

На правах рукописи

КАКАУРИДЗЕ

Майя Акакиевна

**«Значение генетических факторов
липидного метаболизма у больных ИБС,
подвергающихся чрескожным коронарным
вмешательствам.»**

Кардиология – 14.01.05.

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва 2018

**Работа выполнена в ФГБУ «Национальный Медицинский
Исследовательский Центр сердечно-сосудистой хирургии**

им.А.Н.Бакулева» Минздрава России

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Доктор медицинских наук

Кокшенева Инна Валериевна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Гиляревский Сергей Руджерович- доктор медицинских наук, профессор, Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального Образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии. (по специальности «кардиология», шифр- 14.01.05)

Лебедева Анастасия Юрьевна- доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы», заместитель главного врача по медицинской части. (по специальности «кардиология», шифр- 14.01.05)

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Защита диссертации состоится « ... » _____ 2018 года в « 14 » часов на заседании Диссертационного Совета Д 001.015.01 при ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ по адресу: 121552, Москва, Рублевское шоссе 135.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ и на сайтах ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ www.bakulev.ru и Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <http://vak.ed.gov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 года.

Ученый секретарь Диссертационного Совета,

доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Несмотря на значительные достижения в области разработки стентов и совершенствующиеся подходы к медикаментозному сопровождению, развитие рестеноза стента, прогрессирование коронарного атеросклероза, тромбоз коронарной артерии, остаются основными факторами, определяющими развитие сердечно-сосудистых событий после интервенционных вмешательств (Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., 2008г.; Алекян Б.Г., 2017г.). Дальнейший прогресс в этой области будет строиться вокруг стратегий, которые еще более повысят безопасность эндоваскулярных вмешательств и снизят частоту кардиальных осложнений после ЧКВ.

Атеросклероз, главная причина развития коронарной болезни сердца- комплексное многофакторное заболевание, развивающееся в результате взаимодействия множества факторов риска, патофизиологических механизмов и участвующих в них генов. Нарушение метаболизма липидов и дислипидемия- один из ведущих механизмов, лежащий в основе развития заболевания. С другой стороны, патофизиология развития рестеноза после эндоваскулярных вмешательств также сложна и включает взаимодействие множества факторов. После коронарного стентирования ведущими компонентами патогенеза рестеноза являются: раннее формирование мелких агрегатов-тромбов, воспаление, гиперплазия неоинтимы сосуда (вследствие пролиферации гладкомышечных клеток и синтеза экстрацеллюлярного матрикса).

Интенсивно увеличивается количество опубликованных данных о роли генетических факторов, участвующих в регуляции липидного метаболизма, влияющих на риск атеросклероза и коронарной болезни сердца, в развитии рестеноза после ЧКВ.

Выявление маркеров, определяющих высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ЧКВ, может являться важным базисом для выработки оптимальной тактики лечения. Изучение генетических особенностей пациентов, имевших развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), открывает возможности для более глубокого понимания патофизиологии, лежащей в основе их развития. Кроме того, генетические исследования в перспективе могут дать новое видение биологических механизмов, лежащих в основе развития атеросклероза, рестеноза после ЧКВ и позволят наметить новые стратегии в профилактике и лечении.

Цель исследования. Определить клиническую значимость генетических маркеров, участвующих в метаболизме липидов, их влияние на результаты лечения больных ИБС, подвергающихся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ).

Задачи исследования.

1. Оценить влияние полиморфизма генов, участвующих в метаболизме липидов, на эффективность терапии статинами у больных ИБС после ЧКВ.
2. Оценить отдаленные результаты лечения больных ИБС, подвергающихся ЧКВ, в зависимости от генетического статуса.
3. Изучить взаимосвязь негативных результатов ЧКВ в отдаленном периоде (неблагоприятные кардиальные события, обусловленные развитием рестеноза и/или прогрессированием атеросклероза) с наличием генетических маркеров, ответственных за метаболизм липидов.

Научная новизна. Диссертационная работа является первым в нашей стране исследованием, посвященным вопросам влияния генетических

факторов липидного метаболизма на эффективность терапии статинами и результаты лечения больных ИБС, подвергающихся плановым чрескожным коронарным вмешательствам. Научная новизна исследования определяется:

1) Проведен комплексный систематический анализ факторов риска и причин развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в средне-отдаленные сроки после ЧКВ; 2) Установлено, что наиболее значимыми факторами, влияющими на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в средне-отдаленные сроки после ЧКВ являются: функциональная активность тромбоцитов на фоне антитромбоцитарной терапии, показатели липидного спектра (преимущественно уровни ЛПНП и общего холестерина) на фоне терапии статинами, а также носительство полиморфных аллелей гена липопротеинлипазы (rs285 (T), rs328 (G), rs2083637 (G), rs10096633 (T)); 3) На основании проведенного исследования впервые установлено влияние четырех полиморфизмов гена липопротеинлипазы на результаты чрескожных коронарных вмешательств: rs285 (T), rs328 (G), rs2083637 (G), rs10096633 (T); 4) Выявлено влияние полиморфизма ACE (Ins/Del) rs4341 на риск развития рестеноза стента после ЧКВ (увеличение риска в 6,3 раза у носителей генотипа ID); 5) Установлена взаимосвязь полиморфизма АпоЕ (аполипопротеина Е) с недостаточной эффективностью терапии статинами у больных ИБС, направляемых на ЧКВ.

Практическая значимость. На основании проведенного исследования предложена программа диагностического и лабораторного мониторинга больных ИБС, направляемых на плановые ЧКВ, включающая регулярный контроль липидограммы, при этом уровень ЛПНП должен являться ведущим показателем липидного скрининга и тестирование

функциональной активности тромбоцитов для контроля эффективности липидснижающей и антитромбоцитарной терапии.

Определены предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, возврат стенокардии, сердечно-сосудистая смерть) после ЧКВ. В том числе установлены генетические маркеры высокого риска развития неблагоприятных кардиальных событий после ЧКВ, что позволяет рекомендовать генетическое тестирование на наличие полиморфных аллелей гена липопротеинлипазы LPL (rs285 (T), rs328 (G), rs2083637 (G), rs10096633 (T)) больным, направляемым на ЧКВ.

Предложены рекомендации по разработке индивидуальной стратегии липидснижающей терапии пациентов, у которых не удается достигнуть целевых уровней липидограммы на фоне стандартных доз статинов и индивидуального подхода к разработке схемы антитромбоцитарной терапии при наличии высокой остаточной агрегационной функции тромбоцитов на фоне стандартных схем антитромбоцитарной терапии.

Реализация результатов исследования. Полученные результаты используются в клинической практике клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ. Полученные результаты и практические рекомендации могут быть рекомендованы для передачи в другие кардиохирургические и кардиологические центры и отделения, занимающиеся проблемой лечения больных ИБС.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XX ежегодной сессии ФГБУ «Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им.А.Н.Бакулева МЗ РФ с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2016 г.), на XXI ежегодной сессии ФГБУ «Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ с Всероссийской конференцией молодых ученых

(Москва, 2017 г.), на XXIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2017 г.).

Диссертация апробирована на объединенной научной конференции клинико-диагностического отделения, отделения рентгенохирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов, отделения эндоваскулярных и интраоперационных методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, отдела клинической лабораторной диагностики (25.04.2018г.).

Положения, выносимые на защиту. Полиморфизм генов липидного метаболизма оказывает влияние на частоту развития неблагоприятных кардиальных событий у больных ИБС, подвергающихся чрескожным коронарным вмешательствам, вследствие увеличения риска развития рестеноза/тромбоза стента и прогрессирования коронарного атеросклероза вне зон стентирования, а также влияет на эффективность терапии статинами

Полиморфизм гена Аполипопротеина Е (ApoE rs429358+rs7412 и ApoE rs405509) связан с недостаточным ответом на липидснижающую терапию статинами у больных ИБС. У носителей полиморфных аллелей липидснижающая терапия статинами в стандартных дозах не приводит к достижению целевых уровней общего холестерина и ЛПНП.

Установлено влияние полиморфизма гена липопротеинлипазы на результаты чрескожных коронарных вмешательств:

риск развития рестенозов и тромбозов стентов, прогрессирование атеросклероза в коронарных артериях вне зон стентирования, неэффективности стандартной липидснижающей терапии увеличивается у носителей аллели T rs285;

риск развития прогрессирования коронарного атеросклероза и тромбозов стента увеличивается у носителей аллелей G rs328 и G rs2083637;

повышение риска прогрессирования атеросклероза наблюдается у носителей аллели T rs10096633.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ (3 тезиса и 5 статьи) в рецензируемых научных журналах, определенных Высшей Аттестационной Комиссией.

Структура работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа изложена на 310 страницах машинописного текста, иллюстрирована 61 рисунками и 52 таблицами. Указатель литературы включает 219 источников, из них 25 работ отечественных авторов и 194 – иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Клиническая характеристика больных. В исследование включено 84 пациента с ИБС, которым было выполнено плановое коронарное стентирование. Критериями включения являлись: 1) наличие ишемической болезни сердца с клиническими проявлениями стенокардии или наличием безболевой ишемии миокарда, подтвержденными данными инструментальных методов исследования, в том числе развитием стресс-индуцированной ишемии миокарда, выявленной по данным стресс-теста. 2) характер поражения коронарного русла, позволяющий техническое выполнение эндоваскулярного вмешательства.

Был проведен анализ в двух группах больных ИБС, в зависимости от достижения клинических конечных точек, которыми считались: возврат стенокардии после ЧКВ; развитие инфаркта миокарда после ЧКВ (за период наблюдения после выписки); сердечно-сосудистая смерть, которые имели ангиографическое подтверждение в виде формирования рестеноза внутри стента, либо прогрессирования атеросклероза в

сегментах коронарных сосудов, вне зоны стентирования, либо наличия тромбоза стента.

1 группа (28 больных)- больные, которые достигли клинических конечных точек (возврат стенокардии после ЧКВ и/или инфаркт миокарда после ЧКВ и/или сердечно-сосудистая смерть).

2 группа (56 больных)- больные, у которых не наблюдалось неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ЧКВ за период наблюдения.

Сравнительная клиническая характеристика больных на начало наблюдения в двух группах больных, в зависимости от достижения клинических конечных точек.

При сравнении клинико- анамнестических данных на начало наблюдения по возрастным показателям, половому составу больные двух групп не различались. Средний возраст больных на начало наблюдения составил в 1 группе- $61,2 \pm 2,05$ года, во 2 группе- $58,7 \pm 1,2$ лет ($p > 0,05$). 1 группу составили 23 (82%) мужчины и 5 (18%) женщин; 2 группу- 45 (80%) мужчин и 11 (20%) женщин ($p > 0,05$).

У большинства пациентов обеих групп до проведения первичного ЧКВ отмечались тяжелые проявления коронарной недостаточности- стенокардия высокого функционального класса. Стенокардия 1-2 ФК отмечалась в 1 группе у 4 (14%), во 2 группе- у 9 (16%) ($p > 0,05$). Стенокардия 3-4 ФК имела место в 1 группе у 23 (82%) больных, во 2 группе- у 44 (79%) ($p > 0,05$). Безболевая форма ишемии миокарда определялась у 1 (4%) пациента в 1 группе и у 3 (5%) больных во 2 группе ($p > 0,05$). Инфаркт миокарда в анамнезе перенесли 11 (39%) больных 1 группы и 27 (48%) пациентов 2 группы ($p > 0,05$). Среднее количество перенесенных в анамнезе инфарктов миокарда у 1 больного составило в 1 группе- $0,8 \pm 0,09$, во 2 группе- $0,69 \pm 0,04$ ($p > 0,05$).

Данные коронарографии и характеристика выполненных первичных ЧКВ.

До выполнения первичного эндоваскулярного вмешательства характер поражения коронарного русла и его тяжесть были сопоставимы у больных двух групп. По типам коронарного кровоснабжения миокарда не было выявлено различий между группами. Среднее количество пораженных коронарных артерий не отличалось существенно между двумя группами и составило в 1 группе- $1,96 \pm 0,15$, во 2 группе- $1,98 \pm 0,11$ ($p > 0,05$). Показатель Syntex SCOR 1 группе составил- $10,5 \pm 1,11$, во 2 группе- $11,7 \pm 0,77$ ($p > 0,05$). Среднее количество гемодинамически значимых стенозов у 1 больного в 1 группе- $2,21 \pm 0,31$, во 2 группе- $2,2 \pm 0,19$ ($p > 0,05$); среднее количество окклюзий у 1 больного в 1 группе- $0,38 \pm 0,11$, во 2 группе- $0,3 \pm 0,08$ ($p > 0,05$).

Характеристика первичных ЧКВ. По количеству стентированных коронарных артерий, количеству имплантированных стентов у 1 больного, частоте стентирования различных коронарных артерий, существенных различий между двумя группами не отмечалось. Среднее количество стентированных коронарных артерий у 1 больного составило в 1 группе- $1,42 \pm 0,11$, во 2 группе- $1,48 \pm 0,09$ ($p > 0,05$). Среднее количество имплантированных стентов у 1 больного в 1 группе составило- $1,6 \pm 0,12$, во 2 группе- $1,8 \pm 0,13$ ($p > 0,05$). Процентное соотношение имплантированных стентов с лекарственным покрытием и «непокрытых» металлических стентов в двух группах было сопоставимо.

Выполнить полную реваскуляризацию миокарда удалось у большей части пациентов обеих групп. Полная реваскуляризация миокарда была выполнена 17 (61%) больным 1 группы и 37 (66%) больным 2 группы ($p > 0,05$).

Результаты и обсуждение.

Отдаленные результаты лечения в двух группах больных, в зависимости от достижения клинических конечных точек. Средние сроки наблюдения пациентов составили 6,1-6,5 лет.

Клинические исходы. В 1 группе инфаркт миокарда за период наблюдения после ЧКВ перенесли 8 (29%) пациентов ($p=0,009$). Возврат стенокардии отмечался у 24 (86%) пациентов ($p=0,006$). Умер 1 (4%) пациент через 4 года после ЧКВ (сердечно-сосудистая смерть).

Данные коронарографии в отдаленные сроки после ЧКВ. 27 больным 1 группы и 11 пациентам 2 группы была выполнена коронарография в отдаленные сроки после ЧКВ. Показаниями к выполнению коронарографии являлись: возврат клинической картины стенокардии, положительный, либо сомнительный результат стресс-эхокардиографии с тредмил-тестом, 4 пациента поступили в отделение экстренно с острым инфарктом миокарда, развившимся вследствие тромбоза стента.

По данным контрольной коронарографии рестеноз внутри имплантированного стента был выявлен у 13 (48%) больных в 1 группе и у 1 (2%) пациента во 2 группе ($p=0,007$). Из них рестеноз 1 стента определен у 9 (33%) больных 1 группы и у 1 (2%) пациента 2 группы ($p=0,009$). Рестеноз 2 стентов выявлен у 3 (11%) ($p=0,04$), 3 стентов- у 1 (4%) больного только в 1 группе. У пациента 2 группы выявленный рестеноз имел умеренную степень сужения (60%), и потому пациенту не выполнялось повторное эндоваскулярное вмешательство.

Прогрессирование атеросклероза вне зоны стентированных сегментов коронарных артерий выявлено в 1 группе у 17 (63%) больных, во 2 группе- у 2 (4%) пациентов ($p=0,005$). Их них, прогрессирование атеросклероза в 1 коронарной артерии определено у 15 (56%) больных в 1

группе и у 1 (2%) пациента во 2 группе ($p=0,006$); в 2 коронарных артериях - у 2 (7%) пациентов 1 группы и у 1 (2%) пациента во 2 группе. Выявленные новые атеросклеротические бляшки в коронарных артериях у больных 2 группы имели умеренную степень сужения (60%).

Тромбоз стента был документирован у 4 (15%) пациентов только в 1 группе ($p=0,008$), из них- у 2 (7,5%) подострый тромбоз, у 2 (7,5%)- поздний тромбоз.

Повторные реваскуляризации миокарда были выполнены 27 больным 1 группы, во 2 группе повторных процедур реваскуляризации не выполнялось ($p=0,002$).

Влияние генетических факторов метаболизма липидов на отдаленные результаты плановых ЧКВ.

Было проанализировано влияние 23 полиморфизмов 12 генов-кандидатов, участвующих в метаболизме липидов: ABCA1 (rs2740483; rs1800977; rs1800977), LPL (rs268; rs285; rs328; rs1801177; rs2083637; rs10096633), PCSK9 (rs505151). APOA5 (rs964184), APOC3 (rs2854116; rs4520; rs5128), APOE (rs405509; rs429358+rs7412), LPA (rs1853021), PON1 (rs854560; rs662), TRIB1 (rs29540029), LRP8 (rs5174), ANGPTL3 (rs10889353), HKR6-AMAC1L2 (rs7819412) и ACE (rs4341).

Проанализировано распределение генотипов и аллелей генов-кандидатов в двух группах больных: у которых имели место неблагоприятные сердечно-сосудистые события после ЧКВ; и у пациентов, у которых не было сердечно-сосудистых событий после ЧКВ. Выявлены достоверные различия частот аллелей и генотипов между двумя группами для 4 полиморфизмов гена LPL (rs285, rs328, rs2083637, rs10096633). Были выявлены ассоциации носительства аллелей и генотипов четырех полиморфизмов гена липопротеинлипазы (LPL) с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ЧКВ:

LPL rs285. Аллели Т: ОШ=2,68 95%ДИ: 1,38-5,21. Генотипа ТТ: ОШ=2,98 95%ДИ: 1,07-8,26.

LPL rs328. Аллели G: ОШ=6,06 95%ДИ: 1,54-23,8. Генотипа CG: ОШ=7,07 95%ДИ: 1,7-29,3.

LPL rs2083637. Аллели G: ОШ=2,45 95%ДИ: 1,2-5,01.

LPL rs10096633. Аллели Т: ОШ=7,13 95%ДИ: 2,42-21,0. Генотипа СТ: ОШ=5,67 95%ДИ: 1,71-18,8.

Далее был проведен анализ влияния на эффективность терапии статинами и клинические результаты ЧКВ генетических вариантов четырех полиморфных локусов гена LPL, показавших значимые ассоциации с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Сравнительный анализ результатов ЧКВ в зависимости от генотипов LPL rs285 показал, что носительство аллели Т оказывает значимое влияние на эффективность терапии статинами, течение атеросклеротического процесса и клинические результаты чрескожных коронарных вмешательств.

В когорте больных ИБС на фоне терапии статинами показатели липидограммы наиболее близки к целевым значениям в группе носителей «дикого» генотипа CC. У носителей аллели Т (генотипов СТ и ТТ) средние значения уровней общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП не достигали целевых значений. Наиболее тяжелые нарушения липидограммы отмечались у пациентов-носителей двух аллелей- ТТ.

У носителей мутантной Т (генотипов СТ и ТТ) также значительно чаще развиваются неблагоприятные сердечно-сосудистые события в средне-отдаленные сроки после ЧКВ: инфаркт миокарда, возврат стенокардии, сердечно-сосудистая смерть. У носителей данных генотипов

чаще определяется положительный результат стресс-теста в отдаленные сроки после ЧКВ.

По данным контрольной коронарографии в отдаленные сроки у носителей аллели Т (генотипов СТ и ТТ) чаще определяется развитие рестеноза стента и прогрессирование атеросклероза вне зоны стентированных сегментов коронарных артерий. У носителей гомозиготного генотипа ТТ чаще определяются рестенозы в нескольких имплантированных стентах и прогрессирование атеросклероза в 2 коронарных артериях, чем у носителей других генотипов. Тромбоз стента (подострый и отдаленный) также чаще развивается у пациентов-носителей аллели Т (генотипов СТ и ТТ). Соответственно, повторные процедуры реваскуляризации миокарда чаще выполнялись у пациентов-носителей аллели Т (генотипов СТ и ТТ).

Сравнительный анализ результатов ЧКВ в зависимости от генотипов LPL rs328 показал, что носительство аллели G оказывает влияние на клинические результаты ЧКВ в средне-отдаленном периоде. У пациентов-носителей гетерозиготного генотипа CG на фоне регулярного приема статинов отмечается сохранение повышенного уровня ЛПНП, некоторое снижение ЛПВП, и более высокие показатели индекса атерогенности, в сравнении с пациентами-носителями «дикого» генотипа CC, но данные различия носят статистически незначимый характер.

У носителей генотипа CG отмечается более высокая частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в средне-отдаленные сроки после ЧКВ, чем у носителей «дикого» генотипа CC. Различия носят статистически значимый характер. Пациенты с генотипом CG чаще переносят инфаркт миокарда в средне-отдаленные сроки после ЧКВ, чаще наблюдается возврат стенокардии, причем преимущественно тяжелого (3-4ФК) функционального класса. Общее количество

неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда после ЧКВ+ возврат стенокардии+ сердечно-сосудистая смерть) достоверно выше в группе носителей генотипа CG.

По данным контрольной коронарографии, выполненной в отдаленные сроки после ЧКВ, у пациентов- носителей генотипа CG чаще определяется прогрессирование атеросклероза вне зоны стентированных сегментов коронарных артерий. Однако, не отмечено значимых различий по частоте развития рестенозов внутри имплантированных стентов. У носителей генотипа CG также отмечается более высокая частота развития тромбоза стента, нежели у носителей генотипа CC. Соответственно, повторные процедуры реваскуляризации миокарда чаще выполнялись у пациентов- носителей генотипа CG.

Сравнительный анализ результатов ЧКВ в зависимости от генотипов LPL rs2083637 показал значимое влияние полиморфизма на клинические результаты чрескожных коронарных вмешательств. На фоне терапии статинами показатели липидограммы значимо не различались между пациентами- носителями «дикого» генотипа AA и пациентами-носителями генотипов AG и GG.

Возврат стенокардии значительно чаще отмечался у пациентов-носителей аллели G, причем у всех пациентов отмечался возврат тяжелых проявлений коронарной недостаточности 3-4 ФК. Количество больных, перенесших инфаркт миокарда за период наблюдения после ЧКВ, было больше в группе носителей аллели G.

По данным контрольной коронарографии в группе носителей аллели G было значительно больше больных с прогрессированием атеросклероза вне зоны стентированных сегментов коронарных артерий,. Тогда как по частоте развития рестенозов группы не различались. Тромбоз стента был определен только в группе носителей аллели G. Соответственно,

повторные процедуры реваскуляризации миокарда за период наблюдения после ЧКВ чаще выполнялись в группе пациентов-носителей аллели G.

Сравнительный анализ результатов ЧКВ в зависимости от генотипов LPL rs10096633 показал, что эффективность терапии статинами не зависела от генотипов LPL rs10096633. Однако, частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за период наблюдения после ЧКВ была существенно выше у носителей аллели T (с генотипами СТ и ТТ): чаще отмечалось развитие острого инфаркта миокарда за период наблюдения после ЧКВ, чаще наблюдался возврат стенокардии. Общий показатель неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда после ЧКВ+ возврат стенокардии+ сердечно-сосудистая смерть) был значительно выше у носителей аллели T ($p=0,007$).

По данным контрольной коронарографии у носителей аллели T (с генотипами СТ и ТТ) чаще наблюдается прогрессирование коронарного атеросклероза вне зоны имплантированных стентов ($p=0,01$). Тогда как частота рестенозов и частота развития тромбоза стентов не зависела от генотипов LPL rs10096633. Повторные процедуры реваскуляризации миокарда после ЧКВ чаще выполнялись у носителей аллели T.

Липопротеинлипаза (LPL)- многофункциональный белок и ключевой фермент метаболизма липидов, катализирует гидролиз триглицеридов, входящих в состав хиломикронов и ЛПОНП, играет важную роль в формировании липопротеинов высокой плотности. Дефицит фермента липопротеинлипазы сочетается с повышением уровней ТГ, ЛПНП, со снижением образования ЛПВП, что является факторами риска развития и прогрессирования атеросклероза и коронарной болезни сердца.

Однако, биологическая функция липопротеинлипазы заключается не только в гидролизе триглицеридов, но данный фермент имеет и другие функции. Нарушение функции фермента связано с изменением сосудистой

жесткости, развитием эндотелиальной дисфункции и провоспалительными эффектами. А это является важными компонентами прогрессирования атеросклеротического процесса и развития рестеноза после ЧКВ (см.Рис.№1).



Рисунок № 1.

Биологические функции фермента липопротеинлипазы, роль дефицита LPL в механизмах атерогенеза и рестеноза после ЧКВ.

Сравнительный анализ результатов ЧКВ в зависимости от генотипов ACE (Ins/Del) rs4341. Было проанализировано влияние полиморфизма гена ангиотензин-1 превращающего фермента (ACE) (Ins/Del) rs4341 на частоту развития рестенозов и негативных кардиальных событий после ЧКВ. Развитие рестеноза стента чаще диагностировалось у носителей генотипа ID. У пациентов- носителей гентипа II не было выявлено рестенозов внутри имплантированных стентов. Выявлена ассоциация носительства генотипа ID с риском развития рестеноза стента после ЧКВ: ОШ=6,35 95%ДИ: 1,32- 30,4.

Однако, по частоте прогрессирования коронарного атеросклероза вне зоны стентирования группы существенно не различались. В тоже время в группе носителей генотипа II несколько чаще определялось прогрессирование атеросклероза в двух коронарных артериях, в сравнении с носителями генотипов ID и DD.

Не было выявлено значимого влияния генотипов полиморфизма ACE (Ins/Del) rs4341 на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ЧКВ (инфаркт миокарда после ЧКВ+ возврат стенокардии после ЧКВ+ сердечно-сосудистая смерть).

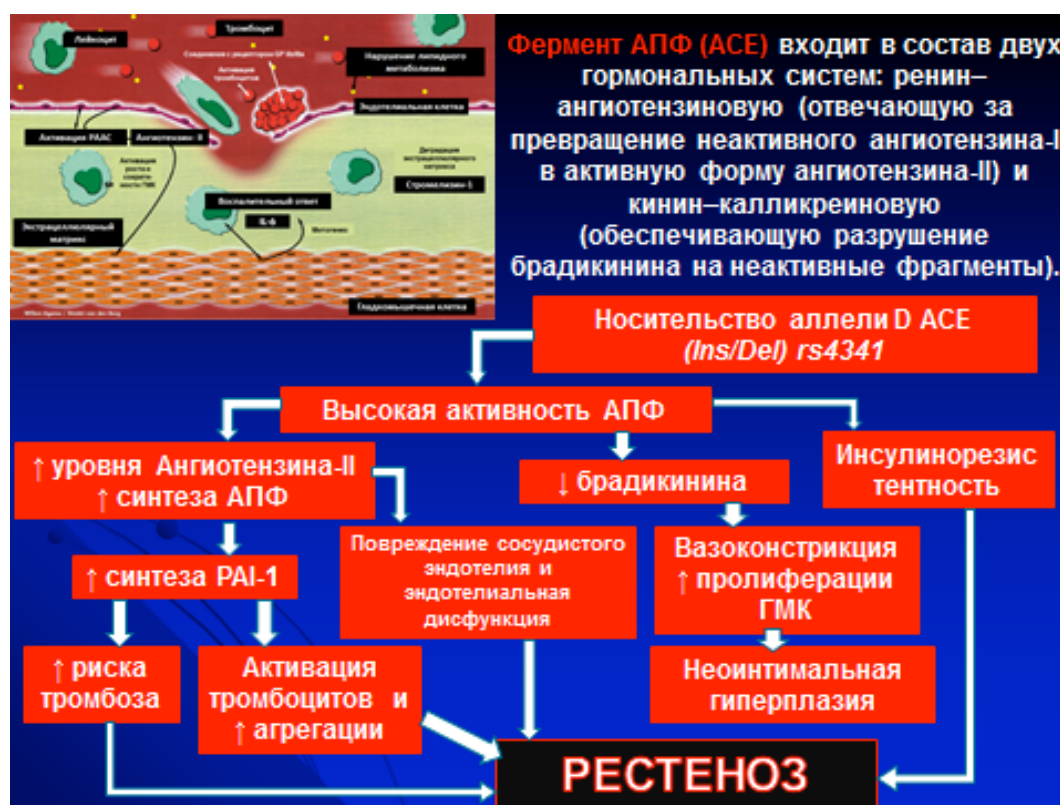


Рисунок № 2.

Участие ренин-ангиотензиновой системы и полиморфизма ACE rs4341 в механизмах развития рестеноза после ЧКВ.

Ангиотензин-1 превращающий фермент (АПФ) входит в состав двух гормональных систем: ренин-ангиотензиновую (отвечающую за превращение неактивного ангиотензина-I в активную форму ангиотензина-II) и кинин-калликреиновую (обеспечивающую разрушение брадикинина на неактивные фрагменты). У носителей аллели D активность АПФ более

высокая. Повышение синтеза АПФ увеличивает риск коронарных тромбозов посредством повышения продукции ингибитора активатора плазминогена-1. Ангиотензин-II усиливает агрегацию тромбоцитов, кроме того оказывает повреждающее действие на эндотелий и играет роль в развитии эндотелиальной дисфункции. Кроме того, компоненты ренин-ангиотензиновой системы вызывают вазоконстрикцию и пролиферацию клеток. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет важную роль в патогенезе неоинтимальной гиперплазии, пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток, что лежит в основе формирования рестеноза стента (см. Рис. № 2).

***Влияние генетических факторов метаболизма липидов на
эффективность терапии статинами у пациентов после ЧКВ.***

Было проанализировано влияние 23 SNP 12 генов-кандидатов, участвующих в регуляции метаболизма липидов, на эффективность терапии статинами у пациентов после ЧКВ. Проанализировано распределение генотипов и аллелей выбранных генов-кандидатов в двух группах больных: у 52 пациентов, у которых были достигнуты целевые уровни липидограммы согласно рекомендациям Национального Общества по изучению атеросклероза, 2012г. (уровень общего холестерина менее 4,0 ммоль/л, ЛПНП менее 1,8 ммоль/л, ЛПВП более 1,0 ммоль/л, триглицеридов менее 1,7 ммоль/л) и у 32 пациентов, у которых не удалось достигнуть целевых уровней липидограммы на фоне липидснижающей терапии. Были выявлены достоверные различия частот аллелей и генотипов между двумя группами для двух полиморфизмов Аполипропротеина Е (АpoE): АpoE rs405509 и АpoE rs429358+ rs7412.

Выявлены ассоциации носительства аллелей и генотипов данных двух полиморфизмов АpoЕ с недостаточной эффективностью терапии статинами в стандартных дозах: АpoЕ rs405509. Генотип CC: ОШ=2,05

95%ДИ:1,0-5,28. ϵ -полиморфизм ApoE (rs429358+ rs7412). Аллель ϵ 4: ОШ=3,47 95%ДИ:1,28-9,42. Генотипы ϵ 3 ϵ 4+ ϵ 4 ϵ 4: ОШ=3,58 95%ДИ:1,19-10,73.

ВЫВОДЫ.

1. Полиморфизм генов липидного метаболизма оказывает влияние на частоту развития неблагоприятных кардиальных событий у больных ИБС, подвергающихся чрескожным коронарным вмешательствам, вследствие увеличения риска развития рестеноза/тромбоза стента и прогрессирования коронарного атеросклероза вне зон стентирования, а также влияет на эффективность терапии статинами
2. Полиморфизм гена Аполипопротеина Е (ApoE rs429358+rs7412 и ApoE rs405509) связан с недостаточным ответом на липидснижающую терапию статинами у больных ИБС. У носителей полиморфных аллелей липидснижающая терапия статинами в стандартных дозах не приводит к достижению целевых уровней общего холестерина и ЛПНП.
3. Установлено влияние полиморфизма гена липопротеинлипазы на результаты чрескожных коронарных вмешательств:
 - риск развития рестенозов и тромбозов стентов, прогрессирование атеросклероза в коронарных артериях вне зон стентирования, неэффективности стандартной липидснижающей терапии увеличивается у носителей аллели T rs285;
 - риск развития прогрессирования коронарного атеросклероза и тромбозов стента увеличивается у носителей аллелей G rs328 и G rs2083637;
 - повышение риска прогрессирования атеросклероза наблюдается у носителей аллели T rs10096633.

4. Полиморфизм гена ангиотензин-1- превращающего фермента (АСЕ) (I/D) влияет на риск развития рестеноза стента после чрескожных коронарных вмешательств.
5. Предикторами развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, возврат стенокардии, сердечно-сосудистая смерть) в средне-отдаленные сроки после ЧКВ являются:
- Недостаточное подавление агрегационной функции тромбоцитов на фоне приема антиагрегантной терапии ($\chi^2=6,7$ $p=0,01$);
 - Недостижение целевых уровней липидограммы на фоне терапии статинами ($\chi^2=6,46$ $p=0,04$);
 - Носительство полиморфной аллели LPL rs285 (T) ($\chi^2=10,0$ $p=0,01$), генотипа TT ($\chi^2=5,55$ $p=0,05$);
 - Носительство полиморфной аллели LPL rs328 (G) ($\chi^2=8,2$ $p=0,01$), генотипа CG ($\chi^2=8,8$ $p=0,01$);
 - Носительство полиморфной аллели LPL rs2083637 (G) ($\chi^2=30,6$ $p=0,007$), генотипов GG и AG ($\chi^2=6,2$ $p=0,04$);
 - Носительство полиморфной аллели LPL rs10096633 (T) ($\chi^2=15,7$ $p=0,01$), генотипов CT и TT ($\chi^2=13,3$ $p=0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Пациентам, направляемым на плановые чрескожные коронарные вмешательства, с целью контроля эффективности липидснижающей терапии рекомендуется проводить регулярный контроль липидограммы, при этом уровень ЛПНП должен являться ведущим показателем липидного скрининга.
2. Пациентам, не достигшим целевых уровней липидограммы на фоне стандартных доз статинов, необходимо разрабатывать индивидуальную стратегию липидснижающей терапии, которая может включать применение более высоких доз статинов и/или использование комбинированной терапии (статины+фенофибрат (эзетимиб)), возможно

рассмотрение применения нового класса гиполипидемических препаратов- моноклональных IgG2, ингибирующих PCSK9) для профилактики кардиальных осложнений в отдаленные сроки после ЧКВ.

3. Пациентам, направляемым на плановые ЧКВ, необходимо проводить мониторинг тестирования реактивности тромбоцитов с целью контроля фармакологической эффективности антитромбоцитарной терапии.
4. Наличие высокой агрегационной функции тромбоцитов на фоне стандартных схем антитромбоцитарной терапии требует индивидуального подхода к разработке схемы терапии: исключение межлекарственных взаимодействий препаратов, имеющих конкурентный метаболизм в системе цитохрома Р450 (ингибиторов протонной помпы, аторвастатина), коррекция сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом, при необходимости увеличение дозы аспирина до 300мг/сут или клопидогрела до 150мг/сут или замена на тикагрелор для достижения целевых уровней агрегационной способности тромбоцитов.
5. С целью прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ЧКВ целесообразно выполнение генетического тестирования на носительство вариантных аллелей гена липопротеинлипазы: rs285 (T), rs328 (G), rs2083637 (G), rs10096633 (T) и аллели D гена ангиотензин-1- превращающего фермента (ACE) (I/D), следующим категориям пациентов высокого риска, направляемых на ЧКВ:
 - пациенты, которым выполняется стентирование ствола ЛКА;
 - пациенты с многососудистым стентированием коронарных артерий (особенно проксимальных сегментов основных коронарных артерий ПМЖВ, ОВ, ПКА);

- пациенты, которым имплантируется большое количество стентов (3 и более);
 - пациенты, у которых в анамнезе имелись случаи развития рестеноза стента, быстрого прогрессирования атеросклероза или тромбоза стента;
 - пациентам, у которых не удастся достигнуть целевых уровней липидограммы на фоне стандартной липидснижающей терапии.
6. Пациентам- носителям полиморфных аллелей гена LPL и не достигшим целевых значений ЛПНП, необходимо рекомендовать более «жесткие» схемы гиполипидемической и антиагрегантной терапии.
7. У пациентов, имеющих сочетание нескольких генетических аллелей риска (нескольких полиморфных аллелей гена LPL+ аллели ε4 АпоЕ+ аллели D ACE (I/D)), имеется высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ЧКВ. Эти пациенты должны находиться на строгом динамическом наблюдении и получать более «жесткие» схемы гиполипидемической и антиагрегантной терапии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бузиашвили Ю.И. Влияние генетического полиморфизма АпоЕ на эффективность терапии статинами и клинические результаты чрескожных коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца./ Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Какауридзе М.А., Абуков С.Т., Инаури И.А., Мацкеплишвили С.Т. //Технологии живых систем.- 2017.- № 14 (4).- С.: 39-50.
2. Бузиашвили Ю.И. Взаимосвязь полиморфизма гена АпоЕ (RS405509) с липидным метаболизмом и отдаленными результатами эндоваскулярного лечения больных ИБС. / Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Абуков С.Т., Какауридзе М.А., Инаури И.А., Мацкеплишвили С.Т.//Технологии живых систем. 2017; 14 (5):39- 50.
3. Бузиашвили Ю.И. Влияние генетического полиморфизма ангиотензин-І-

- превращающего фермента на клинические результаты чрескожных коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью. / Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Какауридзе М.А., Абуков С.Т., Тураханов Т.К., Инаури И.А. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» 2018; 19 (1): 45-55.
4. Какауридзе М.А. Влияние генетического полиморфизма АпоЕ на эффективность терапии статинами и клинические результаты чрескожных коронарных вмешательств у больных ИБС. / Какауридзе М.А., Кокшенева И.В., Борбодоева Б.М., Арутюнова Я.Э., Сандухадзе Б.Р., Абуков С.Т., Бузиашвили Ю.И. // Бюллетень ФГБУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» 2016.- том 17. - №3, – Стр-114.
 5. Какауридзе М.А. Влияние генетического полиморфизма АпоЕ на эффективность терапии статинами и клинические результаты чрескожных коронарных вмешательств у больных ИБС. / Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Инаури И.А., Абуков С.Т., // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» 2017; 18 (3):125.
 6. Какауридзе М.А. Влияние полиморфизма гена липопротеинлипазы на результаты лечения больных ИБС, направляемых на чрескожные коронарные вмешательства. / Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Абуков С.Т., Инаури И.А., Шахназарян Л.С., Пирцхалава С.Д., Кварацхелия Г.Г. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» 2018; 18. (6): 206.
 7. Бузиашвили Ю.И. Влияние полиморфизма гена липопротеинлипазы на результаты лечения больных ИБС, направляемых на чрескожные коронарные вмешательства. / Кокшенева И.В., Какауридзе М.А., Абуков С.Т., Инаури И.А., Тураханов Т.К., // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2018; 11(3) : 4-19.
 8. Бузиашвили Ю.И. Влияние генетических факторов, участвующих в регуляции метаболизма липидов, на результаты чрескожных коронарных вмешательств. / Кокшенева И.В., Какауридзе М.А., Абуков С.Т., Инаури И.А., Тураханов Т.К., // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2018; 11(4) : 4-19.