

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ APOE, ACE, NOS3 И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У РАНЕЕ СТЕНТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПОВТОРНЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Луцик Е. А., Скородумова Е. А., Костенко В. А., Сиверина А. В.,
Скородумова Е. Г.

Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт скорой помощи имени
И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Луцик Екатерина Александровна,
ГБУ «СПб НИИ скорой помощи
им. И. И. Джанелидзе»,
ул. Будапештская, д. 3, лит. А,
Санкт-Петербург, Россия, 192242.
E-mail: Ekaterina.lytsik@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 16.04.2024
и принята к печати 28.07.2024.

Резюме

Цель исследования: с учетом полиморфизма генов APOE, ACE, NOS3 сравнить клиническое течение повторного инфаркта миокарда у лиц с тромбозом/стенозом в ранее установленном стенте и у людей с нарушенной проходимостью коронарной артерии вне его. **Материалы и методы.** Обследовано 212 пациентов, лечившихся по поводу ИМ. Все больные были разделены на две группы: первая (I) — 110 человек с нарушением проходимости ранее установленного стента; вторая (II) — стеноз вне стента — 102 пациента. Выборки были сравнимы по возрасту и полу. Полученные данные статистически обработаны. **Результаты.** У пациентов с нарушением проходимости ранее установленного стента были более распространены коморбидные заболевания. У этих людей отмечалась более низкая фракция выброса левого желудочка, чаще регистрировались хроническая сердечная недостаточность, наджелудочковые и желудочковые нарушения сердечного ритма в госпитальном периоде. Вместе с тем, полиморфизм генов ACE, APOE, NOS3 чаще встречался у пациентов с тромбозом/стенозом стента. **Заключение.** Наличие коморбидных заболеваний увеличивало риск обструкции стента. Более тяжелое течение повторного ИМ у пациентов со стенозом/тромбозом ранее установленного стента увеличивало летальность в 3 раза. Полиморфные варианты генов ACE, APOE, NOS3 можно рассматривать как предикторы развития повторного ИМ на фоне нарушения проходимости ранее установленного стента с более тяжелым госпитальным течением.

Ключевые слова: нарушение проходимости стента, повторный инфаркт миокарда, полиморфизм генов, рестеноз, стентирование, APOE, ACE, NOS3.

Для цитирования: Луцик Е.А., Скородумова Е.А., Костенко В.А. и др. Полиморфизм генов ApoE, ACE, NOS3 и особенности клинического течения заболевания у ранее стентированных пациентов с повторным инфарктом миокарда. Трансляционная медицина. 2024; 11(3): 228-239. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-3-228-239. EDN: MZKVWP

POLYMORPHISM OF APOE, ACE, NOS3 GENES AND FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF THE DISEASE IN PREVIOUSLY STENTED PATIENTS WITH RECURRENT MYOCARDIAL INFARCTION

Ekaterina A. Lutsik, Elena A. Skorodumova, Viktor A. Kostenko, Anna V. Siverina, Elizaveta G. Skorodumova

Saint Petersburg I. I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ekaterina A. Lutsik,
Saint Petersburg I. I. Dzhanelidze research
institute of emergency medicine,
Budapestskaya str., 3, lit. A, Saint Petersburg,
Russia, 192242.
E-mail: Ekaterina.lytsik@yandex.ru

Received 16 April 2024; accepted 28 July 2024.

Abstract

Purpose of the study: taking into account the polymorphism of the APOE, ACE, NOS3 genes, to compare the clinical course of recurrent myocardial infarction in individuals with thrombosis/stenosis in a previously established stent and in people with impaired coronary artery patency outside it. **Materials and Methods.** We examined 212 patients treated for MI. All the patients were divided into two groups: (I) — 110 patients with patency disorder of the previously installed stent, (II) — off-stent stenosis — 102 patients. The samples were comparable by age and sex. The obtained data were statistically processed. **Results.** Comorbid diseases were more common in patients with impaired patency of a previously installed stent. These people had a lower left ventricular ejection fraction, chronic heart failure, supraventricular and ventricular arrhythmias in the hospital period were more often recorded. At the same time, polymorphisms of ACE, APOE, and NOS3 genes were more common in patients with stent thrombosis/stenosis. **Conclusion.** Presence of comorbid diseases increased the risk of stent obstruction. A more severe course of recurrent MI in patients with stenosis/thrombosis of a previously placed stent increased mortality 3-fold. Polymorphic variants of ACE, APOE, NOS3 genes can be considered as predictors of recurrent MI development on the background of the previously installed stent patency failure with a more severe hospital course.

Key words: ACE, APOE, gene polymorphism, NOS3, recurrent myocardial infarction, restenosis, stent patency disorder, stenting.

For citation: Lutsik EA, Skorodumova EA, Kostenko VA, et al. Polymorphism of ApoE, ACE, NOS3 genes and features of the clinical course of the disease in previously stented patients with recurrent myocardial infarction. Translational Medicine. 2024; 11(3): 228-239. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-3-228-239. EDN: MZKVWP

Список сокращений: ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОСН — острая сердечная недостаточность, ОХ — общий холестерин, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная

недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская классификация хронической сердечной недостаточности.

Введение

На сегодняшний день известно, что вероятность развития повторных ишемических событий у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ),

сохраняется на протяжении длительного времени. По данным Шведского регистра, который включает 108 315 пациентов, риск наступления сердечно-сосудистой смерти в течение первого года после ИМ составляет 18 % [1]. Высокий уровень летальности определяет существующую сегодня необходимость усиления мер вторичной профилактики [2].

Несмотря на то, что внедрение стентов в практику интервенционного лечения ишемической болезни сердца значительно улучшило непосредственную эффективность эндоваскулярного вмешательства, отдаленные результаты (5–10 лет) такого лечения не столь впечатляют [3].

Нарушение проходимости коронарных артерий (КА) после стентирования, по мнению многих исследователей, является ахиллесовой пятой этой методики и основным фактором, ограничивающим ее клиническую эффективность [4, 5]. Проблема стеноза ранее установленного стента связана с необходимостью повторного стентирования [6, 7] и, как следствие, существенно повышает затраты на здравоохранение [8, 9].

В основе персонализированной медицины лежит анализ характеристик, которые можно эффективно измерить и которые могут служить индикаторами физиологических и патологических процессов или фармакологических ответов на лечение. Кроме того, имеет место применение персонализированных методов и способов лечения заболеваний и коррекции состояний [10].

В настоящее время охарактеризовано несколько десятков генов, ассоциированных с атеросклерозом, которые также влияют на частоту и тяжесть развития рестеноза или ретромбоза стента. В нашей статье мы рассматриваем гены APOE, ACE, NOS3, полиморфизмы которых отражаются на течении гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и, как следствие, на всем сердечно-сосудистом континууме. В обсуждении будет уделено внимание каждому отдельному гену, что позволит более подробно проанализировать его функции и роль в исследуемом контексте.

Цель исследования: с учетом полиморфизма генов APOE, ACE, NOS3 сравнить клиническое течение повторного инфаркта миокарда у лиц с тромбозом/стенозом в ранее установленном стенте и у людей с нарушенной проходимостью коронарной артерии вне его.

Материалы и методы

Обследовано 212 пациентов, лечившихся по поводу повторного ИМ в Санкт-Петербур-

ском НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе в 2018–2021 гг. Количество лиц, принявших участие в исследовании, определялось по методике К. А. Отдельновой для исследования средней точности с мощностью 80 % и требуемым уровнем значимости $p < 0,05$. Количество пациентов в каждой группе составляло не менее 100 человек [11]. Критериями включения в исследование являлись: возраст более 45 лет, перенесенный ранее ИМ с выполненным стентированием инфаркт-связанной артерии, диагностированный в индексную госпитализацию ИМ (в соответствии со всеми критериями диагностики данного заболевания), а также выполненная коронароангиография с последующим стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии (КА) в текущую госпитализацию.

Критериями исключения из исследования являлись: возраст менее 45 лет, невозможность выполнения коронароангиографии в установленные клиническими рекомендациями сроки, выявленная в период госпитализации новая коронавирусная инфекция, диагностированный (ранее или в индексную госпитализацию) порок сердца у пациента (как врожденный, так и приобретенный), онкологическое заболевание в активной стадии, наличие у больного острого воспалительного процесса на момент поступления в стационар, а также отказ пациента от участия в проспективном исследовании и от приема рекомендованных препаратов.

Терапия ИМ проводилась в соответствии с национальными рекомендациями. Пациентам выполнено стентирование инфаркт-зависимой КА в экстренном порядке в обе госпитализации. Использовались преимущественно стенты с лекарственным покрытием (77,2 %) и голометаллические стенты (22,8 %). Выполнялись стандартные электрокардиографические, эхокардиографические, рентгенографические, лабораторные исследования, а также изучался полиморфизм генов — ACE, APOE и NOS3. Выделение генетических вариантов исследуемых генов основывалось на использовании методики полимеразной цепной реакции «SNP-экспресс». Нами использовались реактивы ООО «Литех» (Москва). Геномная дезоксирибонуклеиновая кислота была выделена из лейкоцитов крови при помощи реагента «ДНК-экспресс-кровь».

Все пациенты были разделены на две группы. В первую (I) вошли 110 человек с тромбозом или стенозом в стенте: 88 мужчин (80,0 %) и 22 женщины (20,0 %). Средний возраст этих пациентов составил $64,3 \pm 1,1$ года. Среди них ИМ с подъемом сегмента ST был диагностирован у 65,5 % больных, без подъема сегмента ST — у 34,5 %. Во

второй (II) группе: 102 пациента со стенозом вне ранее установленного стента: 64 (62,7 %) мужчины и 38 (37,3 %) женщины. Средний возраст этих пациентов был $66,4 \pm 1,2$ года. ИМ с подъемом сегмента ST был выявлен у 64,7 % человек, в то время как у 35,3 % диагностировался ИМ без подъема сегмента ST электрокардиограммы.

Для статистической обработки использовалась программа STATISTICA 10. Для оценки характера распределения данных применялся критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные данные представлены как $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение, \min — минимальное значение показателя.

Таблица 1. Данные анамнеза

Table 1. Anamnesis data

Коморбидные заболевания	Всего 212				Значение p
	Стеноз/тромбоз в стенте n = 110		Стеноз/тромбоз вне стента n = 102		
	человек	%	человек	%	
ХСН по NYHA III–IV ФК	75	68,18	55	53,92	0,034
ГБ	105	95,45	99	97,06	0,541
СД	36	32,73	8	7,84	< 0,05
ОСН по Killip II–III	29	26,36	15	14,70	< 0,05

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; СД — сахарный диабет 2 типа; ХБП — хроническая болезнь почек; ОСН, Killip II–III — острая сердечная недостаточность II–III класса по классификации Killip; ХСН по NYHA III–IV ФК — хроническая сердечная недостаточность II–III функционального класса по NYHA.

Note: GB is hypertension; DM is type 2 diabetes mellitus; CKD is chronic kidney disease; OSH, Killip II–III is acute heart failure of class II–III according to the Killip classification; CHF according to NYHA III–IV FC is chronic heart failure of II–III functional class according to NYHA.

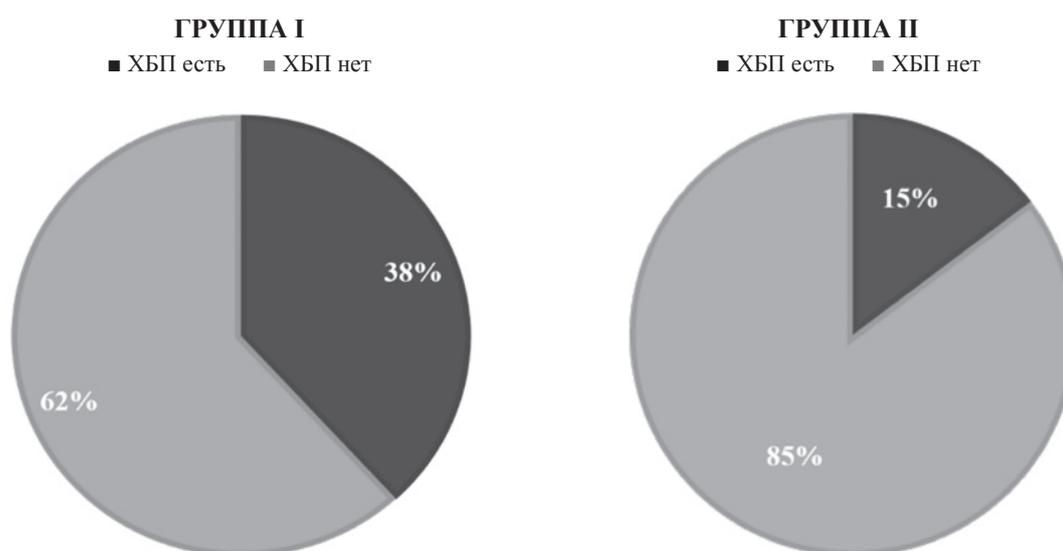


Рис. 1. Хроническая болезнь почек у пациентов с повторным инфарктом миокарда
Примечание: ХБП — хроническая болезнь почек.

Figure 1. Chronic kidney disease in patients with recurrent myocardial infarction
Note: CKD is a chronic kidney disease.

теля, \max — максимальное значение показателя, или в виде $Me (Q1-Q3)$, где Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — нижний и верхний квартили. Для сравнения категориальных переменных использовался критерий χ^2 (хи-квадрат) с поправкой на непрерывность, когда это было уместно, а также точный критерий Фишера для пропорций. Для сравнения количественных переменных применялись критерий Стьюдента или критерий Краскела-Уоллиса, в зависимости от условий. В онлайн-программе Tests for deviation from Hardy-Weinberg equilibrium and tests for association [12] с помощью Z-теста проверяли распределение частот генотипов исследуемых полиморфизмов на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с использованием χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости p считали равным 0,05.

Исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом института. Перед включением в исследование от всех участников получили письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение

В анамнезе исследуемых пациентов регистрировалась хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II–III функциональных классов (ФК) по Нью-Йоркской классификации (NYHA) на догоспитальном этапе у большинства больных обеих групп. Однако в группе с нарушением проходимости ранее установленного стента таких пациентов было статистически значимо больше, чем во второй группе: 68,2 % (75 человек) против 53,9 % (55 человек) соответственно ($p = 0,034$), таблица 1.

Гипертоническая болезнь была выявлена практически у всех пациентов в обеих группах: 95,45 % (105 человек) в группе людей со стенозом либо тромбозом ранее установленного стента и 97,06 % (99 человек) в группе с частичной или полной обструкцией КА вне стента, установленного ранее. В то время как сахарный диабет 2 типа в первой выборке встречался в 4 раза чаще по сравнению со второй: 32,73 % (36 человек) у пациентов из первой группы и 7,84 % (8 человек) во второй группе.

Это касалось и хронической болезни почек (ХБП) (данные представлены на рис. 1), которая существенно чаще регистрировалась у пациентов первой группы по сравнению со второй ($p < 0,001$).

В литературе ряд авторов отмечают взаимосвязь поражения КА с ХБП [13, 14]. Нами было показано, что нарушение функции почек чаще встречалось у пациентов с тромбозом или стенозом стента. На основании представленных анамнестических данных можно сделать вывод, что пациенты первой группы имели больше коморбидных заболеваний по сравнению со второй когортой.

Важная роль в прогрессировании атеросклеротического процесса и в развитии нарушения проходимости стента после чрескожного коронарного вмешательства отводится содержанию холестерина и его фракций, таблица 2.

Показатели общего холестерина в обеих выборках существенно не отличались. Однако высокий уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), выступающий маркером прогрессирования атеросклероза, в сочетании с достоверно более низким уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на момент повторной интервенции, демонстрировал более активный про-

Таблица 2. Распределение ОХ, ЛПНП и ЛПВП в исследуемых группах

Table 2. Distribution of OH, LDL and HDL in the study groups

Показатель крови	Группы	Группа I n = 110	Группа II n = 102	Значение p
ОХ, ммоль/л		5,38 ± 0,22	5,22 ± 0,20	p = 0,59
ЛПНП, моль/л		3,62 ± 0,14	2,99 ± 0,17	p = 0,005
ЛПВП, ммоль/л		0,95 ± 0,05	1,18 ± 0,06	p = 0,0036

Примечание: n — число пациентов; ОХ — общий холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

Note: n is the number of patients; OH is total cholesterol; LDL is low-density lipoproteins; HDL is high-density lipoproteins.

цесс развития атеросклероза именно у пациентов с тромбозом или стенозом стента. Таким образом, при прогрессировании атеросклероза, в первую очередь, может нарушаться проходимость стента. По мнению ряда авторов, дислипидемия увеличивает частоту возникновения осложнений в виде

Таблица 3. Осложнения инфаркта миокарда в стационаре

Table 3. Complications of myocardial infarction in the hospital

Осложнение течения повторного ИМ	Всего 212				Значение p
	Стеноз/тромбоз в стенте n = 110		Стеноз/тромбоз вне стента n = 102		
	человек	%	человек	%	
ОСН по Killip II–III	29	26,4	15	14,7	0,037
ХСН по NYHA III–IV ФК	96	87,28	70	68,63	0,002
ННСР	76	69,1	17	16,7	0,001
ЖНСР	12	10,9	3	2,9	0,024

Примечание: ОСН, Killip II–III — острая сердечная недостаточность II–III класса по классификации Killip; ХСН по NYHA III–IV ФК — хроническая сердечная недостаточность II–III функционального класса по NYHA; ННСР — наджелудочковые нарушения сердечного ритма; ЖНСР — желудочковые нарушения сердечного ритма.

Note: OSN, Killip II–III — acute heart failure of the II–III classes according to the Killip classification; CHF according to NYHA III–IV FC — chronic heart failure of the II–III functional class according to NYHA; NNSR — supraventricular cardiac arrhythmias; VHSD — ventricular cardiac arrhythmias.

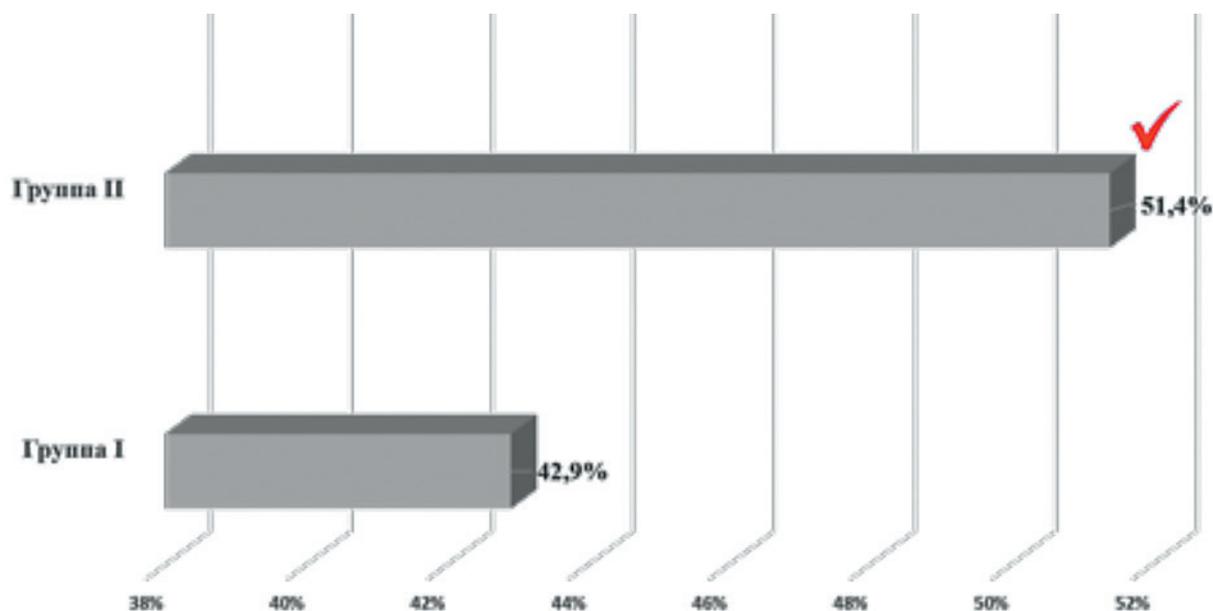


Рис. 2. Фракция выброса левого желудочка у исследуемых пациентов

Note: ✓ p < 0,05.

Примечание: ✓ p < 0,05.

Figure 2. Left ventricular ejection fraction in the studied patients

нарушения проходимости ранее установленного стента [15, 16].

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) сердца является обязательной диагностической процедурой у пациентов с ишемической болезнью сердца. ЭхоКГ позволяет в кратчайшие сроки оценить не только морфологические особенности, но и систолическую и диастолическую функции левого желудочка. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) — это показатель систолической функции ЛЖ, которая чаще изменяется у больных с инфарктом миокарда. В группе со стенозом/тромбозом стента ФВ ЛЖ оказалась существенно ниже по сравнению с больными, у которых ИМ был связан с тромбозом или стенозом вне его, рисунок 2.

Развитие повторного ИМ у пациентов с нарушением проходимости стента приводило к расширению зоны гипо/акинезии и ухудшало систолическую функцию ЛЖ, что в свою очередь влияло на более тяжелое клиническое течение заболевания: чаще развивалась острая сердечная недостаточность (ОСН) Killip II–III и ХСН III–IV ФК класса по NYHA, данные представлены в таблице 3. Средние значения в первой группе больных находились в диапазоне умеренно сниженной ФВ ЛЖ, в то время как во второй группе глобальная сократимость была преимущественно сохранена, рисунок 2, $p < 0,05$.

При оценке клинической картины больных на госпитальном этапе обращает внимание, что

ОСН по классификации Killip II–III класса диагностировалась чаще в первой выборке по сравнению со второй ($p < 0,05$), таблица 3.

К концу госпитализации частота развития ХСН III–IV ФК по NYHA у пациентов I группы была статистически выше — 87,28 %, по сравнению со II группой — 68,63 % ($p < 0,05$).

Наджелудочковые и желудочковые нарушения сердечного ритма существенно чаще регистрировались в I выборке по сравнению со II группой ($p < 0,05$).

Осложненное клиническое течение ИМ у пациентов со стенозом/тромбозом в стенте отражалось и на госпитальной летальности, которая представлена на рисунке 3.

Летальность в стационаре была в 3 раза выше у пациентов с тромбозом/стенозом стента (11,8 %) по сравнению с лицами, у которых летальный исход наступил на фоне обструкции КА вне его (3,9 %), $p < 0,05$. В литературе представлены данные, указывающие на высокую летальность среди пациентов с повторными ИМ [17]. В нашем исследовании выявлено, что это преимущественно касается больных, у которых произошел тромбоз/стеноз в стенте. Следует отметить, что исследование госпитальной летальности с разделением пациентов на тех, кто перенес повторный ИМ в связи с нарушением проходимости ранее установленного стента или вне его, в доступной литературе мы не встречали.

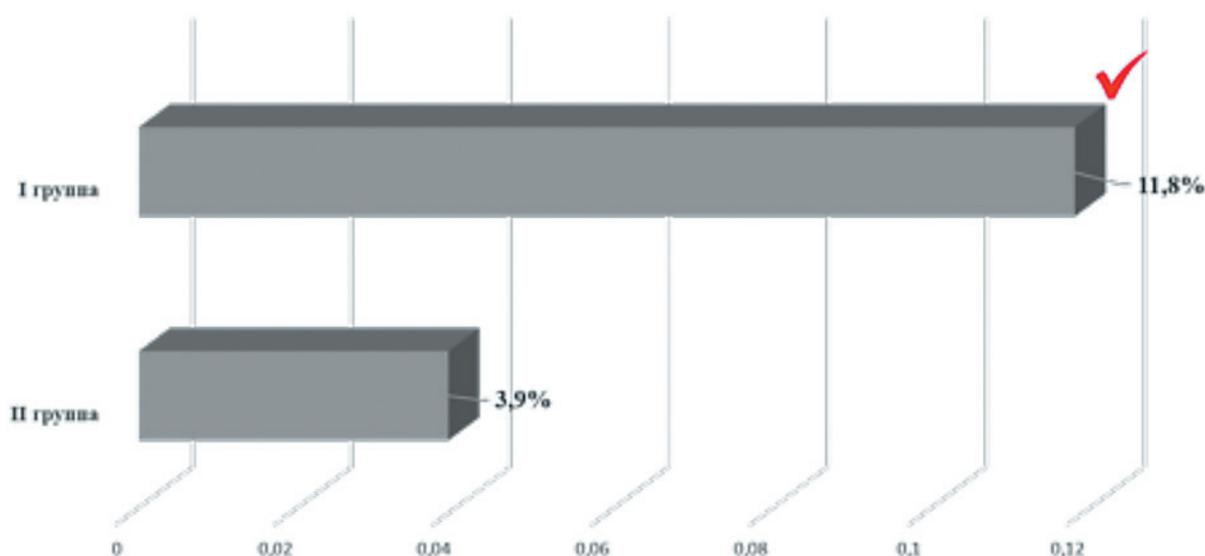


Рис. 3. Госпитальная летальность пациентов в исследуемых группах

Примечание: ✓ $p < 0,05$.

Figure 3. Hospital mortality of patients in the study groups

Note: ✓ $p < 0.05$.

Ген АРОЕ влияет на метаболизм липидов, отвечает за синтез аполипопротеина Е, который в основном синтезируется в печени и входит в состав хиломикрон и ЛПНП. АРОЕ инициирует захват и удаление ЛПНП посредством взаимодействия со специфическим рецептором на поверхности гепатоцитов, а также участвует в процессах иммунорегуляции, нервной регенерации и активации липолитических ферментов. Однонуклеотидная замена полиморфизма Leu28Pro гена АРОЕ приводит к изменению структуры молекулы аполипо-

протеина Е, тем самым нарушая механизм липидного обмена [18].

Распределение полиморфизма Leu28Pro гена АРОЕ в группах представлено в таблице 4. Генотипы LeuPro и ProPro достоверно чаще встречаются у пациентов со стенозом или тромбозом в ранее установленном стенте. Согласно данным литературы [19], носительство полиморфной аллели LeuPro гена АРОЕ потенцирует развитие гиперлипотеинемии и увеличивает риск развития ишемической болезни сердца в 5,3 раза [18, 19]. Таким

Таблица 4. Частота встречаемости аллелей гена АРОЕ (Leu28Pro) в исследуемых группах

Table 4. Frequency of occurrence of АРОЕ (Leu28Pro) gene alleles in the study groups

Группа Генотип/Аллель	Группа I n = 110	Группа II n = 102	ОШ с 95 % ДИ
LeuLeu n, (%)	64 (58,18)	92 (90,2)	0,151 [0,071; 0,322]
LeuPro n, (%)	30 (27,27)	7 (6,86)	5,089 [2,122; 12,206]
ProPro n, (%)	16 (14,55)	3 (2,94)	5,617 [1,585; 19,902]

Примечание: n — количество пациентов в исследуемых группах; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Note: n is the number of patients in the study groups; OR is the odds ratio; DI is the confidence interval.

Таблица 5. Распределение частоты аллелей и генотипов по полиморфизму rs4646994 гена ACE в исследованных группах

Table 5. Frequency distribution of alleles and genotypes according to the rs4646994 polymorphism of the ACE gene in the studied groups

Группа Генотип/Аллель	Группа I n = 110	Группа II n = 102	ОШ с 95 % ДИ
II n, (%)	6 (5,46)	31 (30,39)	0,132 [0,052; 0,333]
ID n, (%)	48 (43,64)	43 (42,16)	1,062 [0,616; 1,831]
DD n, (%)	56 (50,91)	28 (27,45)	2,741 [1,545; 4,863]

Примечание: n — количество пациентов в исследуемых группах; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Note: n is the number of patients in the study groups; OR is the odds ratio; DI is the confidence interval.

образом, можно утверждать, что нарушение механизмов липидного обмена может способствовать нарушению проходимости стента у пациентов I группы.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет важную роль в регуляции артериального давления. Входящий в нее ангиотензинпревращающий фермент кодируется геном ACE (MIM 106180). Сообщалось, что уровень данного фермента в сыворотке крови определяется полиморфизмом I/D гена ACE в следующем порядке: DD>ID>II. По данным ряда исследований, генотипы DD и ID связаны с увеличением активности ангиотензинпревращающего фермента в плазме на 50 % и 20 % соответственно [21].

В нашем исследовании особенности встречаемости аллелей этого гена у пациентов с нарушением проходимости ранее установленного стента или нарушением проходимости вне его распределены следующим образом, таблица 5.

Из таблицы 5 видно, что генотип DD статистически значимо (ОШ с 95 % ДИ 2,741 [1,545; 4,863]) чаще встречался у пациентов с нарушением проходимости ранее установленного стента, и, следовательно, у них была выше активность ангиотензинпревращающего фермента. Анализ анамнестических данных исследуемых групп не выявил различий в частоте развития гипертонической болезни (I — 95,5 %, II — 97,1 %), однако, пациенты первой группы имели больший стаж течения заболевания, и более часто встречались лица с резистентной АГ.

Еще одним важным звеном патогенеза острого коронарного синдрома, помимо активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, воспаления и дислипидемии, является развитие оксидативного стресса и снижение продукции оксида азота. Однако концентрация оксида азота во многом обусловлена генетическими особенностями. Ген NOS3 отвечает за синтез фермента эндотелиальной NO-синтазы, которая в свою очередь катализирует процесс образования NO. Полиморфизм -786T>C (rs2070744) представляет собой однонуклеотидный полиморфизм, приводящий к замене тимина (Т) на цитозин (С) в позиции 786 в промоторной области гена NOS3. Следствием данной замены является подавление транскрипции и значительное снижение экспрессии фермента, что в конечном счете ведет к уменьшению продукции окиси азота. Согласно литературным данным, носители хотя бы одного аллеля NOS3*С (rs2070744) имеют меньшее количество оксида азота в крови по сравнению с носителями дикого аллеля NOS3*Т (rs2070744) [21].

В таблице 6 приведены данные генетического обследования наших пациентов.

Вариант генотипа ТТ чаще встречался у больных второй группы. В свою очередь, варианты ТС и СС статистически значимо преобладали у пациентов на фоне обструкции КА в стенте. Таким образом, можно сказать, что, вероятнее всего, сниженный уровень оксида азота влияет в большей степени на дальнейшее прогрессирование атеросклероза с нарушением, в первую очередь, про-

Таблица 6. Частота аллелей и генотипов по полиморфизму С786Т (rs2070744) в гене NOS3 в исследованных группах

Table 6. Frequency of alleles and genotypes by polymorphism С786Т (rs2070744) in the NOS3 gene in the studied groups

Группа Генотип/Аллель	Группа I n = 110	Группа II n = 102	ОШ с 95 % ДИ
ТТ n, (%)	20 (18,18)	60 (58,82)	0,156 [0,083; 0,291]
ТС n, (%)	54 (49,09)	28 (27,45)	2,548 [1,436; 4,522]
СС n, (%)	36 (32,73)	14 (13,73)	3,058 [1,533; 6,099]

Примечание: n — количество пациентов в исследуемых группах; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Note: n is the number of patients in the study groups; OR is the odds ratio; DI is the confidence interval.

ходимости ранее установленного стента. По данным литературы, частота развития рецидива ИМ (тромбоза стента) на госпитальном этапе у носителей генотипов ТС и СС была выше [21].

Выводы:

1. Прогрессирование атеросклероза у пациентов после ИМ, особенно на фоне коморбидной патологии: ХБП и сахарного диабета 2 типа, повышало вероятность развития обструкции стента.

2. Более низкая фракция выброса левого желудочка, а также такие осложнения, как ОШН, ХСН, наджелудочковые и желудочковые нарушения сердечного ритма, в госпитальном периоде чаще развивались у больных со стенозом/тромбозом стента, что соответственно увеличивало госпитальную летальность в 3 раза.

3. Полиморфизм генов ACE, APOE, NOS3 чаще встречался при тромбозе/стенозе стента, что позволяет рассматривать их в качестве генетических маркеров вероятности развития повторного ИМ на фоне обструкции стента с более тяжелым госпитальным периодом.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Samorodckaya IV, Boytsov SA. Subsequent myocardial infarction: risk assessment and prevention. Russian Journal of Cardiology. 2017; (6):139–45. In Russian [Самородская И.В., Бойцов С.А. Повторный инфаркт миокарда: оценка, риски, профилактика. Российский кардиологический журнал. 2017; (6):139–45]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-139-145.

2. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of long-term perspective. Eur. Heart J. 2015; 36(19):1163–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu505.

3. Alimov DA, Zhalalov BZ, Ganiev US. Stent restenosis from the point of view of endothelial dysfunction // Bulletin of emergency medicine. 2017. No. 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/restenoz-stenta-s-tochki-zreniya-endotelialnoy-disfunktsii> (date of access: 01/30/2024). In Russian [Алимов Д.А., Жалалов Б.З., Ганиев У.Ш. Рестеноз стента с точки зрения эндотелиальной дисфункции // Вестник экстренной медицины. 2017. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/restenoz-stenta-s-tochki-zreniya-endotelialnoy-disfunktsii> (дата обращения: 30.01.2024)].

4. Alekyan BG. Endovascular surgery of heart and vascular diseases: current status and development

prospects. Russian Medical Bulletin. 2004; 4:65–68. In Russian [Алекян Б.Г. Эндоваскулярная хирургия заболеваний сердца и сосудов: современное состояние и перспективы развития. Российский медицинский вестник. 2004; 4:65–68].

5. Bockeria LA, Alekyan BG. X-ray endovascular diagnosis and treatment of heart and vascular diseases in the Russian Federation — 2010. MNTsSSKh them. A. N. Bakuleva RAMS 2011: 144. In Russian [Бокерия Л.А., Алекян Б.Г. Рентгеноэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2010 год. МНЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН 2011: 144].

6. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, et al. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. Arch Intern Med. 2012; 172(8):611–621. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.758.

7. Puricel S, Arroyo D, Corpataux N, et al. Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. J Am CollCardiol. 2015; 65:791–801. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.12.017.

8. Armstrong EJ, Brodmann M, Deaton DH, et al. Dissections after infrainguinal percutaneous transluminal angioplasty: a systematic review and current state of clinical evidence. J Endovasc Ther. 2019 Aug;26(4):479–489. DOI: 10.1177/1526602819855396.

9. Baquet M, Nef H, Gori T, et al. Restenosis patterns after bioresorbable vascular scaffold implantation: Angiographic substudy of the GHOST-EU registry. Cathet Cardiovasc Interv. 2018; 92(2):276–282. DOI: 10.1002/ccd.27350.

10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 24, 2018 N 186 “On approval of the Concept of predictive, preventive and personalized medicine” URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662/#:~:text=%20personalized%20medicine%20understands%20medicine%2C,treatment%20diseases%20and%20correction%20conditions>. In Russian [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины» URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662/#:~:text=Под%20персонализированной%20медициной%20понимают%20медицину%2C,лечения%20заболеваний%20и%20коррекции%20состояний>]

11. Otdel'nova KA. Determination of the required number of observations in social and hygienic research. Sbornik trudov 2-go MMI 1980; 150(6): 18–22. [Отдельнова К.А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях. Сборник трудов 2-го ММИ 1980; 150(6): 18–22].

12. Унгурияну Т.Н., Гржибовский А.М. Сравнение трех и более независимых групп с использованием не-

параметрического критерия Краскела-Уоллиса в программе Stata // Экология человека. 2014. № 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnienie-treh-i-bolee-nezavisimyh-grupp-s-ispolzovaniem-neparametricheskogo-kriteriya-kraskela-uollisa-v-programme-stata>.

13. Siverina AV, Skorodumova EA, Kostenko VA, et al. The influence of polymorphism of the APOE and SLC6A4 genes on the course of myocardial infarction associated with acute kidney injury in the hospital and in the long-term period. *Nephrology*. 2018; 22(6): 56–63. In Russian [Сиверина А.В., Скородумова Е.А., Костенко В.А. и др. Влияние полиморфизма генов АПОЕ и SLC6A4 на течение инфаркта миокарда, ассоциированного с острым повреждением почек, в стационаре и отдаленном периоде. *Нефрология*. 2018; 22(6): 56–63]. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-56-63.

14. Siverina AV, Skorodumova EA, Kostenko VA, et al. Relationship of the clinical picture of myocardial infarction associated with cardiorenal syndrome with polymorphism of the NOS3 gene and systemic inflammatory response // Bulletin of the North-Western State Medical University them. I. I. Mechnikov. 2018. Т. 10. No. 4. P. 15–22. In Russian [Сиверина А.В., Скородумова Е.А., Костенко В.А. и др. Связь клинической картины инфаркта миокарда, ассоциированного с кардиоренальным синдромом, с полиморфизмом гена NOS3 и системной воспалительной реакцией // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2018. Т. 10. № 4. С. 15–22]. DOI: 10.17816/mechnikov201810415-22.

15. Shulaev AV, Muradimova ZR, Marapov DI, et al. Outcomes of recurrent myocardial infarction. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine Journal*. 2016; 2–4 (96):142–144. In Russian [Шулаев А.В., Мурадимова З.Р., Марапов Д.И. и др. Исходы повторного инфаркта миокарда. *Практическая медицина*. 2016; 2–4 (96):142–144].

16. World health organization programme «Acute myocardial infarction register» as audit health assessment. *Vestnik NGUEU = Bulletin of NSUEM*. 2015;(4): 200–222. In Russian [Гафаров В.В., Гафарова А.В. Программа Всемирной организации здравоохранения «Регистр острого инфаркта миокарда» как аудит оценки здоровья населения. *Вестник НГУЭУ*. 2015; (4):200–222].

17. Komkov AA, Mazaev VP, Ryazanova SV, et al. Restenosis in the long term after stenting of the coronary arteries as a reflection of neoatherosclerosis and blood lipids. *Modern problems of science and education*. 2018. No. 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28389> (access date: 05/17/2023). In Russian [Комков А.А., Мазаев В.П., Рязанова С.В. и др. Рестенозы на отдаленных сроках после стентирования коронарных артерий как отражение неоатеросклероза и липиды крови. *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 6]. DOI: 10.17513/spno.28389.

18. 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: 10.1007/BF00569216.

19. Blobel B. Translational medicine meets new technologies for enabling personalized care. *Stud Health Technol Inform* 2013; 189: 8–23.

20. Ziegelstein RC. Personomics: The missing link in the evolution from precision medicine to personalized medicine. *J Pers Med*. 2017; 7 (4): 11. DOI: 10.3390/jpm7040011.

21. Agerholm-Larsen B, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. ACE gene polymorphism explains 30–40 % of variability in serum ACE activity in both women and men in the population at large: the Copenhagen City Heart Study. *Atherosclerosis*. 1999; 147:425–427. DOI: 10.1016/s0021-9150(99)00195-1.

22. Bezmenova IN, Averyanova IV. Variants of polymorphism of the NOS3 gene and the main characteristics of heart rate variability in northern residents. *Scientific results of biomedical research*. 2023; 9(4):486–499. In Russian [Безменова И.Н., Аверьянова И.В. Варианты полиморфизма гена NOS3 и основные характеристики вариабельности сердечного ритма у жителей-северян. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023; 9(4):486–499]. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-5.

Информация об авторах:

Луцик Екатерина Александровна, врач-кардиолог кардиохирургического отделения ГБУ «СПбНИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»;

Скородумова Елена Андреевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии и ревматологии ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»;

Костенко Виктор Авенирович, д.м.н., руководитель отдела неотложной кардиологии и ревматологии ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»;

Сиверина Анна Викторовна, к.м.н., научный сотрудник отдела неотложной кардиологии и ревматологии ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»;

Скородумова Елизавета Геннадьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела неотложной кардиологии и ревматологии ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе».

Authors information:

Ekaterina A. Lutsik, cardiologist of the cardiac surgery department of the Saint Petersburg I. I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine;

Elena A. Skorodumova, MD, PhD, Sciences, Leading Researcher of the Department of Emergency Cardiology

and Rheumatology of the Saint Petersburg I. I. Dzhanlidze research institute of emergency medicine;

Viktor A. Kostenko, MD, PhD, Head of the Department of Emergency Cardiology and Rheumatology, Saint Petersburg I. I. Dzhanlidze research institute of emergency medicine;

Anna V. Siverina, MD, PhD, Researcher, Department of Emergency Cardiology and Rheumatology, Saint Petersburg I. I. Dzhanlidze research institute of emergency medicine;

Elizaveta G. Skorodumova, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Emergency Cardiology and Rheumatology, Saint Petersburg I. I. Dzhanlidze research institute of emergency medicine.