

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 15, №4

2016



УДК 616.127-005.8

РОЛЬ КОМБИНАЦИЙ ГЕНОВ В ПРОГНОЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА© **Круглов В.Н.¹, Рубаненко А.О.²**¹Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Россия, 443070, Самара, ул. Аэродромная, 43²Самарский государственный медицинский университет, Россия, 443076, Самара, ул. Чапаевская, 69

Резюме: целью исследования явилось изучение влияния генетических вариантов на прогноз осложнений после стентирования у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Исследование включало 171 пациента, которые были госпитализированы с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Пациентам было проведено стентирование инфаркт-связанной артерии (ИСА). Пациентам было проведено стентирование инфаркт-связанной артерии (ИСА) непосредственно после госпитализации или после неэффективной тромболитической терапии. Пациенты, у которых после стентирования возникла клиника рецидива коронарной недостаточности, составили 1-ю группу (n=43: 38 мужчин (88,4%) и 5 женщин (11,6%)), средний возраст – 56,7±10,2 лет. У них при повторной коронарографии выявлен рестеноз стента ИСА, проведено рестентирование. Во 2-ю группу вошли 128 пациентов (103 мужчины (80,5%) и 25 женщин (19,5%)) с неосложненным послеоперационным периодом, средний возраст – 56,3±10,8 лет. Проанализированы результаты генетического исследования по 7 полиморфным генетическим вариантам, данные коронарографии, факторов риска.

По исходам чрескожного коронарного вмешательства, группы достоверно различались между собой: по частоте рецидивов инфаркта миокарда (ИМ) – 9,3 и 0% соответственно (p=0,004) и повторных ИМ – 21 и 0% (p<0,0001). Комбинация аллелей (4G/4G) гена PAI-I, (G455A) гена FI+(T1565C) и гена ITGB3 определена у 9 больных (21,0%) в 1-й группе и у 11 пациентов (8,6%) во 2-й группе (p=0,03). У 10 пациентов (23,3%) 1-й группы выявлена комбинация аллелей (G455A) гена FI и (T1565C) гена ITGB3. Во 2-й группе эта комбинация встретилась у 15 больных (11,7%), p=0,048. Комбинация аллелей (4G/4G) гена PAI-I, (G455A) гена FI, (T1565C) гена ITGB3 and (G10976A) гена FVII отмечена у 4 пациентов (9,3%) в 1-й группе и у 1 пациента (0,8%) во 2-й группе (p=0,01).

По итогам исследования был сделан вывод о том, что комбинации генетических вариантов FI+ITGB3, PAI-I+FI+ITGB3, PAI-I+FI+ITGB3+FVII и FI+ITGB3+FVII ассоциируются с рестенозом ИСА у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Ключевые слова: генетический вариант, инфаркт миокарда, комбинация

ROLE OF COMBINATIONS OF GENES ON THE PROGNOSIS OF CORONARY ARTERY STENTING COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTIONKruglov V.N.¹, Rubanenko A.O.²¹Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary, Russia, 443070, Samara, Aerodromnaya St., 43²Samara State Medical University, 443076, Samara, Chapayevskaya St., 69

Summary: the aim of the study was to elucidate the effects of genetic variants on the prognosis of coronary artery stenting complications in patients with myocardial infarction with ST-elevation. 171 patients were included in the study who were hospitalized with myocardial infarction with ST-elevation. The patients underwent stenting of the infarction-associated artery (ISA) immediately after admission or after ineffective thrombolytic therapy. The patients presented with clinical recurrence of coronary insufficiency after PCI comprised group I (n=43: 38 males (88.4%) and 5 women (11.6%)), mean age - 56.7±10.2. Coronary angiography showed restenosis of the ISA stent in these patients and they underwent repeated stenting. Group II comprised 128 patients (103 males (80.5%) and 25 women (19.5%)) with an uncomplicated postoperative period and mean age of 56.3±10.8. The genetic study results for 7 polymorphic genetic variants, coronary angiography data, and risk factors were analyzed.

Groups I and II significantly differed in endpoints such as recurrence of myocardial infarctions (9.3% vs. 0%) (p=0.004) and frequencies of reinfarction (21.0% vs. 0%), respectively (p<0.0001). The combination

of alleles (4G/4G) of gene PAI-I, (G455A) of gene FI and (T1565C) of gene ITGB3 was detected in 9 patients (21.0%) of group I and in 11 patients (8.6%) of group II ($p=0.03$). The combination of alleles (G455A) of gene FI and (T1565C) of gene ITGB3 was detected in 10 patients (23.3%) of group I. This combination is encountered in 15 patients (11.7%) of group II ($p=0.048$). The combination of alleles (4G/4G) of gene PAI-I, (G455A) of gene FI, (T1565C) of gene ITGB3, and (G10976A) of gene VII was observed in 4 patients (9.3%) of group I and in 1 patient (0.8%) of group II ($p=0.01$).

Finally it was concluded that the combinations of genetic variants FI+ITGB3, PAI-1+FI+ITGB3, PAI-1+FI+ITGB3+FVII, and F1+ITGB3+FVII were associated with restenosis of stented ISA in patients with myocardial infarction with ST-elevation.

Key words: genetic variants, myocardial infarction, combination

Введение

Для повышения прогностической точности и адекватности мер профилактики в настоящее время большое внимание уделяется генам-кандидатам ишемической болезни сердца, чьи белковые продукты принимают активное участие в функционировании сердечно-сосудистой системы [1]. Большая роль генетических факторов, наряду с известными факторами риска, в стратификации риска осложнений у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) может служить основой для оптимизации их профилактики, в том числе до манифестации заболевания.

Используемая в клинической практике шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [7], основанная на выборке, включающей 43810 пациентов, позволяет оценить риск смерти и рецидива ИМ без учета метода реперфузии. Разрабатываются госпитальные регистры острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, основанные на клинико-анатомических критериях [2]. Данные способы оценки риска развития осложнений не учитывают генетические факторы, которые могут являться важным аспектом развития заболевания.

Для практикующего врача остается актуальным вопрос о выборе наиболее специфичного и чувствительного способа оценки риска развития осложнений ИМ, который бы учитывал генетические факторы риска и в перспективе выбор наиболее оптимальной тактики ведения пациентов [3].

Коронарное стентирование нередко осложняется рестенозом – от 2% [10] до 20-35% [15]. Имплантация голометаллических стентов снижает риск развития рестеноза по сравнению с баллонной ангиопластикой. Первое поколение стентов с покрытием (сиролиму-с-тенты и паклитаксел-с-тенты) позволило значительно уменьшить вероятность развития рестеноза. Тем не менее, при имплантации данных стентов рестеноз оставался серьезной проблемой. Результатом стало внедрение второго поколения стентов с более биосовместимыми полимерами, биопоглощаемыми полимерными покрытиями, а также новые типы стентов с полностью биорезорбируемыми сосудистыми каркасами.

Использование стентов с покрытием связано с отсроченным артериальным заживлением из-за воспалительной реакции на полимеры, что задействует фибриноген, протромбин, факторы коагуляции. Кроме того, имплантация стента над некротическим ядром может значительно задержать заживление из-за меньшего роста неоинтимы и большего воспаления, отложений фибрина по сравнению со стентами имплантированными над стабильными коронарными бляшками [12]. В то же время, в исследовании J. Legutko и соавт. описана внутрискелетная обструкция неоинтимы до 14% при коронарном стентировании [10].

В публикациях активно обсуждается роль различных генетических полиморфизмов в развитии осложнений ИМ. Так, в исследовании I. Buyschaert и соавт. приводятся данные о повышении с помощью генетических маркеров прогностической ценности шкал прогнозирования риска развития осложнений ИМ. Информация о генотипе по полиморфному варианту rs1333049, расположенному в локусе хромосомы 9p21, включенная в модель GRACE, увеличила ее прогностическую значимость на 5,9% [4].

Таким образом, учитывая противоречивость и недостаточность данных литературы, следует предположить необходимость проведения исследований по возможности использования генетических полиморфизмов, в том числе различных их сочетаний, в стратификации риска развития осложнений после ИМ.

Целью работы явился анализ влияния генетических вариантов на развитие осложнений у пациентов с ИМ с подъёмом сегмента ST в течение 12 мес. после стентирования инфаркт-связанной артерии (ИСА).

Методика

Общая выборка исследования включала группу из 171 пациента, которые были госпитализированы в Самарский областной клинический кардиологический диспансер по поводу острого коронарного синдрома с подъёмом сегмента ST давностью менее 24 ч. Пациентам была проведена коронарография со стентированием ИСА после госпитализации или после неэффективной тромболитической терапии на догоспитальной этапе (5 пациентов). Среднее время дверь-баллон составило 83,4 мин. Тромболитическая терапия проводилась на этапе ЦРБ при невозможности своевременной доставки пациента для чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Диагностический алгоритм включал сбор жалоб, анамнеза, осмотр, запись электрокардиограммы, определение уровня тропонина, контроль показателей системной гемодинамики, проведение эхокардиографии, коронарографии. Лечебная тактика, в соответствии с Российскими национальными рекомендациями по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST ЭКГ, включала применение ацетилсалициловой кислоты, блокаторов β -адренергических рецепторов, ингибиторов ренин-ангиотензивной системы (ИАПФ/АРА), клопидогрела или тикагрелора, статинов (при отсутствии повышения трансаминаз).

У всех пациентов проведено исследование 7 генов. В качестве генетических маркеров были выбраны 7 генов: rs1800790 (F1 /ген фибриногена/4q31.3), rs1799963 (FII /ген протромбина/ 11p11), rs6025 (FV /ген свертывающего фактора V/1q23), rs6046 (FVII /ген свертывающего фактора VII/ 13q34), rs2227631 (PAI-1/ген ингибитора активатора плазминогена-1/7q22.1), rs5918 (ITGB3 /ген тромбоцитарного гликопротеина IIIa/ген β_3 -интегрина/17q21.32), rs1801133 (MTHFR /ген метилентетрагидрофолатредуктазы/ 1p36.3).

Выделение ДНК пациентов осуществлялось из венозной крови с помощью наборов «ДНК-ЭКСПРЕСС-КРОВЬ» производства НПФ «ЛИТЕХ». Генотипирование проводили с помощью аллель-специфической амплификации с применением диагностических наборов, разработанных НПФ «ЛИТЕХ». Полимеразная цепная реакция проводилась на приборах CFX 96 (BIORAD) в режиме «реального времени» или на термоциклере C-1000 (BIORAD) с последующим электрофорезом в 2%-м агарозном геле. Результаты электрофореза оценивались на трансиллюминаторе «GelDoc» (BIORAD).

Определение состояния пациентов проводилось через 12 мес. Пациенты с развитием клиники коронарной недостаточности были выделены в 1-ю группу. При повторной коронарографии у них выявлен рестеноз стента ИСА, проведено рестентирование. Рестентирование было обусловлено внутривенным рестенозом стентов. 128 пациентов без коронарных осложнений составили 2-ю группу. Во 2-й группе у 14 пациентов (10,9%) перед коронарным шунтированием нестентированных артерий (прогрессирование атеросклероза нестентированной передней межжелудочковой артерии) проведена повторная коронарография, которая не выявила рестеноза стентированной ранее по поводу острого коронарного синдрома артерии. «Конечными точками» наблюдения были смерть от острого ИМ, развитие нефатального ИМ, рецидива ИМ и нестабильной стенокардии после ЧКВ. Пациенты 1-й группы весь период наблюдения получали терапию ацетилсалициловой кислотой (43 пациента, 100%), блокаторами β -адренергических рецепторов (43 пациента, 100%), ингибиторами РААС (ИАПФ/АРА – 43 пациента, 100%), клопидогрелом (40 пациентов) или тикагрелором (3 пациента), статинами (43 пациента, 100%). Медикаментозное лечение пациентов 2-й группы в течение периода наблюдения включало прием ацетилсалициловой кислоты (127 пациентов, 99,2%), блокаторами β -адренергических рецепторов (127 пациентов, 99,2%), ингибиторами РААС (ИАПФ/АРА – 127 пациента, 99,2%), клопидогрелом (128 пациентов, 100%), статинами (120 пациентов, 93,7%, кроме 8 пациентов, уровни трансаминаз которых превышали 3 ВГН (референтных значений или «верхней границы нормы»). В 1-й группе 21 пациенту (48,8%) имплантировали голометаллические стенты, 22 пациентам (51,2%) – стенты с лекарственным покрытием. Во 2-й группе 63 пациентам (49,2%) были установлены голометаллические стенты и 65 пациентам (50,8%) – стенты с лекарственным покрытием (табл. 1).

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.1 (StatSoft inc). Количественные показатели представлялись в виде средних значений (M) и стандартного отклонения (δ). Оценка достоверности различий между независимыми группами осуществлялась по U-критерию Манна-Уитни. При расчете отношения шансов для показателей, включенных в исследование, использовали бинарный логистический регрессионный анализ. Логистический регрессионный анализ проводился с целью определения

независимых предикторов развития рестенозов ИСА после проведения ЧКВ. Результаты логистического регрессионного анализа представлены в виде значения отношений шансов (ОШ), значения p и 95% доверительного интервала (ДИ).

Таблица 1. Клиническая и демографическая характеристика больных инфарктом миокарда

Признак/группа	1 группа N=43	2 группа N=128
Возраст, M±SD	56,7±10,2	56,3±10,8
Пол (мужской/женский)	38(88,4%)/5(11,6%)	103(80,5%)/25(19,5%)
Артериальная гипертензия	37(86%)	101(78,9%)
Сахарный диабет	5(11,6%)	12(9,4%)
Ожирение	13(30,2%)	40(31,3%)
ХСН	7(16,3%)	22(17,2%)
Курение	18(41,9%)	51(39,8%)

Результаты исследования

В 1-й группе умерло 2 пациента (1,2%) от острого ИМ, у 9 пациентов развился нефатальный ИМ – 21,0% ($p < 0,0001$), у 4 пациентов – рецидив ИМ, 9,3% ($p = 0,0005$). Во 2-й группе таких исходов не наблюдалось. Нестабильная стенокардия после ЧКВ возникла у 30 пациентов (69,7%) 1-й группы и у 13 пациентов (10,1%) 2-й группы ($p = 0,0001$).

В основу выбора 7 генов, проанализированных в данном исследовании, положены современные представления о патогенезе развития осложнений ЧКВ в виде рестеноза ИСА. При анализе генов по отдельности у пациентов с неблагоприятным (рестеноз стентированной ИСА) – 1-я группа и благоприятным (2-я группа) исходами стентирования различий между группами выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2. Наличие патологического аллеля в группе пациентов с рестенозом инфаркт-связанной артерии (1) и в группе пациентов без рестеноза (2)

Мутантная аллель гена	Группы		p
	1-я группа, абс. (%)	2-я группа, абс. (%)	
FI	21 (48,8%)	55 (43%)	0,33
FII	2 (4,7%)	3 (2,3%)	0,37
FV	2 (4,7%)	6 (4,7%)	0,56
FVII	11 (25,6%)	28 (21,9%)	0,38
ITGB3	16 (37,2%)	41 (32%)	0,33
PAI-1	26 (60,5%)	101 (78,9%)	0,03
MTHFR	23 (53,5%)	67 (52,3%)	0,52

В исследовании проводился анализ влияния различных сочетаний полиморфизмов на риск развития рестеноза ИСА после стентирования. В ходе анализа были выявлены сочетания генов, встречающиеся чаще в группе пациентов с неблагоприятным исходом, которые представляли из себя четыре комбинации ОНП: аллель 4G/4G PAI-I+G455A FI+T1565C ITGB3; T1565C ITGB3+G455A FI; аллель 4G/4G PAI-I+G455A FI+T1565C ITGB3+G10976A FVII; G455A FI+T1565C ITGB3+G10976A FVII (табл. 3).

Таблица 3. Анализ комбинаций полиморфных генетических вариантов в группе пациентов с рестенозом инфаркт-связанной артерии (1) и в группе пациентов без рестеноза (2)

Комбинации аллелей	Группы		p
	1-я группа, абс. (%)	2-я группа, абс. (%)	
4G/4G PAI-I+G455A FI+T1565C ITGB3	9 (21%)	11 (8,6%)	0,03
T1565C ITGB3+G455A FI	10 (23,3%)	15 (11,7%)	0,048
4G/4G PAI-I+G455A FI+T1565C ITGB3+G10976A FVII	4 (9,3%)	1 (0,8%)	0,01
G455A FI+T1565C ITGB3+G10976A FVII	4 (9,3%)	2 (1,6%)	0,04

С учетом полученных данных проведен анализ сочетания выявленных комбинаций полиморфных генетических вариантов с факторами риска ССЗ (табл. 4).

Таблица 4. Анализ сочетания ожирения, гипертонической болезни, сахарного диабета, курения и комбинаций генов

Комбинации аллелей	Ожирение/ без n=53/118 (%)	p	ГБ/без, n=138/33 (%)	p	СД/без, n=17/154 (%)	p	Курение/без, n=69/102 (%)	p
4G/4G PAI-I	34/93 (64,2/78,8%)	0,04	101/26 (73,2/78,8%)	0,51	6/70 (35/45,5%)	0,42	45/82 (65,2/80,4%)	0,03
4G/4G PAI-I+ G455A FI+ T1565C ITGB3	2/17 (3,8/14,4%)	0,03	16/4 (11,6/12,1%)	0,57	3/19 (17,6/12,3%)	0,38	7/15 (10,1/14,7%)	0,38
T1565C ITGB3+ G455A FI	5/17 (9,4/14,4%)	0,37	21/5 (15,2/15,2%)	0,99	4/22 (23,5/14,3%)	0,25	8/18 (11,6/17,6%)	0,28
4G/4G PAI-I+ G455A FI +T1565C ITGB3+ G10976A FVII	0/5(0/4,2%)	0,15	4/1 (2,9/3,0%)	0,66	1/0 (5,9/0%)	0,10	2/2 (2,9/2,0%)	0,53
G455A FI+T1565C ITGB3+ G10976A FVII	1/5(1,9/3,9%)	0,43	6/1 (4,3/3,0%)	0,59	1/6 (5,9/3,9%)	0,53	3/3 (4,3/2,9%)	0,46

Сахарный диабет встречался чаще у пациентов с выявленными комбинациями полиморфных генетических вариантов (кроме пациентов с одним полиморфизмом 4G/4G PAI-I). В отличие от сахарного диабета гипертоническая болезнь и курение не фиксировалась чаще у пациентов с изучаемыми комбинациями. Кроме того, ожирение встречалось реже у пациентов с данными комбинациями полиморфных генетических вариантов.

Обсуждение результатов исследования

Ген FI кодирует бета-цепь молекулы фибриногена, который является одним из главных компонентов свертывающей системы. Полиморфизм rs1800790 заключается в замене гуанина (G) аденином (A) в положении 455 (455 G>A). Такая замена за счет повышения продукции фибриногена ведет к гиперкоагуляции и росту риска тромбообразования. Исследование нами этого полиморфизма отдельно не выявило связи с рестенозом, полиморфизм гена FI встречался у 21 пациента (48,8%) 1-й группы и 55 пациентов (43%) 2-й группы.

Полиморфизм гена FII, кодирующего белок протромбин, проявляется заменой гуанина (G) аденином (A) в позиции 20210, что может приводить к повышению уровня протромбина и риска развития тромбозов и ИМ. По данным мета-анализа [14], зафиксирован относительный риск для ИБС фактора FII и FV. В нашем исследовании полиморфизм гена FII выявлен у 2 пациентов (4,7%) 1-й группы и 3 (2,3%) 2-й группы.

Полиморфизм rs6025, V коагуляционного фактора (фактор Лейдена (FV), основан на замене гуанина (G) аденином (A) в положении 1691 (1691 G>A). Это проявляется повышенной свертываемостью крови и увеличением риска развития ИМ, в том числе при совместном действии нескольких аллелей [8]. У исследуемых пациентов данный полиморфизм встречался у 2 пациентов (4,7%) в 1-й группе и у 6 пациентов (4,7%) 2-й группы.

Функция гена FVII коагуляционного фактора заключается в кодировании белка проконвертин, который, находясь в комплексе с тканевым тромбопластином, активирован протромбиназу (FX). Выявлена ассоциация полиморфизма данного гена с ИБС [11]. Нами не выявлено различия по

данному полиморфизму между группами – 11 случаев (25,6%) в 1-й группе и 28 случаев (21,9%) во 2-й группе.

Механизм полиморфизма гена гликопротеина IIIa (GPIIb/IIIa), ITGB3, заключается в замене нуклеотида тимина на цитозин (T1565C) в кодирующей области гена. Это приводит к замене аминокислоты лейцина на пролин в белке (Leu33Pro). Отмечена связь с рестенозом стента [13]. Отдельно данный полиморфизм у изучаемых пациентов не ассоциировался с рестенозом стента – обнаружен у 16 больных (37,2%) в 1-й группе и у 41 человека (32%) во 2-й группе.

Ингибитор активаторов плазминогена-1 (PAI-1) способствует фибринолизу, являясь антагонистом тканевого активатора плазминогена и урокиназы. При повышении в крови концентрации PAI-1 уменьшается активность противосвертывающей системы. В участке гена PAI-1 может содержаться последовательность из 4 оснований гуанина (4G) или из 5 оснований гуанина (5G). Имеются данные о влиянии полиморфизма 5G/5G на спонтанную реканализацию коронарной артерии при остром коронарном синдроме с подъёмом сегмента ST [5]. Данный полиморфизм в проводимом исследовании, не ассоциируясь с рестенозом, встречался у 26 человек (60,5%) 1-й группы и у 101 пациента (78,9%) 2-й группы.

Ген MTHFR кодирует фермент метилентетрагидрофолатредуктазу, который участвует в обмене гомоцистеина. Данный полиморфизм заключается в замене цитозина (C) на тимин (T) в положении 677 (C677T) данного гена, что приводит к валин-замещению в позиции 222 аминокислоты аланина, что кодирует фермент с пониженной активностью. Полиморфизм MTHFR, как и снижение сывороточного витамина B₁₂, увеличивает риск внутривенного рестеноза коронарной артерии (p=0,004 и p=0,003 соответственно) [6]. В нашем исследовании данный полиморфизм встретился у 23 человек (53,5%) 1-й группы и 67 пациентов (52,3%) 2-й группы.

В отдельных публикациях изучена возможность использования сочетания полиморфных генетических вариантов для стратификации риска различных исходов. Так, в работе S.E. Humphries и соавт. [9] показано, что для улучшения прогностической способности системы оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений необходимы 12 ОНП (SNP, single nucleotide polymorphism) с частотой «рискового» генотипа 10% (при ОШ=1,5) или 3 SNP с частотой в популяции 30% для подобного увеличения прогностического эффекта.

Изучая сочетания полиморфизмов генов, нами были выявлены комбинации, встречающиеся чаще в группе пациентов с осложненным течением заболевания. Комбинация полиморфизмов F1+GPIIb/IIIa выявлена в 10 случаях (23,3%) в 1-й группе с рестенозом и в 15 случаях (11,7%) во 2-й группе (p=0,048). Сочетание полиморфизмов PAI-1+F1+GPIIb/IIIa обнаружено у 9 больных (21%) 1-й группы и у 11 пациентов (8,6%) 2-й группы (p=0,03). Набор полиморфизмов PAI-1+F1+GPIIb/IIIa+FVII обнаружен у 4 больных (9,3%) 1-й группы и 1 пациента (0,8%) 2-й группы (p=0,01). Комбинация полиморфизмов F1+GPIIb/IIIa+FVII зафиксирована у 4 пациентов (9,3%) 1-й группы и 2 пациентов (1,6%) 2-й группы (p=0,04).

У пациентов без ожирения встречались чаще полиморфизмы PAI-I – 78,8% (93 пациента) и PAI-I+F1+ITGB3 – 14,4% (17 пациентов), чем у пациентов с ожирением – 64,2 (34 пациента) и – 3,8% (2 пациента) соответственно (p=0,04 и p=0,03). Кроме того, у пациентов без курения с ОКС полиморфизм PAI-I выявлен в 80,4% (82 пациента), у курящих – в 65,2% (45 пациентов). Эти данные, вероятно, обусловлены влиянием данных факторов риска на возможность спонтанной реканализации при ОКС при наличии 5G/5G PAI-I [5].

Заключение

Таким образом, комбинации генетических полиморфизмов F1+ITGB3, PAI-1+F1+ITGB3, PAI-1+F1+ITGB3+FVII и F1+ITGB3+FVII ассоциируются с рестенозом ИСА у пациентов с ОКС в течение 12 мес. после проведения экстренного стентирования. Данные комбинации генетических полиморфизмов у пациентов с СД сочетались с рестенозом ранее стентированной ИСА. Подтверждение данных результатов в более крупных исследованиях предполагает рекомендацию определения данных комбинаций генетических полиморфизмов у пациентов с ОКС с целью определения тактики ведения пациентов в послеоперационном периоде. Пациентам с данными комбинациями генетических полиморфизмов целесообразно рекомендовать повышенную профилактику ретромбоза, рассмотреть вопрос о применении новых антитромбоцитарных препаратов.

Литература

1. Боева О.И. Клинико-генетическая модель двухлетнего прогноза у больных, перенесших эпизод обострения ишемической болезни сердца // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т.15, №2. – С. 68-70.
2. Хохлунов С.М., Дупляков Д.В., Тухбатова А.А. и др. Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST – возможности госпитального регистра // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – Т.3, №4. – С. 27-31.
3. Хохлунов С.М., Кислухин Т.В., Лапшина Н.В. и др. Интервенционные вмешательства при ОКС // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2008. – №14. – С. 54-55.
4. Buyschaert I., Carruthers K.F., Dunbar D.R. et al. A variant at chromosome 9p21 is associated with recurrent myocardial infarction and cardiac death after acute coronary syndrome: The GRACE Genetic Study // European Heart Journal. – 2010. – V.31, N3. – P. 1132-1141.
5. Caglayan C.E., Yuregir O.O., Balli M. et al. Plasminogen activator inhibitor-5G/5G genotype is associated with early spontaneous recanalization with acute ST-elevation myocardial infarction // Coronary Artery Disease. – 2013. – V.24, N3. – P. 196-200.
6. Chung S.L., Chiou K.R., Charng M.J. 677TT polymorphism of methyltetrahydrofolatereductase in combination with low serum vitamin B12 is associated with coronary in-stent restenosis // Catheter Cardiovascular Interviour. – 2006. – V.67, N3. – P. 349-355.
7. Fox R.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) // British Medical Journal. – 2006. – V.333. – P. 1091-1094.
8. Guella I., Duqa S., Ardissino D. et al. Common variants in the haemostatic gene pathway contribute to risk of early-onset myocardial infarction in Italian population. // Thrombosis and Haemostasis. – 2011. – V.106, N4. – P. 655-664.
9. Humphries S.E., Cooper J.A., Talmud P.J. et al. Candidate gene genotypes, along with conventional risk factor assessment, improve estimation of coronary heart disease Risk in healthy UK men // Clinical Chemistry. – 2007. – V.53, N1. – P. 8-16.
10. Legutko J., Zasada W., Kakuza G.L. et al. A clinical evaluation of the ProNOVAXR polymer-free sirolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions (EURONOVAXR I study) // Indian Heart Journal. – 2013. – V.65, N4. – P. 388-394.
11. Mo X., Hao Y., Yang X. et al. Association between of polymorphisms in the coagulation factor VII gene and coronary heart disease risk in different ethnicities: a meta-analyses // BMC Medical Genetics. – 2011. – N12. – P. 107.
12. Otsuki S., Sabate M. Drug-eluting stents and acute myocardial infarction: A lethal combination or friends? // World Journal of Cardiology. – 2014. – V.6, N12. – P. 929-938.
13. Pamukcu B., Oflaz H., Nisanci Y. The role of platelet glycoprotein in the high prevalence of in vitro aspirin resistance in patients with intracoronary stent restenosis // American Heart Journal. – 2005. – V.149, N4. – P. 675-680.
14. Ye Z., Liu E.H., Higgins J.P. et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls // Lancet. – 2006. – N25. – P. 651-658
15. Zholdybaeva E.V., Talzhanov Y.A., Aitkulova A.M. et al. Genetic risk factors for restenosis after percutaneous coronary intervention in Kazakh population // Human Genomics. – 2016. – V.10, N1. – P. 15.

Информация об авторах

Круглов Владимир Николаевич – заведующий отделением кардиологии ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер». E-mail: kruglov-v-n@mail.ru

Рубаненко Анатолий Олегович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтической терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com.