

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ГОДОВОГО ИСХОДА ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

М.В. СОЛОДУН

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Высоковольтная ул., 9, Рязань, Россия, 390026,
mariyasolodun@mail.ru

Аннотация. Цель исследования: оценить влияние полиморфизмов генов *ACE(D/I)*, *SLCO1B1 (Val174Ala)*, *LIPC (C514T)*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *ADRB1 (Ser49Gly)*, *ADRB1 (Arg389Gly)* на 12-месячный прогноз пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Материалы и методы: в исследование включено 145 пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, в возрасте от 45 до 75 лет. Пациенты с первого дня госпитализации получали все рекомендованные препараты, улучшающие прогноз после перенесенного инфаркта миокарда (статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокаторы, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии). Определение полиморфизма изучаемых генов проведено с помощью полимеразной цепной реакции. Прогноз оценивался по достижению комбинированной конечной точки, включающей в себя сердечно-сосудистую летальность, нефатальный инфаркт миокарда, незапланированную реваскуляризацию коронарного русла и госпитализацию по поводу прогрессирующей стенокардии, за 12-месячный период наблюдения.

Результаты. Установлено, что генотип II полиморфного гена *ACE (I/D)* является предиктором благоприятного 12-месячного исхода ИМнST. Носительство аллеля *Ser* полиморфного гена *ADRB1 Ser49Gly* ассоциировано с увеличением частоты возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного ИМнST. Полиморфизмы генов *SLCO1B1 (Val174Ala)*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *ADRB1 (Arg389Gly)*, *LIPC (C514T)* не влияют на 12-месячный прогноз после перенесенного ИМнST.

Выводы. Генотипирование по *ACE (I/D)* и *ADRB1 Ser49Gly* может быть полезным для оценки долгосрочного прогноза и повышения эффективности фармакотерапии ИМнST путем ее персонализации.

Ключевые слова: полиморфизм генов, фармакогенетика, прогноз после инфаркта миокарда.

GENETIC MARKERS ONE-YEAR OUTCOME OF MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST-SEGMENT ELEVATION

M.V. SOLODUN

Ryazan State Medical University, Visokovoltynaya str., 9, Ryazan, Russia, 390026

Abstract. Aim: to analyze the prognostic value of gene polymorphisms *ACE (D/I)*, *SLCO1B1 (Val174Ala)*, *LIPC (C514T)*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *ADRB1 (Ser49Gly)*, *ADRB1 (Arg389Gly)* of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Materials and methods: 145 patients with STEMI from 45 to 75 years of age were involved into the study. All patients were prescribed all recommended preparations improving prognosis (statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-blockers, clopidogrel as part of dual antiplatelet therapy) from the first day of hospitalization. To determine gene polymorphisms polymerase chain reaction was used. Prognosis was assessed by a combined endpoint, including cardiovascular mortality, nonfatal myocardial infarction, unplanned revascularization of coronary arteries and hospitalization for unstable angina, throughout 12 months.

Results. The II genotype of the polymorphic gene *ACE (I / D)* is a predictor of the 12-month STEMI favorable outcome. Allele *Ser* of the polymorphic gene *ADRB1 Ser49Gly* is associated with an increased incidence of adverse cardiovascular events within 12 months after STEMI. Gene polymorphisms *SLCO1B1 (Val174Ala)*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *ADRB1 (Arg389Gly)*, *LIPC (C514T)* does not affect the 12-month forecast after STEMI.

Conclusions. Genotyping of *ACE (I / D)* and *ADRB1 Ser49Gly* can be used to assess the long-term prognosis and effectiveness of pharmacotherapy STEMI by means of personalizing it.

Key words: gene polymorphism, pharmacogenetics, the prognosis after myocardial infarction.

Болезни системы кровообращения занимают лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности [1, 2]. Проблема долгосрочного прогноза после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) –

одна из наиболее острых проблем современной кардиологии. В связи с этим большое внимание уделяется поиску факторов, оказывающих неблагоприятное влияние на прогноз после перенесенного ИМ. Накопившиеся в мировой науке сведения по этому вопросу делают очевидным то, что оптимальная оценка риска неблагоприятного исхода может быть основана только на учете комплекса данных. В настоящее время создан ряд математических шкал рискметрии, таких как *GRACE*, *TIMI*, *PAMI*, *CADILLAC*, *PE-CORD*. Учет предикторов неблагоприятного исхода и создание на их основе прогностических шкал позволило выработать стратегии выбора тактики ведения пациентов с ИМ с использованием современных способов лечения, оказывающих положительное влияние на течение постинфарктного периода. Тем не менее, статистические показатели смертности после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМnST) все еще остаются высокими [7]. Это диктует необходимость углубленного поиска факторов неблагоприятного исхода ИМnST. Указанные выше шкалы включают в себя демографические, анамнестические, клинические данные, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, но ни в одной из них нет указания на генетические факторы. На сегодняшний день известно, что успешность терапии, а следовательно, и прогноз заболевания могут зависеть от полиморфизма генов, кодирующих основные этапы метаболизма лекарственных средств [3]. Интересным представляется изучение влияния полиморфизма генов, вовлеченных в процессы фармакокинетики и фармакодинамики основных лекарственных препаратов, улучшающих прогноз после перенесенного ИМ, на течение и исход 12-месячного постинфарктного периода.

Цель исследования: оценить влияние полиморфизма генов *ACE(D/I)*, *SLCO1B1 (Val174Ala)*, *LIPC(C514T)*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *ADRB1 (Ser49Gly)*, *ADRB1 (Arg389Gly)* на 12-месячный прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Материалы и методы исследования: В открытое, проспективное исследование включено 145 пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу ИМnST. Критериями включения являлись подписание пациентом информированное согласие на участие в исследовании, возраст от 45 до 75 лет, комплаентность в отношении приема всех рекомендованных для улучшения прогноза после перенесенного ИМ препаратов (статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии).

В исследование не включались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, имеющей самостоятельное негативное влияние на прогноз, абсолютными противопоказаниями к назначению вышеуказанных лекарственных препаратов, а также принимающие лекарственные средства, способные вызвать значимые межлекарственные взаимодействия с основными группами лекарственных препаратов, применяющихся в лечении ИМ.

Генотипирование выполнено методом ПЦР с электрофоретической схемой детекции результата "SNP-ЭКСПРЕСС" (НПФ «Литех», Россия) после выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови.

Пациенты находились под наблюдением в течение 12 месяцев. Для оценки прогноза в исследовании была введена комбинированная конечная точка (*MACE*), включающая в себя крупные острые коронарные события – сердечно-сосудистую летальность, нефатальный ИМ, незапланированную реваскуляризацию коронарного русла и госпитализацию по поводу прогрессирующей стенокардии.

Статистическая обработка материала проводилась при помощи программы *Statsoft Statistica 10.0*. Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Харди-Вайнберга. Анализ различия частот качественных признаков в двух независимых группах проводился с использованием критерия χ^2 по Пирсону или точного критерия Фишера (при значении абсолютных частот в таблице сопряженности менее 5). Для определения связи признака с неблагоприятным исходом рассчитывался *относительный риск* (ОР) и его 95% *доверительный интервал* (ДИ).

Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Среди включенных в исследование пациентов было 106 мужчин (73,1%) и 39 женщин (26,9%). Средний возраст составил 61,0 (8,5) лет.

Распределение частот изучаемых полиморфных генов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$), за исключением одного полиморфизма – *Ser49Gly* гена *ADRB1* ($\chi^2 = 8,26$, $p < 0,005$).

Частота встречаемости комбинированной конечной точки *MACE* за год составила 44,1% ($n = 64$).

Результаты сравнительного анализа двух групп с различным годовым исходом в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов отражены в табл.

При комплексном анализе течения постинфарктного периода с учетом частоты свершения событий комбинированной конечной точки *MACE* установлена достоверная связь годового исхода ИМ с полиморфизмом генов *ACE (D/I)* и *ADRB1 (Ser49Gly)*.

Значимого влияния полиморфных генов *SLCO1B1 (Val174Ala)*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *ADRB1 (Arg389Gly)*, *LIPC (C514T)* на частоту возникновения *MACE* не обнаружено ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ вероятности наступления неблагоприятного исхода (MACE) у пациентов с ИМпСТ в течение 1 года в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов

Генотип/Аллель	MACE «+», n	MACE «-»,n	p	ОР [95% ДИ]
SLCO1B1*5				
<i>TT</i>	37	39	0,25	1,24 [0,86; 1,81]
<i>TC</i>	23	32	0,66	0,92 [0,63; 1,35]
<i>CC</i>	4	10	0,17	0,62 [0,27; 1,46]
<i>T</i>	97	110	0,14	1,26 [0,92; 1,72]
<i>C</i>	31	52		0,80 [0,58; 1,10]
LIPC (C514T)				
<i>CC</i>	38	49	0,89	0,97 [0,67; 1,41]
<i>CT</i>	22	26	0,77	1,06 [0,72; 1,56]
<i>TT</i>	4	6	0,53	0,90 [0,41; 1,97]
<i>C</i>	98	124	0,98	1,0 [0,74; 1,36]
<i>T</i>	30	38		1,0 [0,74; 1,36]
ACE(D/I)				
<i>II</i>	6	22	0,007	0,43 [0,21; 0,90]
<i>ID</i>	29	30	0,31	1,21 [0,84; 1,74]
<i>DD</i>	29	29	0,25	1,24 [0,84; 1,79]
<i>I</i>	64	74	0,56	0,93 [0,74; 1,79]
<i>D</i>	87	88		1,07 [0,85; 1,35]
ADRB1 (Arg389Gly)				
<i>ArgArg</i>	35	45	0,91	0,98 [0,68; 1,42]
<i>ArgGly</i>	25	25	0,30	1,21 [0,84; 1,74]
<i>GlyGly</i>	4	11	0,12	0,58 [0,25; 1,37]
<i>Arg</i>	95	115	0,54	1,10 [0,81; 1,48]
<i>Gly</i>	33	47		0,91 [0,68; 1,23]
ADRB1 (Ser49Gly)				
<i>SerSer</i>	50	55	0,17	1,36 [0,85; 2,17]
<i>SerGly</i>	14	17	0,90	1,03 [0,66; 1,60]
<i>GlyGly</i>	0	9	0,005	-
<i>Ser</i>	114	127	0,016	1,66 [1,04; 2,63]
<i>Gly</i>	14	35		0,60 [0,38; 0,96]
CYP2C19				
Быстрые метаболизаторы (*1*1)	40	44	0,32	1,21 [0,82; 1,78]
Промежуточные метаболизаторы (*1*2 + *1*3)	23	32	0,66	0,92 [0,63; 1,35]
Медленные метаболизаторы(*2*3)	1	5	0,17	0,37 [0,06; 2,22]
*1	103	120	0,12	1,24 [0,88; 1,74]
*2	20	29	0,61	0,91 [0,63; 1,31]
*3	5	13	0,15	0,69 [0,29; 1,31]

Генотип *II* гена *ACE (D/I)*, в отличие от генотипов *ID* и *DD*, был статистически значимо ассоциирован с благоприятным годовым исходом после ИМ: ОР=0,43 [0,21; 0,90], $p=0,007$. Аллельный анализ по

данному гену не продемонстрировал влияния на исходы ($p>0,05$). Полученные нами результаты в некоторой степени сопоставимы с литературными – по данным ряда исследований, аллель I и генотип II были названы протективными в отношении развития ряда сердечно-сосудистых катастроф, в том числе и после перенесенного ИМ [4, 6]. Носительство аллель I и генотип II сопряжено с более высокой выживаемостью и меньшей частотой возникновения сердечно-сосудистых катастроф в течение 12 месяцев после острого коронарного синдрома [5].

Значимое влияние на течение постинфарктного периода выявлено и для полиморфизма *Ser49Gly* гена *ADRB1*, как на уровне генотипа, так и на уровне аллелей. В группе генотипа *GlyGly* за год наблюдения не было зафиксировано неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в то время как в группе гомозигот *SerSer* насчитывалось 50 явлений *MACE*, а среди представителей гетерозигот – 14 *MACE*. Уровень статистической значимости отличия частот встречаемости *MACE GlyGly* от других генотипов составил 0,005, однако в связи с количеством исходов, равным нулю, рассчитать ОР не представляется возможным. Для носителей *SerSer* и *SerGly* генотипов данного полиморфного маркера ассоциативной связи с частотой возникновения неблагоприятных событий не установлено ($p>0,05$). ОР, равный 0,60 [0,38; 0,96], отражает положительное влияние на прогноз после ИМ и для аллеля *Gly* ($p=0,016$). В свою очередь, носительство аллеля *Ser* увеличивало вероятность наступления *MACE* в 1,66 раз (ОР=1,66 [1,04; 2,63], $p=0,016$).

По данным литературы, аллель *Ser* сопряжен с меньшим откликом на терапию бета-адреноблокаторами у больных ХСН и дилатационной кардиомиопатией и требует увеличения дозы таким пациентам для снижения частоты неблагоприятных исходов [8, 9], в то время как аллель *Gly* рассматривается в качестве кардиопротективного и обеспечивающего долговременную выживаемость [10]. Наши данные, полученные в отношении ИМ, согласуются с представленными выше и, вероятно, отражают влияние полиморфизма *Ser49Gly* гена *ADRB1* на течение сердечно-сосудистых заболеваний в целом.

Выводы:

1. Для оценки годового прогноза после перенесенного инфаркта миокарда с подъемом сегмента *ST* следует учитывать генетические особенности пациента.
2. Для улучшения 12-месячного прогноза и оптимизации терапии пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* посредством персонализированного подхода к выбору лекарственных препаратов, в частности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов, целесообразно проведение генетического анализа с определением полиморфизма генов *ACE (I/D)* и *ADRB1 (Ser49Gly)*.

Литература

1. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты / Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Никулина Н.Н., Загребельный А.В. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. №9(1). С. 4–14.
2. Переверзева К.Г., Воробьев А.Н., Никулина Н.Н., Мосейчук К.А., Правкина Е.А., Якушин С.С. Особенности обследования пациентов с ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике по данным регистрового наблюдения // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2014. №1. С. 90–96.
3. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. Москва, 2011. 303 с.
4. 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.
5. Боева О.И., Щеглова Е.В. Возможности прогнозирования неблагоприятного исхода у больных, перенесших острый коронарный синдром // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2007. №3. С. 19–23.
6. Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes in myocardial infarction / Araujo M.A., Goulart L.R., Cordeiro E.R. [et al.] // Int J Cardiol. 2005. №103(1). P. 27–32.
7. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction // J Am Coll Cardiol. 2008. №51. P. 210–247.
8. Magnusson Y., Levin M.C., Eggertsen R. Ser49Gly of beta1-adrenergic receptor is associated with effective betablocker dose in dilated cardiomyopathy // Clin. Pharmacol. Ther. 2005. №78(3). P. 221–231.
9. Aleong R.G., Sauer W.H., Robertson A.D., Liggett S.B., Bristow M.R. Adrenergic receptor polymorphisms and prevention of ventricular arrhythmias with bucindolol in patients with chronic heart failure // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2013. №6(1). P. 137–143.

10. A novel polymorphism in the gene coding for the beta1-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure / Borjesson M., Magnusson Y., Hjalmarson A. [et al.] // *Eur Heart J.* 2000. №21. P. 1853–1858.

References

1. Boytsov SA, Yakushin SS, Martsevich SY, Luk'yanov MM, Nikulina NN, Zagrebel'nyy AV, et al. Ambulatorno-poliklinicheskiy registr kardiovaskulyarnykh zabolevaniy v Ryazanskoj oblasti (REKVAZA): osnovnye zadachi, opyt sozdaniya i pervye rezul'taty. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2013;9(1):4-14. Russian.
2. Pereverzeva KG, Vorob'ev AN, Nikulina NN, Moseychuk KA, Pravkina EA, Yakushin SS. Osobennosti obsledovaniya patsientov s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa v ambulatornoy praktike po dannym registrovogo nablyudeniya. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. akademika Pavlova IP.* 2014;1:90-6. Russian.
3. Sychev DA. Farmakogeneticheskoe testirovanie: klinicheskaya interpretatsiya rezul'tatov. Moscow; 2011. Russian.
4. Boeva OI. Kliniko-geneticheskaya model' dvukhletnego prognoza u bol'nykh, perenesshikh epizod obostreniya ishemicheskoy bolezn'i serdtsa. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2008;15(2):68-70. Russian.
5. Boeva OI, Shcheglova EV. Vozmozhnosti prognozirovaniya neblagopriyatnogo iskhoda u bol'nykh, perenesshikh ostryy koronarnyy sindrom. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2007;3:19-23. Russian.
6. Araujo MA, Goulart LR, Cordeiro ER, et al. Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes in myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2005;103(1):27-32.
7. Antman EM, Hand M, Armstrong PW. Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am CollCardiol.* 2008;51:210-47.
8. Magnusson Y, Levin MC, Eggertsen R. Ser49Gly of beta1-adrenergic receptor is associated with effective betablocker dose in dilated cardiomyopathy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005;78(3):221-31.
9. Aleong RG, Sauer WH, Robertson AD, Liggett SB, Bristow MR. Adrenergic receptor polymorphisms and prevention of ventricular arrhythmias with bucindolol in patients with chronic heart failure. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2013;6(1):137-43.
10. Borjesson M, Magnusson Y, Hjalmarson A, et al. A novel polymorphism in the gene coding for the beta1-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21:1853-8.

Библиографическая ссылка:

Солодун М.В. Генетические маркеры годового исхода инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-22. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-22.pdf> (дата обращения: 28.03.2016). DOI: 10.12737/18640.