

В.Н. КРУГЛОВ, А.О. РУБАНЕНКО

Самарский государственный медицинский университет

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В СОЧЕТАНИИ
С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО
КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ
КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST**

Цель: изучить влияние генетических вариантов в сочетании с клинико-лабораторными показателями на прогноз осложнений после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST.

Материал и методы. Проведено наблюдение за 171 пациентом, последовательно госпитализированным с ОКСПСТ с 15.08.2011г. по 02.11.2014г. Пациенты, у которых после ЧКВ возникла клиника рецидива коронарной недостаточности, составили I группу (n=43, 38 мужчин (88,4%), средний возраст – 56,7±10,2 лет). При повторной коронарографии у них выявлен рестеноз стента инфаркт-связанной артерии (ИСА) и проведено рестентирование. Во II группу вошли 128 пациентов (103 мужчины (80,5%) с неосложненным послеоперационным периодом, средний возраст – 56,3±10,8 лет). Проанализированы результаты генетического исследования по 7 полиморфным генетическим вариантам, данные коронарографии, ЭКГ, лабораторных показателей.

Результаты. Группы достоверно различались между собой по исходам ЧКВ, по частоте рецидивов инфаркта миокарда – 9,3% и 0% соответственно, (p=0,004), и повторных инфарктов миокарда – 21% и 0%, (p<0,0001). При исследовании комбинация аллелей (4G/4G) гена PAI-1 + (G455A) гена FI + (T1565C) гена GPIII определена у 9 больных (21,0%) в I группе и у 11 пациентов (8,6%) во II группе (p=0,03). У 10 пациентов (23,3%) I группы выявлена комбинация аллелей (T1565C) гена GPIII + (G455A) гена FI. Во II группе эта комбинация встретилась у 15 больных (11,7%), (p=0,048). Комбинация аллелей (4G/4G) гена PAI-1 + (G455A) гена FI + (T1565C) гена GPIII + (G10976A) гена FVII отмечена у 4 пациентов (9,3%) в I группе и у 1 (0,8%) во II группе, (p=0,01). Комбинация аллелей (T1565C) гена GPIII + (G455A) гена FI + (G10976A) гена FVII обнаружена у 4 пациентов (9,3%) в I группе и у 2 (1,6%) во II группе, (p=0,04).

Заключение. Комбинации генетических полиморфизмов FI+GPIII, PAI-1+FI+GPIII, PAI-1+FI+GPIII +FVII и FI+GPIII +FVII ассоциируются с рестенозом инфаркт-связанной артерии у пациентов с острым коронарным синдромом.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, сочетание

Круглов Владимир Николаевич – заочный аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО. E-mail: kruglov-v-n@mail.ru.

Рубаненко Анатолий Олегович – ассистент кафедры пропедевтической терапии. E-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com.

V.N. KRUGLOV, A.O. RUBANENKO

Samara State Medical University

**GENETIC MARKERS COMBINED WITH CLINICAL AND LABORATORY
PARAMETERS ON THE PROGNOSIS OF COMPLICATIONS AFTER
PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN PATIENTS WITH
ST-ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME**

Aim: the aim of the study is to investigate the effect of genetic variants combined with clinical and laboratory parameters on the prognosis of complications after PCI in patients with ST-elevation and acute coronary syndrome.

Material and methods. 171 patients, consequently hospitalized with ST-elevation ACS from 15.08.2011 to 02.11.2014 were observed. Patients with the recurrence of coronary insufficiency after PCI formed the group I (n = 43, 38 male patients, 88.4 %, average age 56.7 ± 10.2). Recurrent coronary angiography revealed stent restenosis of the infarct-related artery and repeated stenting was performed. Group II consisted of 128 patients (103 males, 80.5%) with an uncomplicated postoperative period, average age 56.3 ± 10.8). The results of genetic study by 7 polymorphic genetic variants, coronary angiography data, ECG, laboratory findings were analyzed.

The results. Groups significantly differed in outcomes of PCI: recurrence of myocardial infarction was 9,3% and 0%, resp. ($p=0,004$), frequency of myocardial reinfarction was 21,0% and 0%, resp. ($p<0,0001$). The combination of alleles (4G/4G) of gene PAI-I + (G455A) of gene FI + (T1565C) of gene I GPIII was detected in 9 patients (21,0%) of the group I and it was detected in 11 patients (8,6%) of group II when analyzed, resp. ($p=0,03$). The combination of alleles (G455A) of gene FI + (T1565C) of gene I GPIII was detected in 10 patients (23,3%) of group I, this combination was met in 15 patients (11,7%) of group II. The combination of alleles (4G/4G) of gene PAI-I + (G455A) of gene FI + (T1565C) of gene I GPIII + (G10976A) of gene VII was observed in 4 patients (9,3%) of group I and it was observed in 1 patient (0,8%) of group II, resp. ($p=0,01$). The combination of alleles (G455A) of gene FI + (T1565C) of gene I GPIII + (G10976A) of gene VII was detected in 4 patients (9,3%) of group I and it was detected in 2 patients (1,6%) of group II, resp. ($p=0,04$).

Conclusion. The combinations of genetic polymorphisms FI + PAI-I + GPIII, PAI-I + FI + GPIII + FVII, FI + GPIII, FI + GPIII + FVII and FI + GPIII + FVII are associated with restenosis of stented infarct-related artery.

Key words: genetic polymorphism, acute coronary syndrome, myocardial infarction, association

Vladimir Kruglov – Postgraduate student, the Chair of Cardiology and Cardiosurgery PEI.
E-mail: kruglov-v-n@mail.ru

Anatoliy Rubanenko – Assistant of the Propaedeutic Therapy Chair.
E-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com.

В России острый коронарный синдром (ОКС) лидирует в структуре причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому проблема моделирования неблагоприятных исходов при данной патологии чрезвычайно актуальна. Наиболее достоверные прогностические модели были получены в результате проведения регистров ОКС, основанных на сплошном исследовании пациентов, госпитализированных с подозрением на инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильную стенокардию (НС) [1]. Так, используемая в клинической практике шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [12], основанная на выборке, включающей 43810 пациентов, позволяет оценить риск смерти и рецидива инфаркта миокарда без учета метода реперфузии. Кроме этого, используется индекс TIMI Risk Score [20], который дает оценку летального исхода инфаркта миокарда (ИМ) в течение 30 дней у пациентов после проведения тромболитической терапии. Данные модели оценки риска развития осложнений не учитывают роль генов-кандидатов ишемической болезни сердца (ИБС), чьи белковые продукты принимают активное участие в функционировании сердечно-сосудистой системы [2, 23] и могут являться важным аспектом развития заболевания.

В литературе активно обсуждается роль различных однонуклеотидных полиморфизмов в развитии осложнений ИМ. В исследовании I. Buyschaert и соавт. [6] приводятся данные о повышении с помощью генетических маркеров прогностической ценности шкал прогнозирования риска развития осложнений ИМ. В частности, информация о генотипе по полиморфному варианту rs1333049, расположенному в локусе хромосомы 9p21,

включенная в модель GRACE, увеличила ее прогностическую значимость на 5,9%. В работах D. Feng и соавт. [10] было выявлено, что у пациентов с аллелем (T1565C) гена GPIII (ген тромбоцитарного гликопротеина IIIa/гена γ_3 -интегрин, rs5918) наблюдается активация индуцированной агрегации тромбоцитов.

В тоже время, работы W. Ahmed и соавт. [3] не выявили различий в распределении генотипов PAI-I у пациентов с ИМ по сравнению с контрольной группой. Также, M. Laule и соавт. [16] не нашли связи между наличием аллеля (T1565C) гена GPIII и риском 30-дневного нежелательного исхода у 653 пациентов после коронарных вмешательств.

Таким образом, данные литературы по возможности использования генетических полиморфизмов в стратификации риска развития осложнений после инфаркта миокарда в настоящее время недостаточны и противоречивы, что вызывает необходимость проведения исследований генетических полиморфизмов, в том числе различных их сочетаний.

Цель исследования: явился анализ влияния генетических полиморфизмов на развитие осложнений у пациентов ИМ с подъемом сегмента ST в течение 12 месяцев после стентирования инфаркт-связанной артерии (ИСА).

Материал и методы

В исследование включена группа из 171 пациента, которая была госпитализирована в Самарский областной клинический кардиологический диспансер с 15.08.2011г. по 02.11.2014г. по поводу острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST давностью менее 24 часов. Пациентам была проведена коронарография со стентированием ИСА непо-

средственно после госпитализации или после неэффективной тромболитической терапии. Алгоритм включал сбор жалоб, анамнеза, осмотр, запись электрокардиограммы, определение уровня тропонина, контроль показателей системной гемодинамики, проведение эхокардиографии, коронарографии. Всем пациентам проводилось определение генотипа по полиморфным вариантам 7 генов-кандидатов ССЗ (табл. 1).

В качестве генетических маркеров были выбраны 7 полиморфных вариантов: 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 (TTGB3 /ген тромбоцитарного гликопротеина IIIa/генЯ₃-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 С-1000 (BIORAD) с последующим электрофорезом в 2% агарозном геле. Результаты электрофореза оценивались на трансиллюминаторе «GelDoc» (BIORAD).

Состояние пациентов оценивалось через 12 месяцев. В 1 группе были выделены 43 пациента с развитием рецидива клиники коронарной недостаточности. У них при повторной коронарографии выявлен рестеноз стента ИСА и проведено рестентирование. 2 группу составили 128 пациентов без коронарных осложнений за время наблюдения. У 14 пациентов (10,9%) 2 группы, перед коронарным шунтированием нестентированных артерий, проведена повторная коронарография, которая не выявила стеноза ранее стентированной артерии.

«Конечными точками» наблюдения были смерть 2 пациентов (1,2%) от острого ИМ, развитие нефатального ИМ у 9 пациентов (21,0%), (p<0,0001) и рецидива ИМ у 4 пациентов (9,3%), (p=0,0005) в 1 группе, и отсутствие этих исходов во 2 группе. Нестабильная стенокардия после ЧКВ возникла у 30 пациентов (69,7%) 1 группы и у 13 пациентов (10,1%) 2 группы (p=0,0001).

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета при-

кладных 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 критерию U Манна – Уитни. При расчете отношения шансов для показателей, включенных в исследование, использовали бинарный логистический регрессионный анализ, который 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).

В данном исследовании было проанализировано 7 полиморфных генетических вариантов, имеющих отношение к различным механизмам формирования ССЗ. В основу выбора данных генетических тестов положены современные представления о патогенезе развития осложнений ЧКВ в виде рестеноза ИСА.

Результаты исследования

При анализе большинства вышеуказанных генетических полиморфизмов по отдельности у пациентов с неблагоприятным (рестеноз стентированной ИСА) (группа 1) и благоприятным (группа 2) исходами ЧКВ достоверных различий между группами выявлено не было (табл.1).

Таблица 1

Наличие патологического аллеля в группе пациентов с рестенозом ИСА (1) и в группе пациентов без рестеноза ИСА (2)

Мутантная аллель гена	группа 1 abc (%)	группа 2 abc (%)	P
F1	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
GPIII	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 отдельных публикациях изучена возможность использования сочетания полиморфных генетических вариантов для стратификации риска различных исходов. Так, в работе S.E. Humphries и соавт. [10] показано, что для улучшения прогностической способности системы оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений необходимы 12 полиморфизмов с частотой «рискового» генотипа 10% (при отношении шансов – ОШ=1,5).

При анализе полученных данных 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 GPIII; T1565C GPIII + G455A FI; аллель 4G/4G PAI-I + G455A FI + T1565C GPIII + G10976A FVII; G455A FI + T1565C GPIII + G10976A FVII (табл.2).

Нами проведено сравнение частот аллелей в группах пациентов с благо-

приятным и неблагоприятным исходами и расчет отношения шансов (ОШ). В частности, ОШ рестеноза для пациентов с сочетанием аллеля гена FI и аллеля гена GPIII составило 2,1, сочетание аллеля гена FI и аллеля гена GPIII и аллеля гена PAI-I – 2,8, сочетание аллеля гена FI и аллеля гена GPIII и аллеля гена PAI-I и аллеля гена FVII – 3,5, и сочетание аллеля гена FI и аллеля гена GPIII и аллеля гена FVII – 4,2 (табл.3).

Таблица 2

Анализ полиморфных генетических вариантов в группе пациентов с рестенозом ИСА(1) и в группе пациентов без рестеноза ИСА(2)

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

Таблица 3

Шансы развития рестеноза у пациентов с сочетаниями аллелей генов

Показатель	Отношение шансов	95% ДИ	p
FI+ GPIII	2,1	1,05-5,1	0,04
PAI-1+FI+GPIII	2,8	1,1-7,4	0,03
PAI-1+FI+GPIII+FVII	3,5	1,4-6,9	0,009
FI+FVII+GPIII	4.2	1.2-7.8	0.04

Графический вариант отношения шансов для вышеуказанных показателей представлен на рисунке 1.

Было проведено сравнение критериев ИМ (подъема ST в мм, уровней тропонина и МВ-КФК) в группе с рестенозом стента и группе с неосложненным течением (табл.4).

Среди пациентов обеих групп (с рестенозом и без) не было выявлено достоверных различий по степени подъема сегмента ST и степени повышения уровня тропонина и МВ-КФК. С учетом выявленных 4 комбинаций генов, встречающихся чаще в группе рестеноза, проведен анализ данных соче-

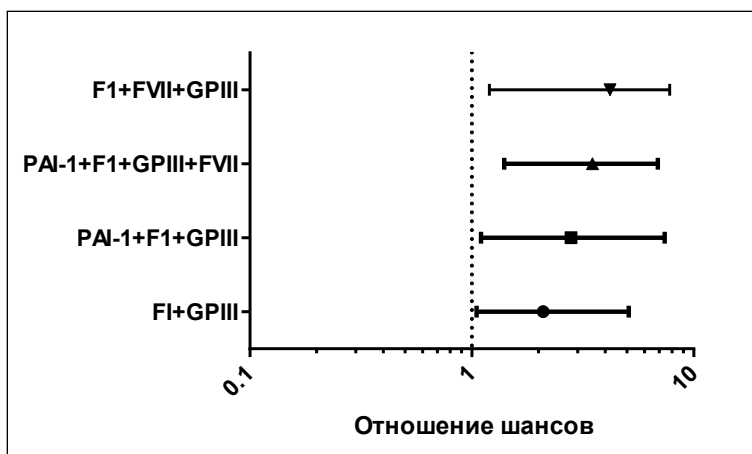


Рис. 1. Отношение шансов

таний в сравнении с указанными критериями ИМ (подъем ST в мм, уровни тропонина и МВ-КФК).

Был проведен анализ критериев ИМ (подъема ST в мм, уровней тропонина и

МВ-КФК) у пациентов с выявленными сочетаниями аллелей генов: FI+ GPIII, PAI-1+F1+ GPIII (таб. 5) и PAI-1+F1+GPIII+FVII, F1+FVII+GPIII (таб. 6).

у которых данная комбинация полиморфизмов отсутствовала.

У пациентов с сочетанием полиморфизмов PAI-1+F1+GPIII+FVII также не

Таблица 4

Анализ высоты подъёма ST, уровней тропонина и МВ-КФК в группе пациентов с рестенозом ИСА(1) и в группе пациентов без рестеноза ИСА(2)

Показатель	1 группа	Ср. уровень	Ст. откл.	2 группа	Ср. уровень	Ст. откл.	p,
Подъём ST	43	3,44	3,17	128	3,92	2,60	0,32
Тропонин	43	40,21	41,28	128	39,63	37,39	0,93
МВ-КФК	39	85,49	95,23	100	86,93	102,96	0,98

Таблица 5

Анализ высоты подъёма ST, уровней тропонина и МВКФК у пациентов с сочетанием FI+ GPIII и без этого сочетания, а также с сочетанием PAI-1+F1+ GPIII и без этого сочетания

Показатель	FI+ GPIII	Ср. уровень	Без FI + GPIII	Ср. уровень	p,	PAI+ FI+ GPIII	Ср. уровень	Без PAI+ FI+ GPIII	Ср. уровень	p,
Подъём ST	26	3,88	145	3,78	0,86	20	4,05	151	3,76	0,66
Тропонин	25	33,28	146	40,91	0,35	19	37,99	152	40,01	0,82
МВ-КФК	14	99,05	157	85,23	0,63	9	79,35	162	87,47	0,81

Таблица 6

Анализ высоты подъёма ST, уровней тропонина и МВКФК у пациентов с сочетанием FI+FVII+GPIII и без этого сочетания, а также с сочетанием PAI-1+ FI+FVII+GPIII и без этого сочетания

Показатель	FI+ FVII+ GPIII	Ср. уровень	Без FI + FVII +GPIII	Ср. уровень	p,	PAI1+ FI+ FVII+ GPIII	Ср. уровень	Без PAI1+ FI+ FVII +GPIII	Ср. уровень	p,
Подъём ST	11	3,00	160	3,82	0,55	12	5,40	159	3,75	0,18
Тропонин	12	25,90	159	40,12	0,46	12	49,53	159	39,48	0,56
МВ-КФК	19	205,16	152	83,80	0,04	9	179,40	168	85,27	0,19

У пациентов с сочетанием полиморфизмов F1+GPIII не было выявлено достоверных различий по степени подъема сегмента ST, а также уровней тропонина и МВ-КФК по сравнению с пациентами, у которых данная комбинация полиморфизмов отсутствовала.

У пациентов с сочетанием полиморфизмов PAI-1+F1+GPIII также не было выявлено достоверных различий по степени подъема сегмента ST и уровней тропонина и МВ-КФК по сравнению с пациентами, у которых данная комбинация полиморфизмов отсутствовала.

В то же время, у пациентов с сочетанием полиморфизмов F1+FVII+GPIII отмечалось достоверное повышение уровня МВ-КФК по сравнению с пациентами,

было выявлено достоверных различий по степени подъема сегмента ST, а также уровней тропонина и КФК-МВ по сравнению с пациентами, у которых данная комбинация полиморфизмов отсутствовала.

Обсуждение

Полиморфизм rs1800790 гена FI проявляется в замене гуанина (G) аденином (A) в положении 455 (455 G>A). Это приводит к повышению продукции фибриногена и значительно повышает риск тромбообразования. Имеются данные о связи этого полиморфизма с высоким риском развития ИМ у пациентов с ИБС [4]. Изучая влияние полиморфизма гена фибриногена FI на риск развития рестеноза после стентирования, P.S. Mogaats и соавт. [19] сделали вывод об отсутствии

оснований для стратификации пациентов с риском рестеноза по данному генетическому фактору риска. В нашем исследовании полиморфизм гена F1 встречался у 21 пациента (48,8%) 1 группы и 55 пациентов (43%) 2 группы, не ассоциируясь с рестенозом.

Ген FII кодирует белок протромбин, выполняющий одну из главных функций в системе свертывания. Полиморфизм FII характеризуется заменой гуанина (G) аденином (A) в позиции 20210. Из-за увеличения экспрессии мутантного гена уровень протромбина может быть в полтора-два раза выше нормы, что приводит к повышению риска развития тромбозов и ИМ. В мета-анализе [27] был показан относительный риск для ИБС фактора FII и FV. Среди исследованных нами пациентов полиморфизм гена FII выявлен у 2-х пациентов (4,7%) 1 группы и 3-х (2,3%) – 2 группы ($p=0,37$).

Полиморфизм rs6025, известный как фактор Лейдена (FV), заключается в замене гуанина (G) аденином (A) в положении 1691 (1691 G>A) последовательности нуклеотидных оснований, что в клинической практике проявляется повышенной свертываемостью крови, склонностью к тромбозам и увеличению риска развития ИМ [17]. Однако данные о связи указанных факторов с возникновением ИМ противоречивы [14, 5, 26], вместе с тем в некоторых работах отмечена корреляция с инсультом [26]. У пациентов, включенных в наше исследование, данный полиморфизм встречался у 2-х человек (4,7%) в 1 группе и у 6-ти человек (4,7%) во 2-й группе.

Ген FVII коагуляционного фактора кодирует белок проконвертин, который, являясь одним из витамин-К-зависимых компонентов свертывающей системы крови (плазменное звено гемостаза), активирует протромбиназу (FX), находясь в комплексе с тканевым тромбопластином. Данный полиморфизм в значительной степени ассоциирован с ИБС [18], однако выявлена корреляция с уменьшением риска для сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Исследование нами этого полиморфизма не выявило различия между группами – 11 случаев (25,6%) в 1 группе и 28 случаев (21,9%) во 2 группе.

Полиморфизм гена гликопротеина GPIIa проявляется заменой нуклеотида тимина на цитозин (T1565C), что приводит к замене аминокислоты лейцина на пролин в белке (Leu33Pro). Полиморфизм может быть связан с восприимчивостью к ИБС [8]. Отмечена связь с рестенозом стента [22], а также связь с ИМ [11]. В

исследовании D.H. Water и соавт. [25] носительство аллеля (T1565C) гена GPIIa ассоциировалось с развитием тромбоза стента после коронарного стентирования. В нашем исследовании отдельно данный полиморфизм не ассоциировался с рестенозом – выявлен у 16 больных (37,2%) в 1-й группе и у 41 человека (32%) во 2-й группе.

Ингибитор активаторов плазминогена-1 (PAI-1) является антагонистом тканевого активатора плазминогена и урокиназы, которые играют роль активаторов плазминогена, способствующих фибринолизу. PAI-1 в отличие от ингибитора активаторов плазминогена-2 (PAI-2), секретируемого плацентой и в значительных количествах обнаруживаемого только в крови беременных женщин, является основным антагонистом тканевого активатора плазминогена. При повышении концентрации в крови PAI-1 уменьшается активность противосвертывающей системы. Участок гена PAI-1 может содержать последовательность либо из 4-х оснований гуанина (4G), либо из 5-ти оснований гуанина (5G). Полиморфизм 4G/5G может быть фактором риска ИМ [13], наиболее повышает активность PAI-1 вариант 4G/4G [21]. Данный полиморфизм влияет на спонтанную реканализацию коронарной артерии при остром коронарном синдроме с подъёмом ST [7]. Отдельно взятый данный полиморфизм в проводимом нами исследовании выявлен у 26 человек (60,5%) 1 группы и у 101 пациента (78,9%) 2 группы, не ассоциируясь с рестенозом.

Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) является ферментом, который кодируется геном MTHFR, и участвует в обмене гомоцистеина. Замена цитозина (C) на тимин (T) в положении 677 (C677T) в гене MTHFR ведет к валин- замещению в позиции 222 аминокислоты аланина, что кодирует термолabile фермент с пониженной активностью. Этот полиморфизм связан с ССЗ и повышает риск их возникновения [24] до 3-х раз [15]. Полиморфизм MTHFR и низкий сывороточный витамин B12, каждый в отдельности, повышают риск внутрисстенного рестеноза коронарной артерии ($p=0,004$ и $p=0,003$ соответственно) [9]. У изучаемых нами пациентов данный полиморфизм встретился у 23 человек (53,5%) 1 группы и 67 пациентов (52,3%) 2 группы.

При изучении комбинаций полиморфизмов генов выявлено достоверное отличие между сравниваемыми группами. Комбинация полиморфизмов PAI-1+F1+GPIIa выявлена у 9 больных (21%) 1 группы с рестенозом и у 11 пациентов

(8,6%) 2 группы ($p=0,03$). Сочетание полиморфизмов PAI-1+F1+GPIII+FVII обнаружено у 4 больных (9,3%) 1 группы и 1 пациента (0,8%) 2 группы ($p=0,01$). Сочетание полиморфизмов FI+GPIII обнаружено в 10 случаях (23,3%) в 1-й группе и в 15 случаях (11,7%) во 2-й группе ($p=0,048$). Сочетание полиморфизмов FI+GPIII+FVII отмечено у 4 пациентов (9,3%) в группе рестенозов и у 2 пациентов (1,6%) – в группе неосложненного течения ($p=0,04$). При анализе выявленных комбинаций полиморфизмов в сравнении с критериями ИМ у пациентов с сочетанием полиморфизмов F1+FVII+GPIII отмечалось достоверное повышение уровня МВКФК по сравнению с пациентами, у которых данная комбинация полиморфизмов отсутствовала ($p=0,04$), что нуждается в дополнительном изучении в более крупном исследовании.

Заключение

Сочетания генетических полиморфизмов FI+GPIII; PAI-1+FI+GPIII; PAI-1+FI+GPIII+FVII; FI+GPIII+FVII у пациентов с острым коронарным синдромом в течение 12 месяцев после проведения экстренного чрескожного вмешательства ассоциируются со стенозированием инфаркт-связанной артерии, что предполагает, при получении соответствующих результатов более крупных исследований, рекомендацию определения данных генетических полиморфизмов у пациентов перед проведением ЧКВ с целью определения тактики ведения пациентов в послеоперационном периоде. При этом отношение шансов для сочетания полиморфизмов FI+ITGB3 составило 2,1, для сочетания полиморфизмов PAI-1+FI+ITGB3 – 2,8, для сочетания полиморфизмов PAI-1+FI+ITGB3+FVII – 3,5, для сочетания FI+FVII+GPIII – 4,2. Пациентам с такими комбинациями полиморфизмов оптимально рекомендовать повышенную профилактику ретромбоза, наблюдение кардиолога, рассмотреть вопрос о применении новых антитромбоцитарных препаратов.

Список литературы

1. Хохлунов С.М., Дупляков Д.В., Тухбатова А.А. и др. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST – возможности госпитального регистра // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – Т.3. – № 4. – С.27-31 (№ 1090).
2. Хохлунов С.М., Павлова Т.В., Поляков В.П. и др. Распределение полиморфизмов генов, некоторых компонентов системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2009. – Т.49. – № 4. – С.9-12 (№ 1088).
3. Ahmed W., Malik M., Saeed I. et al. Role of tissue plasminogen activator and plasminogen

activator inhibitor in myocardial infarction // Mol. Biol. Rep. – 2011, Apr. – 38(4):8-2541.

4. Behague L., Poirier O., Nicaud V. et al. Beta fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction. The ECTIM Study. Etude Cas-Temoin sur l'Infarctus du Myocarde. Circulation. – 1996, Feb. – V.1. – 93(3):9-440.

5. Boekholdt S.M., Bijsterveld N.R., Moons A.H. et al. Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction: a systematic review // Circulation. – 2011. – 104: 3063-3068.

6. Buyschaert L., 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 // Eur. Heart J. – 2010. – V. 31. – P. 1132-1141.

7. Caglayan C.E., Yuregir O.O., Balli M. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 5G/5G genotype is associated with early spontaneous recanalization with acute ST-elevation myocardial infarction // Coron. Artery Dis. – 2013 May. – 24(3). – P.196-200.

8. Capros N., Barbacar N., Istrati V. et al. Aspects of the molecular-genetic profile in patients with heart disease // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2013, Jan-Mar. – 117(1). – P.78-82.

9. Chung S.L., Chiou K.R., Charng M.J. 677TT polymorphism of methyltetrahydrofolate reductase in combination with low serum vitamin B12 is associated with coronary in-stent restenosis // Catheter Cardiovasc. Interv. – 2006 Mar. – 67(3): 55-349.

10. Feng D., Lindpaintner K., Larson M.G. et al. Increased platelet aggregability associated with platelet GPIIIa P1A2 polymorphism: the Framingham Offspring Study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – (1999). – 19. – P. 1142-1147.

11. Floyd C.N., Mustafa A., Ferro F. The P1A1/A2 polymorphism of glycoprotein IIa is a risk factor for myocardial infarction: a meta-analysis // PLoS One. – 2014, Jul. – V. 2. – 9(7):e101518.

12. 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) // BMJ. – 2006. – 333:1091.

13. Gong L.L., Peng J.H., Han F.F. et al. Association of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor polymorphism with myocardial infarction: a meta-analysis. Tromb Res. 2012 Sep. – 130(3). – P.43-51.

14. Juil K., Tybjaerg-Hansen A., Steffensen R. et al. Factor V Leiden: the Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses // Blood. – 2002. – 100. – P.3-10.

15. Kluijtmans L.A., van den Heuvel L.P., Bors G.H. et al. Molecular genetic analyses in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methyltetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease // Am J Hum Genet. – 1996, Jan. – 58(1). – P.35-41.

16. Laule M., Cascorbi I., Stangl N. et al. A1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa and association with excess procedural risk for coronary

catheter interventions: a case-controlled study // *Lancet*. – 1999. – 353. – P.708-712.

17. Maitland-van der Zee A.H., Peters B.J.M., Lynch A.I. et al. The effect of nine common polymorphisms in coagulation factor genes (F2, F5, F7, F12 and F13) on the effectiveness of statins: the GenHAT study // *Pharmacogenet Genomics*. – 2009. – 19. – P.338-344.

18. 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-analysis // *BMC Med Genet*. – 2011 Aug. – 12. – 12:107.

19. Monraats P.S., Rana J.S., Zwinderman A.H. et al. 455G/A polymorphism and preprocedural plasma levels of fibrinogen show no association with risk of clinical restenosis in patients with coronary stent placement // *Tromb. Haemost.* – 2005, Mar. – 93(3). – 9-564.

20. Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A. et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction. A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation. An intravenous nPA for Treatment of infracting Myocardium II Trial substudy // *Circulation*. – 2000. – 102. – P.2031-2037.

21. Nikolopoulos G.K., Bagos P.G., Tsangaris I. et al. The association between plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) levels, PAI-1

4G/5G polymorphism, and myocardial infarction: a Mendelian randomization meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2014, Jul. – 52(7). – 50-937.

22. 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 // *Am. Heart. J.* – 2005 Apr. – 149(4). P. 80-675.

23. Reddy P., Babu S., Kuranakar V., et al. Angiotensin-converting enzyme gene variant and its levels: risk factors for myocardial infarction in Men a South Indian population // *Singapur J.* – 2010. – 51(7):81-576.

24. Szabo G.V. The role and importance of gene polymorphisms in the development of atherosclerosis // *Interv. Med. Appl. Sci.* – 2013 Mar. – 5(1). – P.46-51.

25. Water D.H., Schachinger V., Elsner M. et al. Platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and Risk of coronary stent thrombosis // *Lancet*. – 1999. – 350. – P.1217-1219.

26. Wu A.H., Tsongalis G.J. Correlation of polymorphisms to coagulation and biochemical risk factors for cardiovascular diseases // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – 87. – P.1366-1376.

27. Ye. Z., Liu EH, Higgins JP et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls // *Lancet*. – 2006. Feb. 25. – 367(9511):8-651.