

Лабораторные и генетические маркеры в стратификации риска ишемической болезни сердца

Г.И. Назаренко, Е.Б. Клейменова, Н.Н. Гущина

Медицинский центр Банка России. Москва, Россия

Laboratory and genetic markers in coronary risk stratification

G.I. Nazarenko, E.B. Kleymenova, N.N. Gushchina

Medical Centre, Bank of Russia. Moscow, Russia

Цель. Оценить диагностическую эффективность лабораторных и генетических маркеров в комбинации с традиционными факторами риска (ФР) для прогнозирования риска развития ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследован 131 пациент с диагнозом ИБС, верифицированным при коронарографии, и 159 человек – контрольная группа. Всем пациентам были исследованы следующие лабораторные маркеры: липидный профиль, липопротеин (а), высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), D-димер, фибриноген, гомоцистеин, фолиевая кислота и витамин В12. Были изучены 29 полиморфизмов в 27 генах, которые согласно международным базам данных ассоциируются с ИБС.

Результаты. Среди лабораторных маркеров вч-СРБ, липопротеин (а) и D-димер были независимыми вч-СРБ предикторами ИБС. При анализе результатов генетического обследования полиморфизмы 4 генов (*ApoE*, *PAI-1*, *GPIIIa*, *UCP2*) статистически значимо ассоциировались с риском развития ИБС с поправкой на традиционные ФР. Площадь под характеристической кривой AUC ROC для модели, включающей традиционные ФР, дополнительные лабораторные маркеры и генетические маркеры, составила 88 %.

Заключение. Комбинация результатов лабораторного и генетического тестирования с традиционными ФР позволяет значительно повысить прогностическую значимость оценки коронарного риска. Сопоставление генотипа с фенотипическими лабораторными маркерами необходимо для понимания их роли в патогенезе ИБС.

Ключевые слова. ИБС, традиционные факторы риска, лабораторные маркеры, генетические маркеры, полиморфизм генов.

Aim. To assess diagnostic effectiveness of laboratory and genetic markers in combination with traditional risk factors (RFs) for coronary heart disease (CHD) prediction.

Material and methods. In total, 131 patients with CHD, verified at coronary angiography, and 159 controls were examined. In all participants, the levels of the following laboratory markers were measured: lipid profile, lipoprotein (a), highly specific C-reactive protein (hs-CRP), D-dimer, fibrinogen, folic acid and B12 vitamin. Additionally, 29 polymorphisms of 27 genes, associated with CHD, were examined.

Results. Among laboratory markers, hs-CRP, lipoprotein (a) and D-dimer were independent CHD predictors. Polymorphisms of 4 genes (*ApoE*, *PAI-1*, *GPIIIa*, *UCP2*) were significantly associated with an increased CHD risk, after controlling for traditional RFs. For the model including traditional RFs, additional laboratory and genetic markers, AUC ROC was 88 %.

Conclusion. The combination of laboratory and genetic markers with traditional RFs substantially improves prognostic quality of CHD risk assessment. Considering genotype and phenotype markers together is important for better understanding of their role in CHD pathogenesis.

Key words: Coronary heart disease, traditional risk factors, laboratory markers, genetic markers, gene polymorphism.

Стратификация риска является ключевым компонентом всех клинических руководств и рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Впервые этот подход был применен в 1948г во Фремингемском исследовании. Однако классические факторы риска (ФР) объясняют ~ 75 % смертей от ишемической болезни сердца (ИБС) [2], поэтому поиск новых ФР не прекращается и в настоящее время. Гистологические и экспериментальные исследования [3] предполагают, что воспалительная реакция играет ключевую роль в атеротромбозе, который является патологоанатомическим субстратом ишемии и инфаркта миокарда (ИМ). Воспаление принимает участие в формировании атеросклеротической бляшки (АБ), ее разрыве и тромбозе, уменьшении кровотока дистальнее места стеноза или окклюзии и восприимчивости миокарда к ишемии. Один из подходов к изучению воспаления при ИБС – определение циркулирующих воспалительных маркеров. К ним относятся высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), фибриноген, D-димер, гомоцистеин и др.

Проведенные недавно мета-анализы по результатам проспективных исследований подтвердили ассоциацию уровня воспалительных маркеров с ИБС, что может служить как причиной заболевания, так и его следствием [3]. В эпидемиологических исследованиях эти маркеры также ассоциируются со многими ФР ИБС, а также с субклиническим атеросклерозом. Вопрос о причинно-следственных взаимоотношениях остается открытым из-за низкой специфичности методов.

Атеросклероз – результат комплексного взаимодействия генетических и средовых факторов. Изучение взаимосвязи с генотипом, вероятно, поможет в понимании роли воспалительных биомаркеров в патогенезе ИБС. Учитывая тот факт, что отдельные маркеры обладают независимым биологическим эффектом, предполагают, что комбинация маркеров поможет улучшить стратификацию риска при ИБС.

Таким образом, цель исследования: оценить диагностическую эффективность лабораторных и генетических маркеров в комбинации с традиционными ФР для прогнозирования риска развития ИБС.

Материал и методы

Обследован 131 пациент с ИБС – основная группа (ОГ): 85 (64,9 %) мужчин и 46 (35,1 %) женщин в возрасте 33–80 лет (средний возраст – 57,1±9,2). Это были пациенты с ИБС: ИМ – 66 % и нестабильная стенокардия (НС) – 21 % в анамнезе, а также перенесшие стентирование и аортокоронарное шунтирование (13 %). Диагноз ИБС у всех верифицирован при коронарографии: выявлен стеноз ≥ 75 %, по крайней мере, в одной из основных коронарных артерий. Контрольная группа (ГК) состояла

из 159 человек: 90 (56,6 %) мужчин и 69 (43,4 %) женщин в возрасте 36–79 лет (средний возраст 54,3±8,2). В ГК вошли пациенты, обратившиеся в Медицинский центр Банка России для проведения диспансерного обследования. У них отсутствовали в анамнезе ИБС, атеросклероз периферических сосудов, ишемический или геморрагический инсульты, а также другие тромбоэмболические или геморрагические осложнения.

В ОГ и ГК оценивали следующие ФР: артериальная гипертензия (АГ): систолическое артериальное давление (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст.; гиперхолестеринемия: общий холестерин (ОХС) > 5,2 ммоль/л и/или прием гиполипидемического препарата; сахарный диабет (СД): глюкоза натощак ≥ 7 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c) ≥ 6,5 % или прием сахароснижающего препарата; ожирение: индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²; курение ≥ 10 сигарет в день. У пациентов с ИБС ФР оценивались ретроспективно по материалам компьютерной базы данных до установления диагноза ИБС.

Выбор полиморфизмов генов. Для исследования были выбраны 27 генов-кандидатов, полиморфизмы которых, согласно международным базам данных, ассоциируются с ИБС. Учитывали расположение полиморфизмов в экзонах или промоторных участках дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), что предполагает изменение функции или экспрессии кодируемого белка. Были изучены 29 полиморфизмов в 27 генах, которые имеют отношение к различным звеньям патогенеза ИБС:

нарушения липидного обмена: *ApoE* (ε2, ε3, ε4), *ApoCIII* (S1/S2), *PON1*(Gln192Arg)

эндотелиальная дисфункция (ЭД) и воспаление: *ecNOS* (4/5), *NOS1*(n10/n14) *TNF α*(-238G>A, -308G>A), *FGF* (455G>A)

АГ: *AGT* (M235T), *ACE* (I/D), *AGTRI*(1166A>C), *AGTR2*(3123 C>A), *BKR2*(-58 T>C), *REN* (19–83G>A), *ADRB1*(R389G), *ADRB2*(48A>G и 81C>G)

тромбообразование и нарушение агрегации тромбоцитов: *FV* (R506Q), *FII* (20210G>A), *PAI-1*(4G/5G), *PLAT* (I/D), *GPIIIa* (196T>C), *FGF* (455G>A)

гипергомоцистеинемия: *MTHFR* (677C>T), *MTRR* (66A>G)

инсулинорезистентность (ИР): *PPAR-α*(2528G>C), *PPAR-γ*(34C>G), *PPAR-δ* (+294T>C), *UCP2* (G866A), *DQB1*(201/302).

Забор венозной крови на генетическое исследование производили натощак в количестве 10 мл в стандартные одноразовые пробирки, содержащие EDTA. Образцы ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови. Полиморфизмы генов исследовали методом полимеразной цепной реакции. Генетические исследования выполнялись в лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней Института Акушерства и гинекологии им Д.О.Отта (г. Санкт-Петербург).

Биохимические и иммунологические исследования. Забор крови для получения сыворотки осуществляли из вены натощак в стандартные одноразовые пробирки для биохимических исследований. У пациентов отсутствовали клинические признаки воспаления, что подтверждалось нормальными показателями скорости оседания эритроцитов. Сывороточные маркеры воспаления не исследовались в остром периоде ИМ и НС. Пациенты не принимали антикоагулянты. Уровень гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина B12 в сыворотке определя-

ли на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Centaur, Bayer. Количественное определение вч-СРБ проводили турбодиметрическим методом на автоматическом анализаторе ADVIA 1650, Bayer. Исследование липидного профиля включало определение ОХС, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП), триглицеридов (ТГ) и липопротеина (а) [ЛП (а)] в сыворотке крови турбодиметрическим методом на автоматическом анализаторе ADVIA 1650, Bayer. Уровень липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывался по стандартной формуле Friedwald W 1972. Для определения D-димера использовали фотометрическую регистрацию агглютинации латексных частиц на автоматическом анализаторе Sysmex CA-1500, Dade Benring. Фибриноген определяли по скорости образования сгустка при добавлении избытка тромбина к разведенной плазме (метод Клауса) на автоматическом анализаторе Sysmex CA-1500, Dade Benring.

Статистический анализ. Сравнение клинических данных у пациентов ОГ и ГК проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Качественные данные сравнивались с помощью теста χ^2 . Лабораторные маркеры и полиморфизмы генов, ассоциированные с ИБС ($p < 0,05$), в дальнейшем исследовались методом логистической регрессии (ИБС в качестве зависимой переменной) и независимые переменные: пол, возраст, ИМТ, курение, АГ, дислипидемия (ДЛП), СД, воспалительные маркеры и генотип. Генотип оценивался в виде двух моделей: доминантной – комбинация вариантной гомозиготы и гетерозиготы по сравнению с нормальной гомозиготой и рецессивной – вариантная гомозигота по сравнению с комбинацией нормальной гомозиготы с гетерозиготой. Значение $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимое. Возможность применения результатов обследования прогнозировать ИБС оценивалась с помощью характеристической кривой (A_{ROC}). Для сравнения различных алгоритмов рассчитывалась

Таблица 1

Экспертная шкала для интерпретации значений AUC_{ROC} .

Интервал AUC	Качество модели
0,9–1,0	отличное
0,8–0,9	очень хорошее
0,7–0,8	хорошее
0,6–0,7	среднее
0,5–0,6	неудовлетворительное

площадь под кривой (AUC_{ROC}). В литературе приводится следующая экспертная шкала для значений AUC, по которой можно судить о качестве модели (таблица 1) [4]:

Для количественного сравнения AUC_{ROC} рассчитывали индекс “z” [4]. Индекс “z” $\geq 1,96$ свидетельствует, что различия между площадями под характеристической кривой достоверны. При статистическом анализе использовали компьютерные программы SPSS 12,0 for Windows (Chicago IL, USA) и SAS JMP7 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

Результаты

Большинство традиционных ФР ИБС: курение, АГ, СД статистически значимо отличались у больных ИБС (таблица 2). Выявлена корреляция уровня D-димера с курением ($r=0,162$, $p < 0,006$). Среди показателей липидного обмена уровни ХС ЛВП, ТГ, а также ЛП (а) были достоверно выше у пациентов с ИБС. Однако содержание ХС и ХС ЛНП достоверно не отличалось при сравнении с ГК.

При анализе влияния генотипа на показатели липидного профиля отмечена ассоциация носительства $\epsilon 4$ аллеля гена *ApoE* с ТГ ($r=0,164$, $p < 0,005$), ОХС ($r=0,174$, $p < 0,04$) и ХС ЛНП ($r=0,183$, $p < 0,03$). Был выполнен анализ взаимосвязи ЛП (а) с семей-

Таблица 2

ФР и лабораторные маркеры

Показатели	ОГ	ГК	p
ФР			
пол ж /м, %	19,8/80,2	43,4/56,6	0,09
курение, %	48,1	19,5	0,005
АГ, %	84,7	64,2	0,05
СД, %	23,1	10,8	0,03
ИМТ	29,12 $\pm$ 4,21	29,36 $\pm$ 5,73	0,48
Липидный профиль			
ХС, ммоль/л	5,70 $\pm$ 1,31	5,58 $\pm$ 1,20	0,47
ХС ЛНП, ммоль/л	3,51 $\pm$ 1,21	3,30 $\pm$ 0,93	0,53
ХС ЛВП, ммоль/л	1,30 $\pm$ 0,35	1,59 $\pm$ 0,45	0,002
ТГ, ммоль/л	1,96 $\pm$ 1,04	1,44 $\pm$ 0,88	0,03
ЛП (а), мг/дл	38,58 $\pm$ 36,27	23,44 $\pm$ 25,09	0,002
Воспалительные маркеры			
вч-СРБ, мг/л	3,76 $\pm$ 4,02	2,26 $\pm$ 1,89	0,019
Фибриноген, мг/дл	365,72 $\pm$ 107,08	321,39 $\pm$ 63,13	0,36
D-димер, мкг/мл	0,51 $\pm$ 0,70	0,29 $\pm$ 0,26	0,015
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,01 $\pm$ 5,23	11,42 $\pm$ 4,65	0,24

Примечание: M $\pm$ SD – среднее $\pm$ среднеквадратическое отклонение.

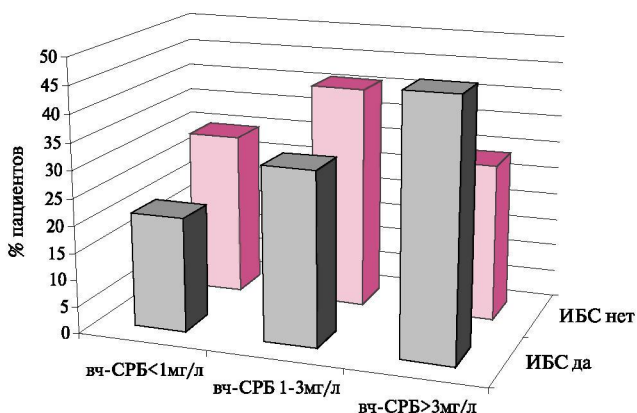


Рис. 1 Распределение пациентов в зависимости от уровня вч-СРБ.

ным анамнезом ИБС и обнаружено, что среднее значение ЛП (а) составляет $26,24 \pm 2,37$ мг/дл у пациентов без наследственной отягощенности и $35,44 \pm 2,99$ мг/дл ($p < 0,04$) у пациентов с наследственной отягощенностью. У 81 % пациентов без семейного анамнеза ИБС содержание ЛП (а) было в норме (< 40 мг/дл), тогда как только у 60 % пациентов с семейным анамнезом уровень ЛП (а) находился в пределах нормальных значений. ЛП (а) — это ЛНП, в котором молекула апоВ связана дисульфидным мостиком с гидрофильным, гликозилированным протеином — апо (а). По структуре апо(а) — на 75 % гомологичен плазминогену [5]. Апо (а) может участвовать в образовании плазмينا, чем объясняют его тромбогенность. ЛП (а) обнаружен в АБ артерий и артериовенозных шунтов. Многие исследования случай-контроль подтвердили корреляцию уровня ЛП (а) с ИБС [6]. В настоящем исследовании подтверждена ассоциация ЛП (а) с ИБС, более значимая у пациентов с семейным анамнезом ИБС — отношение шансов (ОШ) = 2,61.

Среди воспалительных маркеров вч-СРБ и D-димер были выше у пациентов с ИБС ($p < 0,05$). На рисунке 1 представлено распределение пациентов в зависимости от уровня вч-СРБ в ОГ и ГК. Уровни вч-СРБ < 1 мг/л, от 1 до 3 мг/л; > 3 мг/л соотносят с низким, средним и высоким риском ИБС, соответственно, согласно рекомендациям экспертной панели АНА/CDC [7]. Базовый уровень СРБ, определяемый высокочувствительным методом (вч-СРБ), отражает вялотекущее воспаление в интима сосуда и проспективно определяет риск развития сосудистых осложнений, дополняя прогностическую информацию, которую дают классические ФР. Вч-СРБ имеет наилучшие аналитические характеристики для клинической практики, что подтверждено в исследовании. Уровень D-димера статистически значимо коррелировал с ИБС. Однако при учете влияния других ФР ОШ составило 1,12. Этот факт подтверждается ассоциацией D-димера с дру-

Таблица 3
Прогностическая значимость ФР ИБС, лабораторных и генетических маркеров.

Показатели	χ^2	Вероятн $> \chi^2$	ОШ	95 % ДИ
Возраст	25,50	$< 0,0001$	2,20	2,01–2,39
Курение	20,18	$< 0,0001$	1,87	1,07–2,39
ЛВП	15,17	$< 0,0001$	1,95	1,05–2,55
ЛП (а)	7,39	0,006	2,61	2,54–2,69
вч-СРБ	5,12	0,02	2,23	1,88–2,66
D-димер	4,81	0,03	1,12	1,01–1,92
РАП	7,02	0,008	1,28	1,08–1,99
АпоЕ	3,96	0,05	1,87	1,17–2,34
UCP2	3,84	0,05	1,68	1,30–2,69

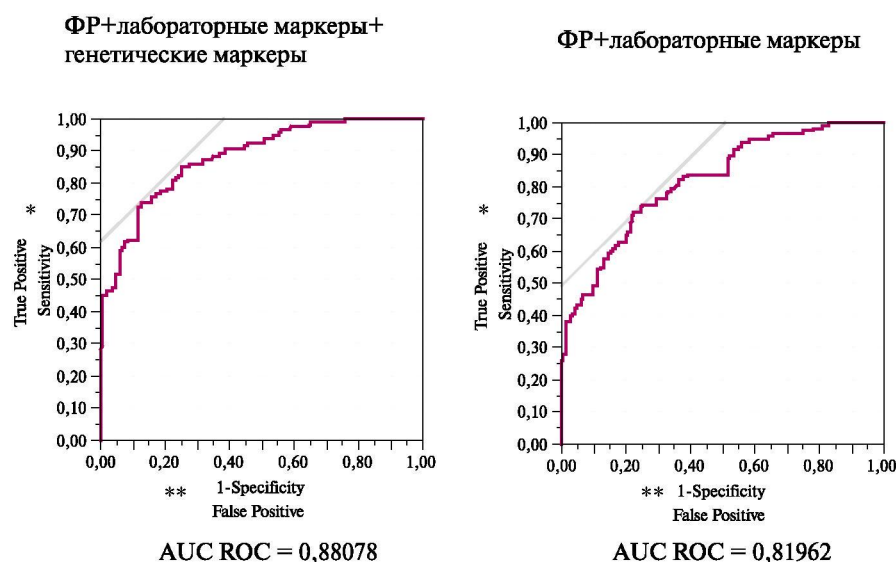
Примечание: ДИ — 95 % доверительный интервал.

гими ФР (курением и 4 G аллелем гена *PAI-1*). Выявлена слабая ассоциация уровня D-димера с 4G аллелем гена *PAI-1* ($r = 0,128$, $p < 0,03$). Содержание фибриногена и гомоцистеина хотя и было несколько выше в ОГ, однако различия недостоверны ($p > 0,05$).

При анализе влияния генотипа на уровень воспалительных маркеров отмечена независимая ассоциация С аллеля гена *GPIIIa* (196T>C) с уровнем вч-СРБ и фибриногена ($r = 0,22$, $p < 0,001$; $r = 0,14$, $p < 0,02$), соответственно. *GPIIIa* — это ген, который кодирует рецептор клеточной мембраны тромбоцитов, входящий в состав рецепторного комплекса GPIIb/IIIa. Рецепторы клеточной мембраны тромбоцитов способны связываться со многими биологическими активными веществами: фибриногеном, многочисленными медиаторами воспаления [8]. Этим, возможно, объясняется ассоциация фибриногена и вч-СРБ с полиморфизмом гена *GPIIIa*.

Отсутствовала корреляция между уровнем фибриногена и наличием полиморфизма гена *FGB* (455G>A), а также ассоциации А аллеля с ИБС, что в целом сопоставимо с результатами других исследований [9].

Было проанализировано влияние уровня фолиевой кислоты и витамина В12 в сыворотке на содержание гомоцистеина; определена слабая корреляция ($r = -0,23$, $p < 0,05$) между уровнем гомоцистеина и содержанием фолиевой кислоты. Отмечена ассоциация между генотипом *MTHFR* (677C>T) и содержанием гомоцистеина в сыворотке ($r = 0,154$, $p < 0,009$). При сопоставлении генотипа с уровнем гомоцистеина статистически значимая ассоциация имела место у пациентов с гомозиготным полиморфизмом гена *MTHFR* (677TT) ($p = 0,009$). Гетерозиготный полиморфизм гена *MTHFR* (677CT) не ассоциировался с уровнем гомоцистеина ($p = 0,43$). Выявлена независимая ассоциация уровня гомоцистеина с G аллелем гена *UCP2* (G866A) $r = 0,134$, $p < 0,02$ и полиморфным аллелем гена *PON1*(Gln192Arg) $r = 0,128$, $p < 0,03$.



Примечание: *Sensitivity – чувствительность; True positive – истинно положительный; **1-Specificity – 1-специфичность; False positive – ложно положительный.

Рис. 2 Характеристические кривые при различных моделях риска.

Прогностическая значимость исследованных маркеров

При анализе результатов генетического обследования полиморфизмы 4 генов (*ApoE*, *PAI-1*, *GPIIIa*, *UCP2*) статистически значимо ассоциировались с риском развития ИБС с поправкой на традиционные ФР ($p < 0,05$). В таблице 3 представлены результаты анализа прогностической значимости ФР, лабораторных и генетических маркеров, выполненного методом логистической регрессии. В исследуемой группе среди традиционных ФР только возраст и курение были независимыми предикторами ИБС. Возможно, это связано с большой частотой распространения АГ и СД 2 типа в ГК (таблица 2). Среди показателей липидного обмена наиболее эффективными прогностическими маркерами ИБС, по данным этого исследования, оказались ХС ЛВП и ЛП (а).

Среди дополнительных маркеров вч-СРБ и D-димер были независимыми предикторами ИБС у обследованных пациентов. Добавление вч-СРБ, ЛП (а) и D-димера к традиционным ФР значительно улучшает прогностические возможности скрининга в отличие от фибриногена и гомоцистеина. Вч-СРБ в этом исследовании оказался более сильным предиктором риска ИБС, чем ХС ЛНП. Для количественной оценки диагностической ценности исследований рассчитывалась площадь под характеристической кривой (AUC ROC). AUC ROC для вч-СРБ составила 62 %, для ХС ЛНП – 54 % ($p < 0,05$). Площадь под характеристической кривой (AUC ROC) для модели, включающей традиционные ФР и дополнительные лабораторные маркеры, составила 82 %. Добавление генетических маркеров к опи-

санной модели привело к возрастанию AUC ROC до 88 %, что улучшило прогностическую значимость скрининга. Индекс “z” составил 2,01 ($\geq 1,96$), что свидетельствует о достоверном улучшении качества комбинированной модели по сравнению с исследованием показателей раздельно ($p < 0,05$). Полученные характеристические кривые представлены на рисунке 2.

Обсуждение

Около половины ИМ случаются у пациентов с нормальным уровнем ОХС, и ~ 20 % пациентов с коронарными событиями не имеют традиционных ФР ИБС [10,11]. Ограниченная способность отдельных ФР привели к созданию систем интегральной оценки прогностического риска – шкалы Framingham (Фремингемское исследование), PROCAM (PROspective Cardiovascular Münster Study), SCORE (Systematic coronary risk evaluation for disease control). Методы, используемые в Фремингемском исследовании, высокочувствительны, но имеют низкую специфичность [12]. Таким образом, прогностическая эффективность общепринятых алгоритмов для оценки ФР ИБС недостаточна [10].

Главная цель скрининга ИБС – выявление пациентов с высоким риском для проведения профилактики заболевания. Два различных, но взаимодополняющих подхода используются для профилактики ИБС [11]. Популяционная стратегия направлена на перераспределение ФР в популяции в целом на более низкий уровень. Стратегия, которая подразумевает оценку уровня риска и применение лечебных мероприятий у конкретных пациентов с уровнем риска выше порогового, называется стратегией “высо-

кого риска". Алгоритмы с использованием традиционных ФР хорошо выявляют пациентов высокого (>20 % по шкале Фремингем) и низкого риска (<10 %) и недооценивают его в группе среднего риска (10–20 %) [13,14]. Поэтому исследование дополнительных маркеров (сывороточных воспалительных) и проведение генетического обследования целесообразны именно у этой группы пациентов.

Генетическая эпидемиология подразумевает большие популяционные исследования. Количество обследованных больных не позволяет делать глобальные выводы. Однако важным аспектом настоящего исследования является сопоставление генотипа с фенотипическими лабораторными маркерами, а также сравнительная и комбинированная оценка множественных биомаркеров для прогнозирования ИБС. Качество полученной комбинированной модели с использованием различных биомаркеров можно расценить как очень хорошее в соответствии с экспертной шкалой для значений AUC ROC, что подтверждено статистическими методами [5]. Наряду с улучшением стратификации риска, исследование дополнительных биомаркеров (воспалительных, генетических) позволяет персонализировать профилактические вмешательства.

Сегодня отсутствуют доказательства, что снижение уровня воспалительных маркеров уменьшит риск коронарных событий. Исследования по этому вопросу только начались. Однако многие вмешательства, уменьшающие сердечно-сосудистый риск, приводят к снижению уровня этих маркеров. Например, потеря веса, диета, физические упражнения, отказ от курения снижают воспалительные маркеры и коронарный риск.

Обнаруженные в исследовании ассоциации между ИБС и воспалительными маркерами не являются подтверждением причинно-следственных взаимоотношений. Они могут отражать активацию метаболического пути, принимающего участие в патогенезе заболевания, а могут быть следствием воздействия других ФР.

Исследование генетических полиморфизмов важно не только в качестве диагностических маркеров, но и для понимания патогенеза заболевания. В современных генетических исследованиях широко используется концепция "Менделевской рандомизации" [15]. В ее основе лежат следующие принципы:

- ФР (модифицируемый изменяемый фенотип) связаны с конкретным генотипом
- II закон Менделя (закон расщепления признаков): наследственные факторы не смешиваются, а сохраняются в неизменном виде, т. е. генотип не зависит от ФР.

- Генотип определяется до рождения, поэтому не может быть следствием воздействия ФР.
- Если фенотип является причиной заболевания, то генотип должен ассоциироваться с заболеванием.

Это означает, что подтверждение ассоциации полиморфизма с исходом заболевания свидетельствует о том, что белок, кодируемый этим геном, может являться причинным фактором заболевания. В исследовании были сопоставлены полиморфизмы генов *FGB* (455G>A) и *MTHFR* (677C>T) с уровнем фибриногена и гомоцистеина в сыворотке. Не обнаружена ассоциация между содержанием фибриногена и наличием полиморфизма, а также ассоциация А аллеля гена *FGB* с ИБС, что в целом сопоставимо с результатами других исследований [9]. Этот ген кодирует аминокислотную последовательность β-цепи фибриногена (три цепи фибриногена кодируются тремя различными генами). Кроме того, был исследован только один полиморфизм *FGB*. Обнаружена слабая ассоциация уровня гомоцистеина в сыворотке с генотипом *MTHFR* (677C>T). Это не единственный ген, который принимает участие в метаболизме гомоцистеина (известно ~ 30 генов) [16]. Гипергомоцистеинемия может нивелироваться высоким содержанием фолиевой кислоты в сыворотке, что нашло отражение в исследовании. Не было получено подтверждения ассоциации полиморфизма гена *MTHFR* (677C>T) с ИБС. По данным мета-анализа, ОШ развития ИБС у носителей Т аллеля составляет в среднем 1,14 (1,01–1,28) [17], и чаще ассоциацию ИБС с этим полиморфизмом обнаруживают в азиатской популяции, что объясняется дефицитом фолиевой кислоты в пище в этом регионе [18]. Вполне логична ассоциация показателей липидного профиля с полиморфизмом гена *ApoE*, выявленная в настоящей работе.

Выводы

Комбинация результатов исследования сывороточных воспалительных маркеров с результатами генетического тестирования и традиционными ФР значительно повышает прогностическую значимость оценки коронарного риска.

Исследование дополнительных биомаркеров позволяет персонализировать профилактические вмешательства.

Сопоставление результатов генетических исследований с фенотипическими проявлениями атеросклероза – ФР, воспалительными маркерами, расширяет представления о патогенезе ИБС, что является необходимым условием внедрения новых профилактических стратегий.

Литература

1. Grundy SM, Cleeman JJ, Bairey Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–39.
2. Beaglehole R, Magnus P. The search for new risk factors for coronary heart disease: occupational therapy for epidemiologists? *International J Epidemiology* 2002; 31: 1117–22.
3. Lowe GD. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1618–27.
4. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148: 839–43.
5. Seman LJ, DeLuca C, Jenner JL. Lipoprotein (a)-cholesterol and Coronary Heart Disease in the Framingham Heart Study. *Clinical chemistry* 1999; 45(7): 1039–46.
6. Morrow DA. Cardiovascular biomarkers. Humana Press Inc. 2006; 620.
7. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
8. Marin-Garcia J. Postgenomic cardiology. Elsevier 2007.
9. Smith GD, Harbord R, Milton J, et al. Does elevated plasma fibrinogen increase the risk of coronary heart disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2228–33.
10. Foody JM. Preventive cardiology, second edition. Humana press 2006: 346 p.
11. De Lemos JA. Biomarkers in Heart Disease 2007; 238 p.
12. Hag IU, Ramsay LE, Jackson PR, et al. Prediction of coronary risk for primary prevention of coronary heart disease: a comparison of methods. *QJ Med* 1999; 92: 379–85.
13. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–47.
14. Assman G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310–5.
15. Didelez V, Sheehan N. Mendelian Randomisation for causal inference. UCL, Oslo, 2006 p.36.
16. Raizada MK, Paton JF, Kasparov S, et al. Cardiovascular genomics. Humana press 2005: 362 p.
17. Casas JP, Cooper J, Miller GJ, et al. Investigating the genetic determinants of cardiovascular disease using candidate genes and meta-analysis of association studies. *Ann Hum Genet* 2006; 70: 145–69.
18. Lewis SJ, Ebrahim S, Smith GD. Meta-analysis of MTHFR 677C>T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *BMJ* doi:10.1136/bmj.38611.658947.55.

Поступила 27/11–2008