

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ I/D ГЕНА ACE И T1565C ГЕНА ITGB3 В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

В.А. Александренко, Э.Ф. Муслимова, Е.А. Кужелева, С.А. Афанасьев, А.А. Гарганеева

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
E-mail: v.a.aleksandrenko@mail.ru

PROGNOSTIC ROLE OF THE ACE I/D POLYMORPHISM AND OF THE ITGB3 T1565C POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

V.A. Aleksandrenko, E.F. Muslimova, E.A. Kuzheleva, S.A. Afanasiev, A.A. Garganeeva

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences

Проведен анализ клинического течения инфаркта миокарда (ИМ) у 190 пациентов с акцентом на генетические предикторы развития осложнений в остром периоде ИМ. Полученные ассоциации открывают дополнительные возможности для оценки прогноза у данной категории больных.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, осложнения инфаркта миокарда, полиморфизм, ген ACE, ген ITGB3.

Clinical course of myocardial infarction was analyzed in 190 patients with an emphasis on the genetic predictors of complications of acute myocardial infarction. These associations provide additional opportunities to evaluate the prognosis in this group of patients.

Key words: myocardial infarction, complications of myocardial infarction, polymorphism, gene ACE, gene ITGB3.

Введение

Изучение генетических предикторов ИМ – актуальное направление современной кардиологии. Важным аспектом является изучение генов, влияющих на развитие ИМ опосредованно через различного рода механизмы, такие как ренин-ангиотензиновая система (ген ACE – ген, кодирующий ангиотензинпревращающий фермент) и система коагуляции (ген ITGB3 – ген, кодирующий белок интегрин бета-3). Имеется ряд исследований по оценке ассоциации полиморфизмов данных генов с отдаленными осложнениями ИМ, а также с осложнениями после проведенных интервенционных вмешательств при ИМ [1–3, 9], но в большинстве из них акцент ставится на изучение генетических предпосылок именно отдаленного прогноза ИМ, и меньшее внимание уделяется осложнениям острого периода, таким как острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН), острая аневризма левого желудочка (ОАЛЖ), остро возникшие нарушения ритма сердца (НРС) и др., а ведь именно они во многом определяют дальнейшее течение постинфарктного периода и влияют на отдаленный прогноз [4–6, 11, 12]. Кроме того, данные литературы по возможности использования генетических полиморфизмов для стратификации риска развития осложнений ИМ до сих пор остаются недостаточными и противоречивыми [2], а уровень смертности от повторных ИМ по-прежнему остается высоким [7]. Все это диктует необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на изучение различных точек приложения генетических маркеров при развитии

ИМ, в частности, их ассоциаций с развитием осложнений острого периода ишемической болезни сердца.

Цель исследования: оценить наличие ассоциации между полиморфизмами I/D гена ACE и T1565C гена ITGB3 и риском развития осложнений в остром периоде ИМ.

Задачи исследования: анализ клинической характеристики и течения ИМ у пациентов исследуемой группы и последующее выявление ассоциаций между полиморфизмами I/D гена ACE и T1565C гена ITGB3 и осложнениями острого периода ИМ.

Материал и методы

В исследование было включено 190 пациентов, перенесших ИМ, из них 149 мужчин (78,4%) и 41 женщина (21,6%). Средний возраст мужчин на момент включения в исследование составил $59,9 \pm 7,6$ года, средний возраст женщин – $67,2 \pm 8,2$ года. В исследуемой выборке пациентов женщины оказались достоверно старше мужчин ($p < 0,001$, $t = 5,350$).

Критерии включения пациентов в исследование – ранее установленный, согласно критериям Российского и Европейского обществ кардиологов, диагноз ИМ на основании клинических, электрокардиографических и биохимических (энзимологических) данных, а также подписанное пациентом добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись: возраст пациента на момент включения в исследование

моложе 18 лет, а также наличиеотягощающих фоновых и сопутствующих заболеваний, самостоятельно влияющих на прогноз (терминальная почечная и печеночная недостаточность, тяжелый сахарный диабет, тиреотоксикоз, онкологические заболевания, аутоиммунные заболевания, а также острые инфекционные заболевания или обострение хронических).

Работа выполнена в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты, включенные в исследование, были проинформированы о целях и методике его проведения и дали информированное согласие на определение у них полиморфизмов изучаемых генов.

У всех больных определялся I/D (rs4646994) полиморфизм гена ACE и полиморфизм T1565C (rs5918) гена ITGB3. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реагентов Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, USA). Амплификация проводилась методом полимеразной цепной реакции с помощью наборов SNP-express (НПФ ЛИТЕХ, Россия) с дальнейшей электрофоретической детекцией.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы STATISTICA 10. Количественные данные анализировались на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. При сравнении количественных непараметрических данных использовался тест Манна–Уитни; для данных, соответствующих нормальному закону распределения, – t-тест Стьюдента. Для сравнения частот аллелей и генотипов между группами использовался критерий χ^2 Пирсона или двухсторонний точный критерий Фишера. При сравнении трех и более групп применялась поправка Бонферрони. При расчете отношения шансов был использован бинарный логистический регрессионный анализ, результаты которого представлены в виде значения отношений шансов (ОШ), значения p и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В представленной выборке пациентов частоты генотипов II, ID и DD составили соответственно 52 (27,4%), 98 (51,6%) и 40 (21,0%). Генотипы 1665TT, 1565TC и 1565CC гена ITGB3 представлены частотами 131 (68,9%), 55 (29%) и 4 (2,1%).

Распределение частот исследуемых полиморфных генов ACE и ITGB3 соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$).

Из всех пациентов, включенных в исследование, у 126 больных (66,3%) был диагностирован ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), у 56 больных – ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST). В 69% случаев ИМ был крупноочаговым (ИМ с зубцом Q), в 31% – ИМ без зубца Q. Практически у всех пациентов (95,4%) ИМ сопровождался типичной клинической картиной.

Нами были проанализированы осложнения острого периода ИМ. Из таблицы 1 видно, что в структуре осложнений преобладали острые НРС (наджелудочковые и желудочковые аритмии, нарушения предсердно-желудочко-

вой и внутрижелудочковой проводимости), которые наблюдались практически у каждого пятого пациента, а также ОАЛЖ (20%); ОЛЖН имела место в 19,5% случаев, причем в 4,2% был выявлен кардиогенный шок, а в 2,1% – отек легких (1,6% – интерстициальный отек легких, в 0,5% – альвеолярный отек легких), остальные осложнения наблюдались реже. Выявлено, что ОЛЖН достоверно более часто диагностировалась в группе пациентов с подъемом сегмента ST (ОШ=2,84; 95% ДИ 1,11–7,27, $p=0,029$, $\chi^2=5,03$).

Был проведен анализ на наличие ассоциаций полиморфизма I/D гена ACE и полиморфизма T1565C гена ITGB3 с риском развития осложнений острого периода ИМ. Выявлена ассоциация полиморфизма I/D гена ACE с возникновением такого осложнения, как ОЛЖН ($p=0,018$), таблица 2. Шанс развития данного осложнения у пациентов с генотипом II гена ACE в 3 раза выше по сравнению с носителями генотипов ID и DD (ОШ=2,96; 95% ДИ 1,38–6,33, $p=0,007$, $\chi^2=8,18$). Данный факт расходится с результатами исследований, доказавших протективную роль аллеля I в развитии сердечно-сосудистых событий [1, 13, 14], но в то же время подтверждает результаты работ, в которых протективная роль аллеля I не была доказана [8].

Таблица 1

Характеристика осложнений ИМ, возникших в остром периоде

Осложнения	Количество больных	
	n	%
Острые НРС	64	33,7
ОАЛЖ	38	20
ОЛЖН	37	19,5
Ранняя постинфарктная стенокардия	19	10
Рецидив ИМ	12	6,3
Кардиогенный шок	8	4,2
Отек легких	4	2,1
Перикардит	2,6	5
ТЭЛА	1	0,5
ОНМК	1	0,5

Примечание: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2

Сравнительный анализ частоты возникновения ОЛЖН у пациентов-носителей разных генотипов полиморфизма I/D гена ACE

Генотип ACE	ОЛЖН	
	есть	нет
II	17 (32,7%)	35 (67,3%)
ID	14 (14,3%)	84 (85,7%)
DD	6 (15%)	34 (85%)

$p=0,018$

Примечание: p – достоверность различий в распределении частоты встречаемости ОЛЖН среди пациентов с разными генотипами гена ACE.

В результате нашего исследования была обнаружена ассоциация полиморфизма I/D гена ACE с развитием ОАЛЖ. Генотип ID полиморфного варианта гена ACE ассоциирован со статистически значимым снижением риска возникновения острой аневризмы ЛЖ (ОШ=0,353; 95% ДИ 0,16-0,80, $p=0,017$, $\chi^2=6,49$). Также выявлена тенденция к более редкому развитию аневризмы ЛЖ у носителей аллеля I гена ACE по сравнению с пациентами, имеющими в генотипе аллель D полиморфизма I/D гена ACE ($p=0,058$, $\chi^2=3,85$), что подтверждает протективную роль последнего.

В проведенном нами исследовании не было выявлено достоверных различий по частоте встречаемости острых НРС у носителей разных генотипов полиморфных генов ACE и ITGB3 ($p>0,05$).

Для гена ITGB3 не было установлено прямой ассоциации с осложнениями острого периода ИМ, но была найдена ассоциация аллеля 1565C полиморфизма T1565C гена ITGB3 с более редким возникновением повторных ИМ ($p=0,016$, $\chi^2=5,85$), что, несомненно, подтверждает его вклад в прогноз пациентов с ИМ, но расходится с результатами исследований, доказавшими вклад аллеля 1565C в предрасположенность к тромбозу.

Выводы

Установленные в результате выполненного исследования ассоциации полиморфизмов генов ACE и ITGB3 с тяжелыми осложнениями, возникающими в остром периоде ИМ, позволяют говорить о необходимости их дальнейшего изучения, а противоречивые данные литературы подтверждают это. Выявленные в нашем исследовании ассоциации свидетельствуют о необходимости рассмотрения полиморфных вариантов генов ACE и ITGB3 в предикторных моделях осложнений инфаркта; а их более углубленное изучение совместно с другими генами, показавшими свое влияние на прогноз при инфаркте, позволит расширить границы прогнозирования и профилактики осложнений как в остром периоде ИМ, так и в последующем течении постинфарктного периода.

Литература

1. Солодун М.В. Генетические маркеры годового исхода инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST // Вестн. нов. мед. технологий. – 2016. – № 1. – С. 96–200.
2. Круглов В.Н., Хохлунов С.М., Рубаненко А.О. и др. Генетические аспекты прогнозирования осложнений после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST // Мед. альманах. – 2015. – № 3. – С. 81–83.
3. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А. и др. Аллель D гена ангиотензинпревращающего фермента – возможный фактор риска рестеноза после коронарного стентирования у больных ишемической болезнью сердца // Клиническая медицина. – 2012. – № 11. – С. 24–25.
4. Илашук Т.А. Маркеры краткосрочного и отдаленного прогноза у пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным острой левожелудочковой недостаточностью // Кардиология: теория и практика. – 2013. – С. 15–22.
5. Бобровская Е.Е., Бутова Н.Н., Кон В.Е. Предикторы осложненного течения и неблагоприятного прогноза у больных

с инфарктом миокарда // Артер. гипертенз. – 2009. – № 5. – С. 539–542.

6. Корнева Ю.С. Анализ смертельных осложнений инфаркта миокарда // Аспирантский вестн. Поволжья. – 2010. – № 3–4. – С. 211–214.
7. Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н. и др. Инфаркт миокарда на рубеже двух столетий: демографические и социальные тенденции // Клиническая медицина. – 2016. – № 6. – С. 463–466.
8. Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Иноземцева А.А. и др. Применение полиморфных вариантов генов, ассоциированных с липидными нарушениями и артериальной гипертензией, для оценки тяжести инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST // Тезисы XI Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия: от теории к практике». – 2015. – С. 65–66.
9. Galasso G., Santulli G., Piscione F. et al. The GPIIIA PLA2 polymorphism is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events // BMC Cardiovasc. Disorders. – 2010. – No. 10. – P. 41.
10. Bonnici F., Keavney B., Collins R et al. Angiotensin converting enzyme insertion or deletion polymorphism and coronary restenosis: meta-analysis of 16 studies // Br. Med. J. – 2002. – No. 325. – P. 517.
11. Ahmed W., Malik M., Saeed I. et al. Role of tissue plasminogen activator and plasminogen inhibitor in myocardial infarction // Mol. Biol. Rep. – 2011. – No. 4. – P. 8–2541.
12. Steg Ph. G., James S. K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2012. – No. 33. – P. 2569–2619.
13. Parenica J., Pavkova Goldbergova M.P., Kala P. et al. ACE gene insertion/deletion polymorphism has a mild influence on the acute development of left ventricular dysfunction in patients with ST elevation myocardial infarction treated with primary PCI // BMC Cardiovasc. Disord. – 2010. – No. 10. – P. 60.
14. Araujo M.A., Goulart L.R., Cordeiro E.R. et al. Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes in myocardial infarction // Int. J. Cardiol. – 2005. – No. 103. – P. 27–32.

Поступила 10.01.2017

Сведения об авторах

Александренко Виктория Анатольевна, ординатор отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: v.a.aleksandrenko@mail.ru.

Муслимова Эльвира Фаритовна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: muslimovaef@yandex.ru.

Кужелева Елена Андреевна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых за-

болеваний Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: snigireva1209@rambler.ru.

Афанасьев Сергей Александрович, докт. мед. наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Гарганеева Алла Анатольевна, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

УДК 616-12-008. 616-127

ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С НЕОБСТРУКТИВНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

С.Б. Гомбоева^{1,2}, В.В. Рябов^{1,2,3}, Т.А. Шелковникова¹, В.Ю. Усов¹, А.Е. Баев¹

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Томский государственный университет"

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск
E-mail: gomboevasayana@gmail.com

CAPABILITIES OF CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN PATIENTS WITH NONOBSTRUCTIVE CORONARY ATHEROSCLEROSIS

S.B. Gomboeva^{1,2}, V.V. Ryabov^{1,2,3}, T.A. Shelkovnikova¹, W.Yu. Ussov¹, A.E. Baev¹

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

²National Research Tomsk State University

³Siberian State Medical University, Tomsk

Цель исследования: оценить возможности магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с необструктивным коронарным атеросклерозом (НОКА). Материал и методы. Проводимое исследование нерандомизированное, открытое, контролируемое. Зарегистрировано на ClinicalTrials.gov: NCT02655718. Мы представляем результаты субанализа исследования, который включает данные пациентов с ОКС, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии (ОНК) в 2015–2016 гг. Критерии включения: 1. Клиника ОКС. 2. НОКА (нормальные коронарные артерии / атеросклеротические бляшки <50%), подтвержденный инвазивной коронарной ангиографией (КАГ). 3. Возраст старше 18 лет на момент рандомизации. Критерием исключения была ранее проведенная реваскуляризация коронарных артерий. 22 пациентам проведена МРТ сердца. Результаты. Среди 604 человек, госпитализированных в ОНК с клиникой ОКС в 2015–2016 гг., в 23 (3,8%) случаях выявлен НОКА, подтвержденный инвазивной КАГ. 22 пациентам проведена МРТ сердца, на основании которой у 13 (56%) человек диагностирован острый инфаркт миокарда (ОИМ), в 3 (13%) – нестабильная стенокардия, и в трети случаев – псевдокоронарный вариант течения миокардита. Выводы. Доля пациентов с НОКА составляет 3,8%. Возможности МРТ сердца визуализировать миокард позволяют безопасно применять его в дифференциальной диагностике ОКС у пациентов с НОКА.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, необструктивный коронарный атеросклероз, магнитно-резонансная томография сердца.