

ИНФАРКТ МИОКАРДА: АССОЦИАЦИЯ ЛОКУСА 9P21.3 С КЛИНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

П. А. Шестерня, А. С. Сергеева, Г. В. Матюшин

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого

Изучена взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *rs1333049* и *rs10757278* локуса 9p21.3 с развитием и клиническими характеристиками инфаркта миокарда (ИМ). Выявлена статистически значимая ассоциация генотипов/аллелей риска *rs1333049* и *rs10757278* с ИМ. Отношение шансов (ОШ) развития ИМ у носителей одного или двух аллелей риска *rs1333049* составило 1,84 (95% ДИ 1,37—2,48) и 1,57 (95% ДИ 1,18—2,11) соответственно. При этом среди больных ИМ с подъемом сегмента ST генотип CC *rs1333049* статистически значимо ассоциировался с тяжестью состояния, оцененной по шкале GRACE. ОШ высокого и умеренного риска летального исхода в стационаре у носителей генотипа CC *rs1333049* была равной 1,79 (95% ДИ 1,12—2,86).

Ключевые слова: инфаркт миокарда, locus 9p21.3, однонуклеотидный полиморфизм, *rs10757278*, *rs1333049*, GRACE.

INTERACTION BETWEEN LOCUS 9P21.3 SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS AND CLINICAL FEATURES IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

P. A. Shesternya, A. S. Sergeeva, G. V. Matyushin

An association between 9p21.3 locus single nucleotide polymorphisms (SNP's) and clinical features in patients with myocardial infarction (MI) was investigated. Both SNP's *rs1333049* and *rs10757278* of the locus 9p21.3 demonstrated a direct strong association with MI. Carriers of one copy of risk allele *rs1333049* had a significantly higher odds ratio (OR) of MI 1,57 (95 % CI 1,18—2,11), for homozygous risk genotype OR was 1,84 (95 % CI 1,37—2,48). Among patients with ST-elevation MI we revealed a significant association of genotype CC *rs1333049* with clinical severity assessed by GRACE score (OR of intermediate or high risk tertiles was 1,79 (95 % CI 1,12—2,86)).

Key words: myocardial infarction, locus 9p21.3, single nucleotide polymorphism, *rs10757278*, *rs1333049*, GRACE.

Актуальность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленная не только высоким уровнем смертности, но и огромными социально-экономическими потерями, не вызывает сомнений [1, 5]. Развитие медицинской науки, базирующейся на основе превентивного, профилактического и персонализированного подхода, невозможно без учета характеристик генотипа человека [3, 4].

Идентификация роли небольшого участка генома в коротком плече 9 хромосомы (locus 9p21.3) в развитии ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) стала возможной в результате секвенирования полного генома человека. В настоящее время несомненны независимость и универсальность этой «горячей точки» генома в развитии ИБС, доказанные в различных популяциях [10, 12]. При этом механизм реализации данного генетического феномена до сих пор не определен и активно изучается. Содержащаяся в локусе 9p21.3 некодирующая регуляторная рибонуклеиновая кислота (нкРНК) не входит в состав ни одного из известных генов. Однако в большинстве опубликованных работ приводится взаимосвязь локуса 9p21.3 с тяжестью и темпами прогрессирования атеросклероза различной локализации [2, 6, 7, 11]. В мета-анализе, посвященном изучению взаимосвязи локуса 9p21.3 с клиническими и ангиографическими данными у больных ИБС, авторами сделан вывод об ассоциации локуса 9p21.3 именно с тяжестью коронарного атеросклероза [9].

Логическим продолжением научного поиска является изучение прогностической роли локуса 9p21.3 на течение и исходы ИМ [8, 14]. Учитывая имеющуюся взаимосвязь с тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла, гипотетически можно предполагать наличие взаимосвязи между генетическими данными и клинической оценкой тяжести состояния.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *rs10757278* и *rs1333049* локуса 9p21.3 с клиническими характеристиками больных ИМ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе двух крупнейших кардиологических клиник г. Красноярск: Краевой клинической больницы и Городской клинической больницы № 20 имени И. С. Берзона. За период с 01.01.2009 по 30.06.2010 в исследование было включено 500 больных ИМ европеоидной расы в возрасте от 22 до 65 лет ($53,35 \pm 7,79$), в т. ч. 411 (82,2 %) мужчин и 89 (17,8 %) женщин. Научная работа одобрена Этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета.

Контрольная группа была сформирована на основе случайной выборки двух крупномасштабных эпидемиологических исследований по изучению тенденций заболеваемости и смертности от ССЗ и определя-

ющих их факторов MONICA и HAPIEE, выполненных в НИИ Терапии СО РАМН г. Новосибирск. Объем выборки из генеральной совокупности определялся протоколами программ и составил около 11000 человек. Из общей когорты участников программы была сформирована группа контроля, включавшая 530 человек без ИБС. Для исключения ИБС использовался стандартный вопросник Rose. Группа контроля состояла из 423 (79,1 %) мужчин и 112 (20,9 %) женщин в возрасте до 65 лет ($53,69 \pm 78,35$). Группа контроля и группа больных ИМ были сопоставимы по возрасту ($p = 0,351$) и полу ($p = 0,239$).

Молекулярно-генетическое исследование.

После подписания формы информированного согласия всем больным производился забор 10 мл венозной крови, для последующего выделения ДНК методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование ОНП *rs1333049* и *rs10757278* локуса 9p21.3 проводилось с помощью ПЦР в режиме реального времени на приборе AB 7900HT. Количество валидных результатов генотипирования *rs1333049* в исследуемой группе составило 486 (97,2 %), в т. ч. у мужчин — 400 (97,3 %), у женщин — 86 (96,6 %); в группе контроля — 526 (98,3 %), 414 (97,9 %), 112 (100 %) соответственно. Результаты генотипирования *rs10757278* подлежали оценке у 473 (94,6 %) больных ИМ, в т. ч. у 391 (95,1 %) мужчины и 82 (92,1 %) женщин; в группе контроля — 446 (83,4 %), 335 (79,2 %), 111 (99,1 %), соответственно.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS, версии 20.0. Проверка нормальности распределения значений переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Для оценки значи-

мости статистических различий количественных признаков использовался ранговый критерий Манна-Уитни. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрического критерия Спирмена. Для оценки риска развития инфаркта миокарда по конкретному аллелю или генотипу производили оценку отношения шансов (ОШ) с расчетом доверительных интервалов (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования выявлена ассоциация ОНП *rs1333049* и *rs10757278* с развитием ИМ. Частота носителей генотипа СС *rs1333049* была статистически значимо выше в группе больных ИМ — 29,4 % в сравнении с группой контроля — 18,4 % ($p < 0,001$). Отношение шансов у носителей гомозиготного генотипа СС *rs1333049* составило 1,84; 95 % ДИ: 1,37—2,48. Наличие в генотипе одного аллеля риска *rs1333049* увеличивало вероятность развития ИМ несколько меньше: ОШ 1,57; 95 % ДИ 1,18—2,11. В отношении ОНП *rs10757278* предикторное значение выявлено только для гомозиготного генотипа риска GG: ОШ 1,75; 95 % ДИ 1,28—2,40. Статистическая значимость сохранялась при разделении больных по полу, при этом у женщин различия между больными ИМ и группой контроля были более существенными. Данные представлены в табл. 1.

Для оценки риска летального исхода в стационаре использовался общепризнанный калькулятор GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), учитывающий возраст, частоту сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, уровень креатинина сыворотки, повышение кардиоспецифических маркеров, наличие острой сердечной недостаточности и остановки сердца при поступлении (<http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/resources>). Подсчет индекса производился вручную, на основании

Таблица 1

Ассоциация генотипов риска ОНП локуса 9p21.3 с инфарктом миокарда

ОНП / генотип	Мужчины			Женщины			Общая группа		
	ИМ, абс. (% ± m)	Контроль, абс. (% ± m)	p	ИМ, абс. (% ± m)	Контроль, абс. (% ± m)	p	ИМ, абс. (% ± m)	Контроль, абс. (% ± m)	p
rs1333049									
генотип СС	114 (28,5 ± 2,3)	77 (18,6 ± 1,9)	0,001	29 (33,7 ± 5,1)	20 (17,9 ± 3,6)	0,010	143 (29,4 ± 2,1)	97 (18,4 ± 1,7)	<0,001
ОШ (95 % ДИ)	1,75 (1,26—2,43)			2,34 (1,21—4,52)			1,84 (1,37—2,48)		
аллель С	319 (79,8 ± 2,0)	302 (72,9 ± 2,2)	0,023	71 (82,6 ± 4,1)	77 (68,8 ± 4,4)	0,027	390 (80,2 ± 1,8)	379 (72,1 ± 2,0)	0,002
ОШ (95 % ДИ)	1,46 (1,05—2,02)			2,15 (1,08—4,27)			1,57 (1,18—2,11)		
rs10757278									
генотип GG	103 (26,3 ± 2,2)	60 (17,9 ± 2,1)	0,007	28 (34,1 ± 5,2)	20 (18,0 ± 3,6)	0,010	131 (27,7 ± 2,1)	80 (17,9 ± 1,8)	<0,001
ОШ (95 % ДИ)	1,64 (1,15—2,35)			2,36 (1,21—4,59)			1,75 (1,28—2,40)		
аллель G	303 (77,5 ± 2,1)	246 (73,4 ± 2,4)	0,204	66 (80,5 ± 4,4)	77 (69,4 ± 4,4)	0,081	369 (78,0 ± 1,9)	323 (72,4 ± 2,1)	0,050

суммы баллов пациент включался в соответствующую группу риска. При наличии подъема сегмента ST индекс GRACE в группу низкого риска включались пациенты, имевшие менее 125 баллов, умеренный риска — от 126 до 154 баллов, высокого риска — 155 баллов и более. У пациентов с ИМ без подъема сегмента ST категории риска были иными: низкий риск (менее 109 баллов), умеренный риск (109—140 баллов), высокий риск (более 140 баллов).

Учитывая прямую корреляционную зависимость между исследуемыми ОНП (для гомозиготных генотипов риска $r = 0,940$, для носителей одного аллеля риска $r = 0,959$), дальнейший анализ проводился для ОНП,

имевшего наибольшее предикторное значение — *rs1333049*.

Установлено, что больные ИМ с подъемом сегмента ST, имевшие гомозиготный генотип риска *CC*, значительно чаще имели умеренный и высокий риск неблагоприятного исхода, в сравнении с носителями аллеля *G* в генотипе *rs1333049*. Носителей генотипа *CC rs1333049* в группе низкого риска было 20,4 %, а в группе среднего и высокого риска — 31,4 % ($p = 0,014$), ОШ = 1,79; 95 % ДИ 1,12—2,86. Для больных ИМ без подъема сегмента ST взаимосвязи между генетическими данными и степенью тяжести по шкале GRACE выявлено не было. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Риск летального исхода в стационаре (GRACE) у носителей различных генотипов *rs1333049*

Генотип/ аллель риска	ИМ с подъемом ST				ИМ без подъема ST			
	<125 баллов	126—154 баллов	>154 баллов	<i>p</i>	<109 баллов	109—140 баллов	>140 баллов	<i>p</i>
генотип <i>CC</i> , абс (% ± <i>m</i>)	45 (20,4 ± 2,7)	40 (32,3 ± 4,2)	10 (28,6 ± 7,6)	0,044	12 (35,3 ± 8,2)	8 (47,1 ± 12,1)	5 (35,7 ± 12,8)	0,698
	45 (20,4 ± 2,7)	50 (31,4 ± 3,7)		0,014	12 (35,3 ± 8,2)	13 (41,9 ± 8,9)		0,583
ОШ (95 % ДИ)	1,79 (1,12—2,86)				—			
аллель <i>C</i> , абс (% ± <i>m</i>)	172 (77,8 ± 2,8)	100 (80,6 ± 3,6)	30 (85,5 ± 5,9)	0,520	28 (82,4 ± 6,5)	12 (70,6 ± 11,0)	12 (85,7 ± 9,4)	0,511
	172 (77,8 ± 2,8)	130 (81,8 ± 3,1)		0,349	28 (82,4 ± 6,5)	24 (77,4 ± 7,5)		0,619

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных ИМ с подъемом сегмента ST выявлена взаимосвязь между ОНП *rs1333049* локуса 9p21.3 и тяжестью состояния при поступлении, оцененной по шкале GRACE. Полученные данные могут быть использованы для стратификации риска больного и определения тактики ведения больного в госпитальном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р. Г., Концевая А. В., Калинина А. М. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — № 10 (4). — С. 4—9.
2. Назаренко М. С., Марков А. В., Пузырев В. П. и др. // Медицинская генетика. — 2012. — № 11 (2). — С. 34—37.
3. Постановление президиума РАМН // Вестник РАМН. — 2012. — № 5. — С. 14—15.
4. Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года. <https://www.rosminzdrav.ru/health/79/0>
5. Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А. и др. // Российский кардиологический журнал. — 2012. — № 97 (5). — С. 6—11.

6. Шестерня П. А., Сергеева А. С., Шульман В. А. и др. // Атеросклероз и дислипидемии. — 2013. — № 11 (2). — С. 46—51.
7. Adrissino D., Berzuini C., Merlini P. A., et al. // J Am Coll Cardiol. — 2011. — Vol. 58 (4). — P. 426—434.
8. Buysschaert I., Carruthers K. F., Dunbar D. R., et al. // Eur Heart J. — 2010. — Vol. 31. — P. 1132—1141.
9. Chan K., Patel R. S., Newcombe P., et al. // J Am Coll Cardiol. — 2013. — Vol. 61 (4). — P. 957—970.
10. Deloukas P., Kanoni S., Willenborg C., et al. // Nature Genetics. — 2012. — Vol. 45 (1). — P. 25—33.
11. Holdt L. M., Teupser D. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. — 2012. — Vol. 32. — P. 196—206.
12. Prins B. P., Lagou V., Asselbergs F. W., et al. // Atherosclerosis. — 2012. — Vol. 225 (1). — P. 1—10.

Контактная информация

Шестерня Павел Анатольевич — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 1, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, e-mail: shesternya75@mail.ru