биол. наук Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», заведующий городской лабораторией иммуногенетики и серодиагностики. Тел.: +7(812)384-46-68; E-mail: malyshev1972@yandex.ru.

Mikhail E. Malyshev, PhD.

Affiliations: Russia 192242, Saint-Petersburg, Budapeshtskaya Street, 3, head of municipal laboratory of immunogenetics and serodiagnostics, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Phone: +7(812)384-46-68; E-mail: malyshev1972@yandex.ru.

Арискина Ольга Борисовна, канд. биол. наук  
Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», научный сотрудник, отдел лабораторной диагностики. Тел.: +7(812)384-46-68; E-mail: olga.ariskina@mail.ru.

Olga B. Ariskina, PhD.

Affiliations: Russia 192242, Saint-Petersburg, Budapeshtskaya Street, 3, researcher of Department of laboratory diagnostics, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Phone: +7(812)384-46-68; E-mail: olga.ariskina@mail.ru.

Фёдоров Артём Николаевич

Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», отдел неотложной кардиологии и ревматологии, врач-кардиолог. Тел.: +7(812)384-46-91; E-mail: artem\_fedorov@inbox.ru.

Artyom N. Fedorov, MD.

Affiliations: Russia 192242, Saint-Petersburg, Budapeshtskaya Street, 3, cardiologist of Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Phone: +7(812)384-46-91; E-mail: artem\_fedorov@inbox.ru.

Скородумова Елизавета Геннадьевна

Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им.

И.И. Джанелидзе», отдел неотложной кардиологии и ревматологии, младший научный сотрудник. Тел.: +7(812)384-46-91; E-mail: lisavetta91@mail.ru.

Elizaveta G. Skorodumova.

Affiliations: Russia 192242, Saint-Petersburg, Budapeshtskaya Street, 3, MSc, of Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Phone: +7(812)384-46-91; E-mail: lisavetta91@mail.ru.

Доц. Рысев Александр Васильевич, канд. мед. наук

Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», заместитель главного врача по терапии, заслуженный врач России. Тел.: +7(812) 384-46-25 E-mail: 79213221618@yandex.ru.

Alexander V. Rysev, PhD/

Affiliations: Russia 192242, Saint-Petersburg, Budapeshtskaya Street, 3, honored doctor of the Russian Federation, chief therapist, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Phone +7(812) 384-46-25 E-mail: 79213221618@yandex.ru.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 03.10.2018

Принята в печать: 14.11.2018

Article received: 03.10.2018

Accepted for publication: 14.11.2018