

Ду Цзинь

**Обеспеченность витамином D
и варианты *TaqI*, *BsmI* и *ApaI* гена рецептора витамина D
у больных ишемической болезнью сердца различного возраста**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена на кафедре терапии факультетской с курсом кардиологии и эндокринологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга. В ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Беркович Ольга Александровна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Болдueva Светлана Афанасьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра и клиника факультетской терапии, заведующая кафедрой.

Тыренко Вадим Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра и клиника факультетской терапии, начальник.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

Защита состоится « ____ » _____ 2023 г. в ____ часов, на заседании совета по защите диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.050.04 базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, тел. 8(812)3387104, e-mail: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <http://lspb-gmu.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
доктор медицинских наук

Беляева Ольга Дмитриевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) лидирует в структуре заболеваемости и смертности в мире и в Российской Федерации (Здравоохранение в России, 2021). Инфаркт миокарда (ИМ) является наиболее грозной и зачастую летальной формой ИБС и может проявляться внезапной сердечной смертью. Несмотря на то, что ИМ в основном встречается у пациентов старше 45 лет, в последние годы его частота в молодом возрасте растет (Wu W. Y. et al., 2020; Wojciech Z. et al., 2021). Течение ИБС у больных молодого возраста имеет особенности. Первым проявлением ИБС часто становится острый коронарный синдром (Pillay A.K. et al., 2018). A. Gopalakrishnan et al. (2020) установили, что среди больных ИБС молодого возраста преобладали мужчины, большая часть пациентов курила, и у 88,3% больных выявлена дислипидемия (Gopalakrishnan A. et al., 2020). Считается, что в целом у молодых больных ИБС прогноз лучше, чем у пожилых. Установлено, что у молодых пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования, смертность низкая, хорошая долгосрочная выживаемость и низкие показатели повторной реваскуляризации (Saraiva J. et al., 2017). Вместе с тем, в ряде исследований установлено, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной неблагоприятных исходов ИБС у молодых людей, в отличие от снижения количества неблагоприятных исходов в других возрастных группах (Gulati R. et al., 2020; Krittanawon C. et al., 2020).

В последние годы получены данные, свидетельствующие о том, что дефицит витамина D может быть связан с повышенным риском ССЗ (Сытая Ю.С., 2022; Izzo M. et al., 2021). Установлено, что витамин D снижает риск ССЗ несколькими путями, включая иммуномодуляцию, торможение пролиферации гладкой мускулатуры сосудов, регуляцию метаболизма глюкозы и липидов, артериального давления (Latic N. et al., 2020). Уровень витамина D в крови находится под определенным генетическим контролем. Ген рецептора витамина D (*VDR*) обеспечивает связь рецептора витамина D, находящегося в ядре клеток органов мишеней, с кальцитриолом. Образующийся гормон-рецепторный комплекс активирует другие гены, контролируемые витамином D, влияя, таким образом, на метаболизм кальция и фосфора. Одной из возможных

причин изменения функции белка VDR могут быть различные варианты гена *VDR* (Uitterlinden A.G. et al., 2004).

Результаты исследований ассоциации различных вариантов гена *VDR* с риском и тяжестью ИБС противоречивы (Fronczek M. et al., 2021; Liu B. et al., 2022). Исследования показали, что частоты аллелей *TaqI*, *ApaI* и *BsmI* вариантов гена *VDR* варьируют в различных этнических группах (Tabaei S. et al., 2021), что обуславливает необходимость проведения популяционных исследований.

В связи с этим, представляется актуальным изучение особенностей клинического течения ИБС у больных различного возраста, имеющих разную обеспеченность витамином D и различные генотипы *ApaI*, *BsmI*, *TaqI* вариантов гена рецептора витамина D.

Степень разработанности темы исследования

Согласно данным системы поиска источников литературы Pubmed опубликовано 38 316 полнотекстовых статей и резюме, посвященных исследованию роли дефицита 25(OH)D в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, из них 11 201 опубликованы в 2018-2023 гг. Изучению *ApaI*, *BsmI*, *TaqI* вариантов гена *VDR* у больных ишемической болезнью сердца посвящено 48 полнотекстовых статей и резюме, из них 14 опубликованы в 2018-2023 гг.

В настоящее время существуют противоречивые данные о патогенетической роли дефицита 25(OH)D и изучаемых вариантов гена *VDR* в развитии сердечно-сосудистой патологии и ее осложнений у больных различного возраста, что требует проведения дальнейших исследований.

Цель исследования

Определить обеспеченность витамином D и особенности клинического течения ишемической болезни сердца у больных различного возраста, имеющих разные генотипы *ApaI*, *BsmI*, *TaqI* вариантов гена рецептора витамина D.

Задачи исследования

1. Установить встречаемость и особенности течения ишемической болезни сердца у людей молодого возраста.
2. Определить обеспеченность витамином D больных ишемической болезнью сердца различного возраста и в группах сравнения, сопоставимого возраста, без ишемической болезни сердца.
3. Изучить распределение *AA*, *Aa*, *aa*, *BB*, *Bb*, *bb* и *TT*, *Tt*, *tt* генотипов гена рецептора витамина D (*ApaI*, *BsmI*, *TaqI* варианты) у больных

ишемической болезнью сердца различного возраста и в группах сравнения, сопоставимого возраста, без ишемической болезни сердца.

4. Выявить особенности клинического течения ишемической болезни сердца у больных различного возраста, имеющих *AA, Aa, aa, BB, Bb, bb* и *TT, Tt, tt* генотипы гена рецептора витамина D (*ApaI, BsmI, TaqI* варианты).

5. Сопоставить тяжесть поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца, имеющих *AA, Aa, aa, BB, Bb, bb* и *TT, Tt, tt* генотипы гена рецептора витамина D (*ApaI, BsmI, TaqI* варианты) и разную обеспеченность витамином D.

6. На основании проспективного наблюдения установить молекулярно-генетические предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у больных различного возраста.

Научная новизна исследования

Установлены особенности течения ИБС у людей различного возраста: для больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше характерна большая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, начало ишемической болезни сердца в возрасте 45 лет и младше ассоциируется с повышением риска дебюта заболевания в форме инфаркта миокарда. Одно- и двух-сосудистое поражение коронарных артерий более характерно для больных с дебютом заболевания в 45 лет и младше, чем для больных с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше.

Впервые установлено распределение генотипов и встречаемость аллелей *ApaI* (rs7975232) и *BsmI* (rs1544410) вариантов гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца с дебютом заболевания в различном возрасте – жителей Санкт-Петербурга.

Установлено, что наличие генотипов *aa* (вариант *ApaI* (rs7975232)) и *bb* (вариант *BsmI* (rs1544410)) гена рецептора витамина D ассоциируется с увеличением риска ишемической болезни сердца, особенно у людей молодого возраста. У больных ишемической болезнью сердца наличие *aa* генотипа и *a* аллеля (вариант *ApaI* (rs7975232)) гена рецептора витамина D ассоциируется с повышением риска инфаркта миокарда.

Выявлено, что наиболее низкие значения 25(ОН)D сыворотки крови характерны для больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше и для больных, перенесших несколько инфарктов миокарда. Выраженный дефицит

25(ОН)D ассоциируется с повышением риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и многососудистого поражения коронарных артерий.

Доказано, что наличие *AA* (вариант *Apal* (rs7975232)) и *BB* генотипов (вариант *BsmI* (rs1544410)) гена рецептора витамина D ассоциируется со снижением риска многососудистого поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца.

Впервые установлено пороговое значение уровня 25(ОН)D – $\leq 19,4$ нг/мл, при котором у больных ишемической болезнью сердца в 4,5 раза возрастает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании установлено, что доля больных с дебютом ИБС в молодом возрасте составляет 12,1%. Общеизвестные факторы риска ИБС и ИМ становятся все более распространенными среди лиц молодого возраста. Риск ИБС определяется не только конкретными факторами риска (курение, возраст, артериальная гипертензия), но и числом факторов риска. Установлено, что при наличии четырех и более факторов риска, риск ИБС в 2,7 раза больше, чем при наличии меньшего количества факторов риска.

Выявлены особенности течения ИБС у пациентов различного возраста. Для больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше характерна большая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Риск неблагоприятного течения ИБС у больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше в 2,21 раза выше, чем у больных с дебютом ИБС в более старшем возрасте. Начало ишемической болезни сердца в возрасте 45 лет и младше ассоциируется с повышением риска дебюта заболевания в форме инфаркта миокарда. Одно- и двух-сосудистое поражение коронарных артерий более характерно для больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем для больных с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше, для пациентов, имеющих 3 и менее фактора риска.

Установлено, что для больных ишемической болезнью сердца характерно низкое содержание 25(ОН)D сыворотки крови, наиболее низкие значения этого показателя выявлены у больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, и у больных, перенесших несколько инфарктов миокарда. Выраженный дефицит 25(ОН)D ассоциируется с повышением риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и многососудистого

поражения коронарных артерий, и также является фактором, ухудшающим прогноз заболевания. Определено пороговое значение уровня 25(OH)D в сыворотке крови, при котором значительно увеличивается риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При уровне 25(OH)D $\leq 19,4$ нг/мл риск достижения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий увеличивается в 4,5 раза.

Выявлены генетические факторы, увеличивающие риск ишемической болезни сердца. Наличие генотипов *aa* (вариант *ApaI* (rs7975232)) и *bb* (вариант *BsmI* (rs1544410)) гена рецептора витамина D ассоциируется с увеличением риска ишемической болезни сердца, прежде всего у людей молодого возраста. У больных ишемической болезнью сердца наличие *aa* генотипа и *a* аллеля гена рецептора витамина D ассоциируется с увеличением риска дефицита 25(OH)D и с повышением риска инфаркта миокарда.

Методология и методы исследования

Использованная в работе методология базируется на современных отечественных и зарубежных подходах к обследованию и лечению пациентов с ишемической болезнью сердца. Методология исследования включала в себя изучение литературы, построение научной гипотезы, постановку цели и задач работы, разработку дизайна и протокола исследования; сбор, обработку и обобщение материала, формулировку выводов, практических рекомендаций. В работе использовались клинические и молекулярно-генетические методы исследования пациентов с ишемической болезнью сердца. Комплекс использованных методов исследования соответствует современному уровню обследования больных в кардиологии. Методы статистической обработки данных, примененные в работе, отвечают поставленной цели и задачам.

Положения, выносимые на защиту

1. Для больных ишемической болезнью сердца, особенно с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, перенесших несколько инфарктов миокарда, характерна низкая обеспеченность 25(OH)D. Выраженный дефицит 25(OH)D ассоциируется с повышением риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и многососудистого поражения коронарных артерий.

2. Факторами, ухудшающими прогноз ишемической болезни сердца, являются: курение, неполная реваскуляризация, многососудистое поражение коронарного русла, дебют ИБС в молодом возрасте, низкий уровень 25(OH)D сыворотки крови. При уровне 25(OH)D $\leq 19,4$ нг/мл риск развития

неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца увеличивается в 4,5 раза.

3. Наличие генотипов *aa* (вариант *ApaI* (rs7975232)) и *bb* (вариант *BsmI* (rs1544410)) гена рецептора витамина D ассоциируется с повышением риска дефицита 25(OH)D и ишемической болезни сердца, прежде всего у людей молодого возраста. Наличие *AA* генотипа (вариант *ApaI* (rs7975232)) и *BB* генотипа (вариант *BsmI* (rs1544410)) гена рецептора витамина D ассоциируется со снижением риска многососудистого поражения коронарных артерий.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность и обоснованность результатов исследования определяются достаточным и репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов. Использовались современные методы лабораторных исследований, сертифицированные реактивы и оборудование. Значимость результатов исследования подтверждена адекватными методами статистической обработки данных. Методы математической обработки полученных результатов соответствуют поставленным задачам.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на международных и национальных конгрессах и конференциях: LXXXIII ежегодная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2022» (Санкт-Петербург, 19.04.2022 г.); IX Научно-практическая международная конференция: «Современные биотехнологии для науки и практики» (Санкт-Петербург, 28.04.2022 г.); Всероссийская конференция с международным участием «Алмазовский молодежный медицинский форум 2022» (Санкт-Петербург, 20.05.2022 г.); 90th Congress EAS 2022 (Милан, Италия, 22.05.2022 г.); V Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной», Всероссийская конференция молодых терапевтов (Санкт-Петербург, 27.05.2022 г.); Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2022» (Москва, 08.06.2022 г.); Образовательный форум «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 23.06.2022 г.); VI Российский конгресс с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» (Санкт-Петербург, 17.07.2022 г.); Российский национальный конгресс кардиологов 2022 года (Казань, 01.10.2022 г.); IX Международный

Молодежный Медицинский Конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения – 2022» (Санкт-Петербург, 07.12.2022 г.).

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 4 работы в журналах, входящих «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук», утвержденный Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены и используются в работе кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, отделения № 1 Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор принимала участие во всех этапах исследования. Самостоятельно проведен анализ зарубежной и отечественной литературы, сформирована база данных, проведен анализ клинических, лабораторных, инструментальных данных и результатов молекулярно-генетических исследований пациентов, включенных в исследование. Молекулярно-генетическая часть исследования выполнена совместно с сотрудниками отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (руководитель отдела д.б.н. Пчелина Софья Николаевна). Автором выполнены статистический анализ, научное обоснование, обобщение полученных результатов, представленных во всех разделах диссертационной работы.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Работа содержит 54 таблицы и 20 рисунков. Указатель литературы включает 223 источника, в том числе 205 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика обследованных больных и методы исследования

Работа выполнена на клинической базе кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии и эндокринологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Молекулярно-генетические и биохимические исследования проводились на базе лаборатории клинической иммунологии и молекулярной диагностики, клинической биохимии, отделения лабораторной диагностики и лаборатории медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

В исследование включено 410 больных ИБС (средний возраст – $61,43 \pm 10,05$ лет). Группу сравнения составили 320 обследованных человек без ИБС сопоставимого возраста (средний возраст – $60,72 \pm 9,34$ лет, $p=0,09$). Все участники исследования подписали информированное согласие на участие в данном исследовании. Критериями не включения в исследование являлись наличие у больных СН IV ФК, неконтролируемой артериальной гипертензии, онкологических и онкогематологических заболеваний, воспалительных заболеваний в фазе обострения, вирусного гепатита, заболеваний щитовидной железы, клинически значимой патологии печени и почек, тяжелых хронических осложнений сахарного диабета (СД), сопутствующих заболеваний в фазе декомпенсации, отрицательно влияющих на прогноз.

У больных ИБС чаще, чем группе сравнения, выявлялись такие факторы риска ИБС, как гипертоническая болезнь и курение. По остальным оцениваемым показателям группы были сопоставимы (таблица 1). Вместе с тем, среди больных ИБС было значительно больше людей, имеющих 4 более факторов риска, чем в группе сравнения, а в группе сравнения было значительно больше людей с 2 факторами риска (29,1% и 13,4%, соответственно; $p=0,001$). Установлено, что при наличии 4 и более факторов риска, риск ИБС в 2,7 раза выше, чем при наличии 3 и менее факторов риска ($OR=2,78$; 95% ДИ: $2,04 \div 3,79$, $p<0,001$).

Осуществлено проспективное наблюдение за 227 больными ИБС, 183 мужчинами и 44 женщинами (средний возраст – $61,90 \pm 8,26$ лет) в течение $4,23 \pm 2,19$ лет.

Таблица 1 – Основные анамнестические, антропометрические и биохимические показатели больных ишемической болезнью сердца и группы сравнения

Показатель	Больные ИБС (n=410)	Группа сравнения без ИБС (n=320)	p
Возраст (лет)	61,43±10,05	60,72±9,34	0,09
Пол (м/ж)	349/61	237/83	0,08
Гипертоническая болезнь	387 (94,4%)	197 (61,6%)	0,001
Курение	271 (66,1%)	188 (58,8%)	0,04
Семейный анамнез ИБС	49 (12,0%)	32 (10,0%)	0,41
Сахарный диабет 2 типа	74 (18,0%)	57 (17,8%)	0,94
Ожирение/ Избыточная масса тела	279 (68,0%)	224 (70,0%)	0,57
ОХС, ммоль/л	5,03±1,31	4,84±1,03	0,91
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,95±1,23	2,71±0,86	0,87
ТГ, ммоль/л	1,82±0,86	1,33±0,66	0,45
ХС ЛПВП	1,18±0,38	1,88±1,20	0,56
Уровень глюкозы плазмы крови (ммоль/л)	6,06±0,32	5,45±0,27	0,15

В ходе проспективного наблюдения произведена оценка комбинированной конечной точки (ККТ). Под ККТ понимали: возобновление стенокардии после реваскуляризации миокарда, прогрессирование сердечной недостаточности, развитие жизнеугрожающих аритмий, инсульта или транзиторной ишемической атаки, ИМ, летального исхода. У 126 (55,5%) больных ИБС, вошедших в проспективное исследование, зафиксирована ККТ.

Лабораторные методы исследования

Измерение ОХС, ХС ЛПВП и ТГ сыворотки крови производилось на анализаторе AU-680 (Beckman Coulter) с применением реактивов АО «Витал Девелопмент Корпорейшн» при помощи энзиматического колориметрического метода, единицы измерения ммоль/л. Содержание ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП определялось расчетным методом.

Исследование содержания глюкозы в венозной крови утром натощак проводилось глюкозооксидазным методом на приборе SynchronCX9ALX (Beckman, США), единицы измерения – ммоль/л.

Определение содержания 25(ОН)D в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора Immuno Chem-2100 (Immunodiagnostic Systems Ltd, Великобритания).

Молекулярно-генетическое обследование проведено с использованием следующих методов: выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты из лейкоцитов венозной крови на колонках «К-СОРБ-100» фирмы «Синтол», проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) на приборе «i-Cycler BioRad» с последующим рестрикционным анализом. ПЦР проводили в объеме 15 мкл с использованием мастер-микса PCR Master Mix (2X) (Thermo Fisher Scientific, K0171) и специфических праймеров в концентрации 0.2 μ M. Примеры рестрикционного анализа *TaqI*, *ApaI*, *BsmI* вариантов гена рецептора витамина D представлены на рисунке 1.

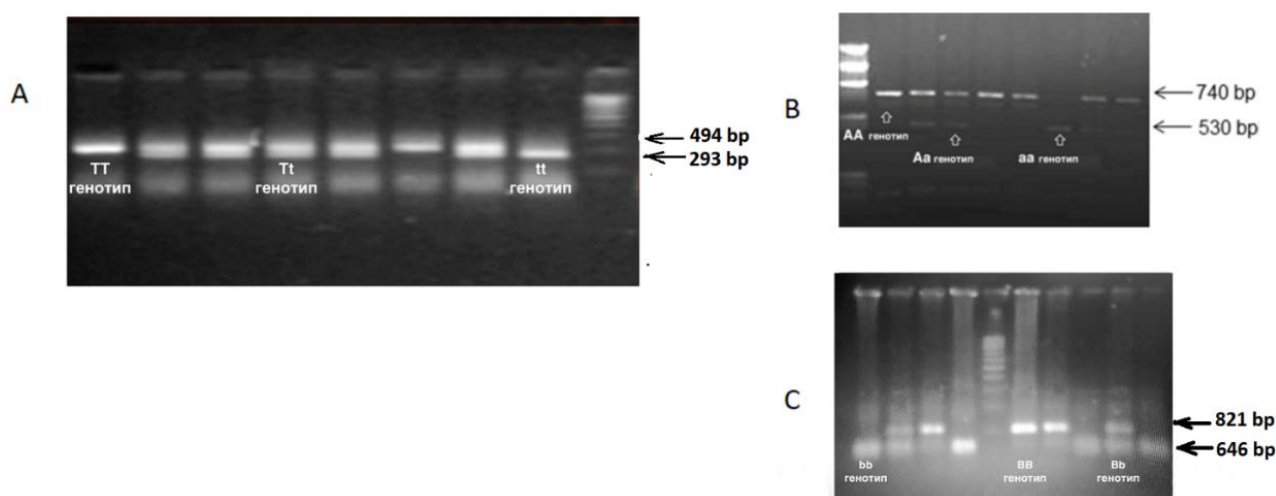


Рисунок 1 – Пример распределения генотипов *TaqI* (A), *BsmI* (B) и *ApaI* (C) вариантов гена рецептора витамина D

Оценивались данные коронарографии, которая производилась больным ИБС на ангиографических установках Allura Xper FD20 (Phillips) или Innova 3100 (General Electrics).

Методы статистической обработки полученных результатов

Статистический анализ полученных клинических данных выполняли средствами системы STATISTICA for Windows 10.0 (StatSoft Inc.) и SPSS 11.5 for Windows (SPSS Inc.). Сравнение количественных параметров в анализируемых группах пациентов осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA. Частоты качественных показателей оценивали с помощью непараметрических методов χ^2 , критерия Пирсона, критерия Фишера. Прогностическую значимость для факторов, ухудшающих прогноз течения

ИБС, определяли с помощью метода построения «деревьев классификации» (Classification Trees). Отношение рисков (OR) вычисляли по стандартным формулам доказательной медицины.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты были разделены на три группы, с учетом возраста дебюта ИБС: с началом заболевания в возрасте 45 лет и младше, в возрасте 46-59 лет, а также в возрасте 60 лет и старше. Доля больных с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше составила 12,1%. По встречаемости курения, отягощенной по ИБС наследственности, СД 2 типа, ожирению или избыточной массе тела пациенты с дебютом заболевания в различном возрасте были сопоставимы ($p > 0,05$). ГБ выявлялась реже у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем в группе с дебютом ИБС в возрасте 46-59 лет ($p = 0,02$) и в группе больных с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше ($p = 0,01$). Значения ИМТ выше у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем в группе с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше ($29,85 \pm 0,74$ кг/м² и $26,93 \pm 0,45$ кг/м², соответственно, $p = 0,001$), и в группе с дебютом ИБС в возрасте 46–59 лет, чем в группе с дебютом ИБС в возрасте 60 лет и старше ($28,59 \pm 0,56$ кг/м² и $26,93 \pm 0,45$ кг/м², соответственно; $p = 0,02$).

Дебют ИБС в возрасте 45 лет и младше встречался у 88,0% мужчин и 12,0% женщин, в возрасте 46-59 лет – у 81,1% мужчин и 18,9% женщин, в возрасте 60 лет и старше – у 72,9% мужчин и 27,1% женщин. Результаты статистического анализа показали, что у мужчин до 60 лет риск развития ИБС выше, чем у женщин сопоставимого возраста (OR=1,75; 95% ДИ: 1,09÷2,81, $p = 0,02$). У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше чаще выявлялся перенесенный ИМ, чем в группе с дебютом ИБС в возрасте старше 45 лет ($p = 0,001$). Более того, у больных молодого возраста риск ИМ, в 5,54 раза выше, чем у больных более старшего возраста (OR=5,54; 95% ДИ: 1,95÷15,75, $p = 0,001$). У больных ИБС с началом заболевания в возрасте 45 лет и младше ИБС чаще дебютировала в форме ИМ, чем у пациентов с началом заболевания в возрасте старше 45 лет ($p = 0,005$). Риск дебюта ИБС с ИМ, а не со стенокардии был выше у больных с началом заболевания в возрасте 45 лет и младше, чем у пациентов более старшего возраста (OR=2,33; 95% ДИ: 1,28÷4,25, $p = 0,005$).

У 239 (58,3%) больных ИБС отмечалось одно- и двухсосудистое поражение коронарных артерий (у 82,4% мужчин и 17,6% женщин), у 171 (41,7%) обследованных пациентов (у 88,9% мужчин и 11,1% женщин) – многососудистое поражение – 3 и более коронарных сосудов. Количество стенозированных коронарных артерий не различалось у мужчин и женщин с ИБС ($p=0,07$). У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше чаще выявлялось многососудистое поражение коронарных артерий, чем у пациентов с дебютом ИБС в возрасте моложе 60 лет (50,6% и 35,4%, соответственно; $p=0,003$). При этом у больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше риск многососудистого поражения коронарных артерий был выше, чем у пациентов с дебютом ИБС в возрасте младше 60 лет ($OR=1,87$; 95% ДИ: $1,25\div 2,79$, $p=0,002$).

Многососудистое поражение коронарных артерий выявлялось чаще у курящих больных ИБС, чем у некурящих (46,1% и 33,1%, соответственно, $p=0,01$), при этом у курящих больных риск многососудистого поражения был выше, чем у некурящих ($OR=1,73$, 95% ДИ: $1,13\div 2,65$, $p=0,01$). Среди больных, имеющих 4 и более факторов риска было значительно больше больных с многососудистым поражением коронарных артерий, чем среди больных, имеющих 3 и менее факторов риска (62,3% и 37,6%, соответственно; $p=0,005$). Риск многососудистого поражения коронарных артерий у больных, имеющих 4 и более факторов риска, в 1,8 выше, чем у больных ИБС, имеющих меньшее количество факторов риска ($OR=1,79$, 95% ДИ: $1,20\div 2,67$, $p=0,005$).

Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у больных ИБС ниже, чем у пациентов из группы сравнения без ИБС ($15,61\pm 0,52$ нг/мл и $20,82\pm 0,69$ нг/мл, соответственно; $p=0,001$). Выраженный дефицит 25(ОН)D выявлялся чаще у больных ИБС, чем в группе сравнения без ИБС (у 23,3% и у 7,9%, соответственно; $p=0,001$) (рис. 2). При проведении статистического анализа установлено, что наличие выраженного дефицита 25(ОН)D ассоциируется с повышением риска ИБС ($OR=3,54$; 95% ДИ: $1,88\div 6,67$, $p=0,001$), а нормальный уровень 25(ОН)D ассоциируется со снижением риска ИБС ($OR=0,21$; 95% ДИ: $0,09\div 0,48$, $p=0,002$). Нормальный уровень обеспеченности 25(ОН)D чаще отмечен у обследованных из группы сравнения без ИБС, чем у больных ИБС (15,8% и 3,8%), соответственно; $p=0,0002$) (рисунок 2).

Наиболее низкие значения 25(ОН)D сыворотки крови выявлены у больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше и у больных, перенесших несколько инфарктов миокарда ($13,11 \pm 1,53$ нг/мл и $11,58 \pm 1,18$ нг/мл, соответственно).

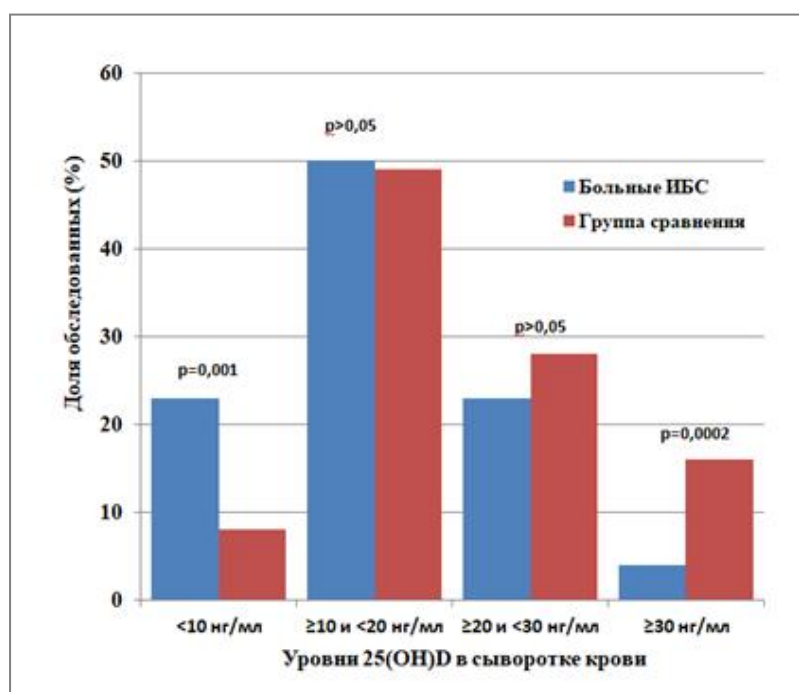


Рисунок 2 – Обеспеченность 25(ОН)D больных ишемической болезнью сердца и обследованных из группы сравнения без ишемической болезни сердца

Выраженный дефицит 25(ОН)D чаще выявлялся у больных ИБС с ИМ в анамнезе, чем у больных ИБС без перенесенного ИМ (28,6% и 16,5%, соответственно; $p=0,02$) и ассоциировался с повышением риска ИМ у больных ИБС ($OR=2,03$; 95% ДИ: $1,02 \div 4,01$, $p=0,02$). Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови больных ИБС с многососудистым поражением коронарного русла был ниже, чем у обследованных пациентов с однососудистым и двухсосудистым поражением ($12,96 \pm 0,59$ нг/мл и $18,11 \pm 0,67$ нг/мл, соответственно; $p=0,001$).

Выраженный дефицит 25(ОН)D чаще выявлялся у больных ИБС с многососудистым поражением коронарного русла, чем с однососудистым и двухсосудистым поражением (39,2% и 8,3%, соответственно; $p=0,001$). У больных с выраженным дефицитом 25(ОН)D вероятность развития многососудистого поражения коронарных артерий в 7 раз выше, чем у пациентов без выраженного дефицита 25(ОН)D ($OR=7,10$; 95% ДИ: $3,22 \div 15,63$, $p=0,001$).

Распределение генотипов и встречаемость аллелей *TaqI* (rs731236) варианта гена *VDR* у больных ИБС и в группе сравнения без ИБС не различались ($p>0,05$). Среди больных ИБС было больше пациентов, имеющих *bb* генотип *BsmI* (rs1544410) варианта гена *VDR*, чем в группе сравнения ($p=0,001$) (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение генотипов и встречаемость аллелей *TaqI* (rs731236), *BsmI* (rs1544410) и *ApaI* (rs7975232) вариантов гена рецептора витамина D у больных ИБС и в группе сравнения без ишемической болезни сердца

Группы обследуемых	Распределение <i>TT</i> , <i>Tt</i> и <i>tt</i> генотипов и встречаемость <i>T</i> и <i>t</i> аллелей гена <i>VDR</i> (<i>TaqI</i> полиморфизм (rs731236))				
	генотипы			аллели	
	<i>TT</i>	<i>Tt</i>	<i>tt</i>	<i>T</i>	<i>t</i>
Больные ИБС(n=410)	140 (34,2%)	187 (45,6%)	83 (20,2%)	0,57	0,43
Группа сравнения (n=320)	107 (33,4%)	157 (49,1%)	56 (17,5%)	0,58	0,42
p	p>0,05			p>0,05	
	Распределение <i>BB</i> , <i>Bb</i> и <i>bb</i> генотипов и встречаемость <i>B</i> и <i>b</i> аллелей гена <i>VDR</i> (<i>BsmI</i> полиморфизм (rs1544410))				
	генотипы			аллели	
	<i>BB</i>	<i>Bb</i>	<i>bb</i>	<i>B</i>	<i>b</i>
Больные ИБС (n=410)	64 (15,6%)	150 (36,6%)	196 (47,8%)	0,34	0,66
Группа сравнения (n=320)	69 (21,6%)	150 (46,9%)	101 (31,5%)	0,45	0,55
p	0,04	0,006	0,001	0,04	
	Распределение <i>AA</i> , <i>Aa</i> и <i>aa</i> генотипов и встречаемость <i>A</i> и <i>a</i> аллелей гена <i>VDR</i> (<i>ApaI</i> полиморфизм (rs7975232))				
	генотипы			аллели	
	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>	<i>A</i>	<i>a</i>
Больные ИБС (n=410)	74 (18,0%)	197 (48,1%)	139 (33,9%)	0,42	0,58
Группа сравнения (n=320)	75 (23,4%)	171 (53,5%)	74 (23,1%)	0,50	0,50
p	>0,05		0,002	0,36	
Примечание – p – доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей гена рецептора витамина D при сравнении групп больных ИБС и обследованных из группы сравнения без клинических признаков ИБС.					

Установлено, что у людей с *bb* генотипом гена *VDR*, риск ИБС в 1,99 раз выше, чем у людей с *BB* и *Bb* генотипами (ОР=1,99; 95% ДИ: 1,46÷2,69, $p=0,001$). *b* аллель чаще выявляется у больных ИБС, чем у обследованных из группы сравнения ($p=0,04$) (таблица 2), при этом у людей с наличием *b* аллеля риск ИБС в 1,47 раз выше, чем у обследованных, имеющих *B* аллель (ОР=1,47; 95% ДИ: 1,01÷2,14, $p=0,046$). *b* аллель *BsmI* (rs1544410) варианта гена *VDR* выявлялся чаще у больных с дебютом ИБС в возрасте 45 лет и младше и в возрасте 46-59 лет, чем у пациентов из группы сравнения без ИБС сопоставимого возраста (встречаемость *b* аллеля – 0,74 и 0,52, соответственно; $p=0,0006$; 0,70 и 0,57, соответственно; $p=0,02$), при этом наличие *b* аллеля гена *VDR* было связано с повышением риска дебюта ИБС в возрасте 45 лет и младше (ОР=2,63; 95% ДИ: 1,45÷4,76, $p=0,002$).

Генотип *aa* *ApaI* (rs7975232) варианта гена *VDR* чаще встречался у больных ИБС, чем в группе сравнения без ИБС (таблица 2). Риск ИБС у носителей генотипа *aa* гена *VDR* выше, чем у носителей других генотипов *ApaI* (rs7975232) варианта гена *VDR* (ОР=1,71; 95% ДИ: 1,24÷2,41, $p=0,002$). У больных ИБС с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше чаще выявлялся *aa* генотип гена *VDR* (*ApaI* вариант), чем у пациентов с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет (у 24 (48,0%) и у 115 (31,9%), соответственно; $p=0,01$). Установлено, что у носителей *aa* генотипа и *a* аллеля гена *VDR* риск развития ИБС в возрасте 45 лет и младше выше, чем у носителей других генотипов и аллеля *A* гена *VDR* (ОР=2,77; 95% ДИ: 1,09÷7,06, $p=0,03$ и ОР=2,04; 95% ДИ: 1,15÷3,62, $p=0,01$, соответственно), но наличие *aa* генотипа и *a* аллеля не связано с увеличением риска ИБС в других возрастных группах.

Уровень 25(ОН)D сыворотки крови у больных ИБС, имеющих *bb* генотип гена *VDR* выше, чем у пациентов, имеющих *BB* и *Bb* генотипы гена *VDR* ($13,54\pm 0,61$ нг/мл, $18,70\pm 1,20$ нг/мл и $17,09\pm 0,83$ нг/мл, соответственно; $p_1=0,0002$ и $p_2=0,0007$). *bb* генотип и *b* аллель гена *VDR* (rs1544410) чаще выявлялись у больных ИБС с дефицитом 25(ОН)D (<20 нг/мл), чем без дефицита 25(ОН)D (≥ 20 нг/мл). Установлено, что у больных ИБС с наличием *bb* генотипа и *b* аллеля (*BsmI* вариант (rs1544410)), *aa* генотипа и *a* аллеля (*ApaI* (rs7975232) вариант) гена *VDR* риск дефицита 25(ОН)D и выраженного дефицита 25(ОН)D выше, чем у носителей других генотипов и аллелей исследуемого гена (рисунок 3).

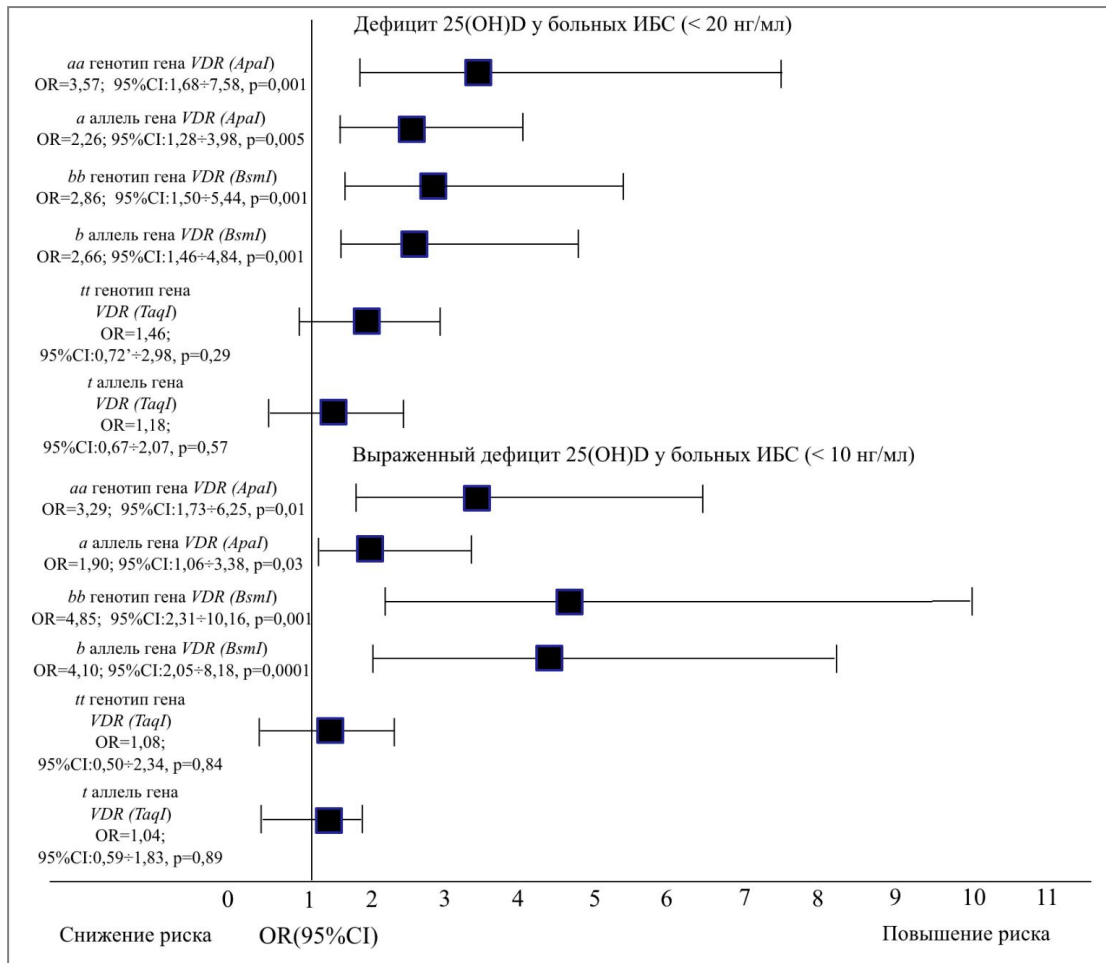


Рисунок 3 – Риск дефицита и выраженного дефицита 25(ОН)D у больных ишемической болезнью сердца, имеющих различные генотипы *TaqI* (rs731236), *BsmI* (rs1544410) и *ApaI* (rs7975232) вариантов гена рецептора витамина D

Распределения *TT*, *Tt*, *tt* генотипов и встречаемость *T*, *t* аллелей гена *VDR* (*TaqI* (rs731236) вариант) не различались у пациентов с различным числом пораженных коронарных артерий ($p > 0,05$). Многососудистое поражение коронарных артерий встречалось чаще у больных ИБС, имеющих *bb* генотип и *b* аллель гена *VDR BsmI* вариант, rs1544410), чем однососудистое поражение ($p = 0,04$ и $p = 0,04$, соответственно).

Многососудистое поражение коронарного русла встречалось реже у больных ИБС, имеющих *AA* генотип *ApaI* варианта гена *VDR*, чем однососудистое поражение (14,0% и 26,3%, соответственно; $p = 0,005$). Носительство *BB* генотипа *BsmI* варианта и *AA* генотипа *ApaI* варианта гена *VDR* ассоциировалось с меньшим риском многососудистого поражения коронарных артерий (рисунок 4).

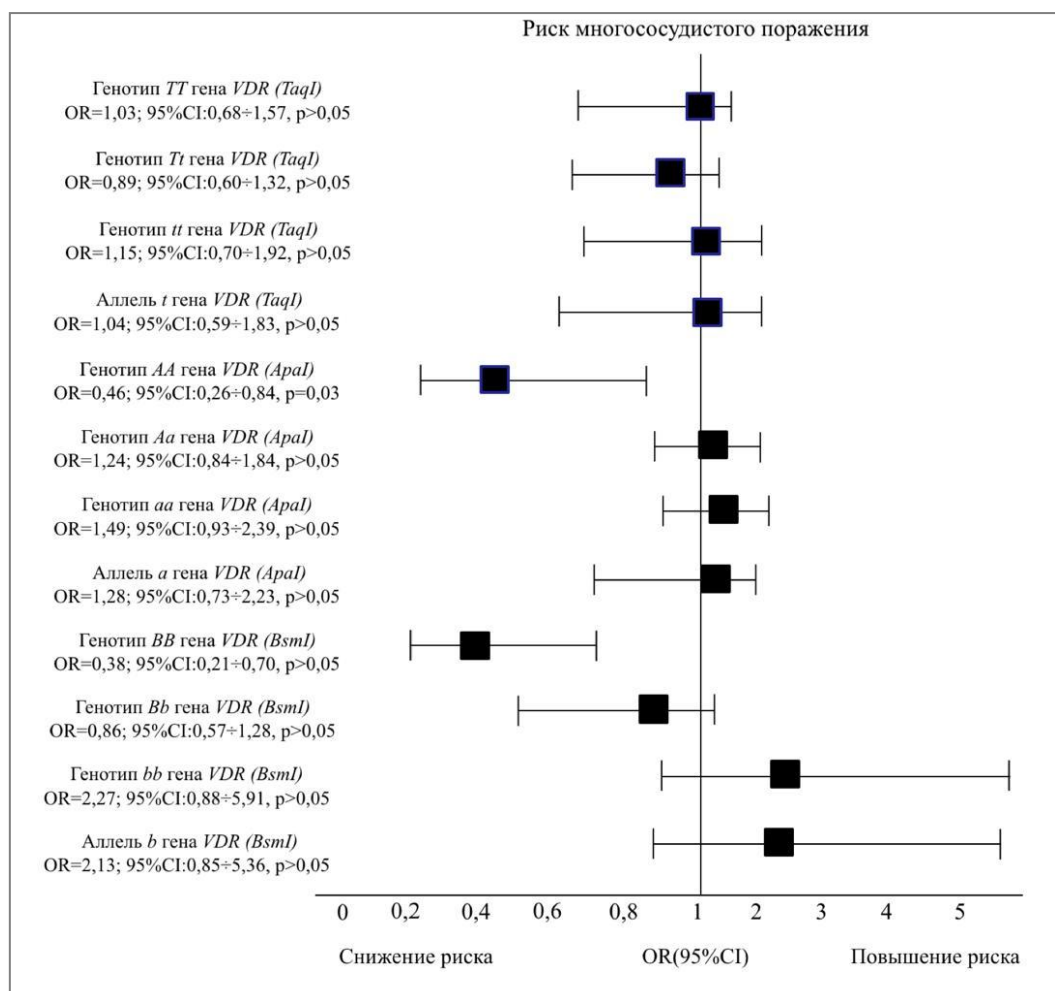


Рисунок 4 – Риск многососудистого поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца, имеющих различные генотипы гена рецептора витамина D (*ApaI*, *BsmI*, *TaqI* варианты)

У 126 (55,5%) больных ИБС, вошедших в проспективное исследование, была зафиксирована комбинированная конечная точка. Пациенты, достигшие ККТ, были старше, чем больные без ККТ ($p=0,04$), и чаще курили ($p=0,03$). Уровень глюкозы сыворотки крови у больных ИБС с ККТ был выше, а содержание 25(ОН)D в сыворотке крови ниже, чем у больных ИБС без ККТ. Дефицит 25(ОН)D с уровнем 25(ОН)D менее 20 нг/мл выявлялся чаще у больных ИБС с наличием ККТ, чем без неё (86,2% и 46,8%, соответственно; $p=0,001$) и был ассоциирован с повышением риска комбинированной конечной точки (OR=7,13; 95% ДИ: 3,03÷16,78, $p<0,001$). По другим изучаемым показателям эти группы были сопоставимы ($p>0,05$).

При использовании метода классификационных деревьев было рассчитано пороговое значение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови, при

котором значительно увеличивается риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При уровне $25(\text{OH})\text{D} \leq 19,4$ нг/мл риск достижения ККТ увеличивается в 4,5 раза ($\text{OR}=4,5$; $95\% \text{ ДИ } 2,5 \div 8,1$, $p < 0,001$).

Распределение генотипов и встречаемости аллелей вариантов *TaqI* (rs731236), *BsmI* (rs1544410) и *ApaI* (rs7975232) гена *VDR* у больных ИБС с наличием ККТ и без неё не различались ($p > 0,05$).

При анализе результатов проспективного наблюдения за больными ИБС, установлено, что основными факторами, влияющими на прогноз заболевания, являются: курение, стенокардия III-IV функциональных классов, неполная реваскуляризация, многососудистое поражение коронарных артерий, дебют ИБС в возрасте 45 лет и младше и дефицит $25(\text{OH})\text{D}$ (рисунок 5).

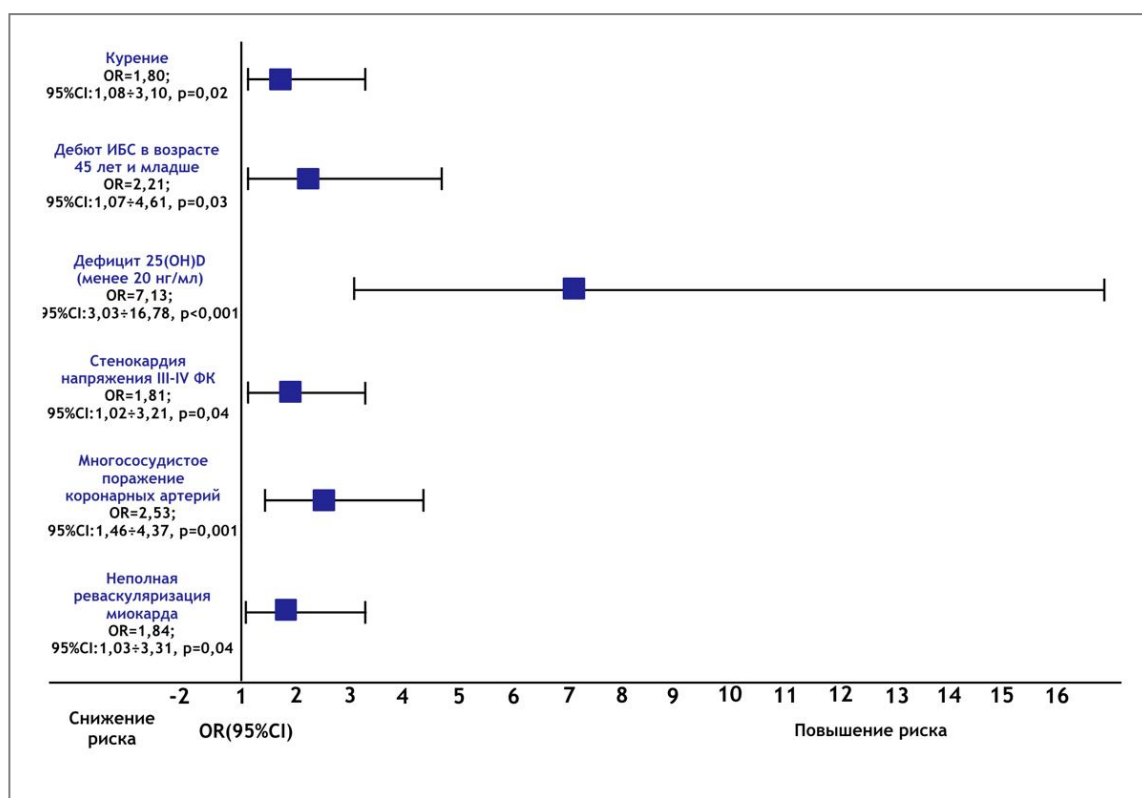


Рисунок 5 – Основные факторы, влияющие на прогноз больных ишемической болезнью сердца

ВЫВОДЫ

1. Доля больных с дебютом ИБС в молодом возрасте составляет 12,1%. Установлены особенности течения ИБС у людей различного возраста: для больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше характерна

большая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, начало ишемической болезни сердца в возрасте 45 лет и младше ассоциируется с повышением риска дебюта заболевания в форме инфаркта миокарда. Многососудистое поражение коронарных артерий более характерно для больных с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше, чем для больных с дебютом заболевания в 45 лет и младше.

2. У больных ишемической болезнью сердца содержание 25(ОН)D сыворотки крови ниже, чем у обследованных без ишемической болезни сердца. Наиболее низкие значения 25(ОН)D сыворотки крови выявлены у больных с дебютом заболевания в возрасте 45 лет и младше, у больных, перенесших несколько инфарктов миокарда. Выраженный дефицит 25(ОН)D ассоциируется с повышением риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и многососудистого поражения.

3. Распределение генотипов при *TaqI* (*rs731236*) варианте гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца и в группах сравнения не различается. Наличие генотипов *aa* (вариант *ApaI* (*rs7975232*)), *bb* и *b* аллеля (*BsmI* (*rs1544410*) вариант) гена рецептора витамина D ассоциируется с увеличением риска ишемической болезни сердца, прежде всего у людей молодого возраста. У больных ишемической болезнью сердца наличие *aa* генотипа и *a* аллеля гена рецептора витамина D ассоциируется с повышением риска инфаркта миокарда.

4. Наличие генотипов *aa* (вариант *ApaI* (*rs7975232*)) и *bb* (вариант *BsmI* (*rs1544410*)) гена рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца ассоциируется с повышением риска дефицита 25(ОН)D.

5. Выраженный дефицит 25(ОН)D ассоциирован с повышением риска многососудистого поражения коронарных артерий, наличие *AA* (вариант *ApaI* (*rs7975232*)) генотипа и *BB* генотипа (вариант *BsmI* (*rs1544410*)) гена рецептора витамина D ассоциируется со снижением риска многососудистого поражения коронарных артерий.

6. Факторами, ухудшающими прогноз ишемической болезни сердца, являются: курение, стенокардия III-IV функциональных классов, неполная реваскуляризация, многососудистое поражение коронарных артерий, дебют ИБС в возрасте 45 лет и младше и дефицит 25 (ОН)D. При уровне 25(ОН)D $\leq 19,4$ нг/мл риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий увеличивается в 4,5 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У больных ишемической болезнью сердца и здоровых людей, прежде всего, имеющих факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, необходимо определять содержание 25(ОН)D в сыворотке крови, так как выраженный дефицит 25(ОН)D ассоциируется с повышением риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, многососудистого поражения коронарных артерий и неблагоприятным прогнозом у больных ишемической болезнью сердца.

Для выявления групп риска ишемической болезни сердца, особенно среди людей молодого возраста, рекомендуется определять генотипы *ApaI* (rs7975232) и *BsmI* (rs1544410) вариантов гена рецептора витамина D.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты проведенного исследования могут служить основой для фундаментальных и прикладных исследований в области кардиологии, а также могут быть использованы в практическом руководстве по профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Беляева, О.Д.** Тяжесть поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца с различными вариантами гена рецептора витамина D и уровнем обеспеченности витамином D / **О.Д. Беляева, Ц. Ду, Ж.И. Ионова, Т.Л. Каронова, Е.В. Полуничева, В.В. Мирошникова, К.В. Драчева, Т.Т. Хачикян, С.Н. Пчелина, О.В. Листопад, О.А. Беркович** // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2022. – Т. 29, № 2. – С. 41-51.
2. **Беркович, О.А.** Особенности клинического течения ишемической болезни сердца у больных с различной обеспеченностью витамином D, жителей Санкт-Петербурга: ассоциация с комплексом генотипов рецептора витамина D / **О.А. Беркович, Ж.И. Ионова, С.Н. Пчелина, Ц. Ду, В.В. Мирошникова, А.А. Боткина, К.В. Драчева, О.Д. Беляева** // Трансляционная медицина.– 2022.– Т. 9, № 2. – С. 6-14.
3. **Беркович, О.А.** Роль витамина D и его рецептора в регуляции механизмов иммунного воспаления у больных ишемической болезнью

сердца / О.А. Беркович, Ж.И. Ионова, Ц. Ду, О.Д. Беляева // Трансляционная медицина. – 2021. – Т. 8, № 6. – С. 5-14.

4. Ионова, Ж.И. Ассоциация *BsmI* и *ApaI* полиморфизмов гена рецептора витамина D с уровнем витамина D, ФНО-альфа и дислипидемией у больных ишемической болезнью сердца / Ж.И. Ионова, Ц. Ду, М.И. Тарасова, О.А. Беркович // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S7. – С. 4.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
ГБ	– гипертоническая болезнь
ДИ	– доверительный интервал
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
ККТ	– комбинированная конечная точка
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеины очень низкой плотности
ОР	– отношение рисков
ОХС	– общий холестерин
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
СД	– сахарный диабет
СН	– сердечная недостаточность
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ФК	– функциональный класс
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
VDR	– рецептор витамина D