

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Ассоциации АД и АГ с генетическими маркерами,
по данным полногеномных исследований

Полиморфизм гена *TNF* у больных с ОКС:
данные регистров ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II

Однонуклеотидные варианты
rs6582147, rs10010305, rs2136810, rs17797829
как новые молекулярно-генетические маркеры
внезапной сердечной смерти

Ассоциация полиморфизма генов-кандидатов
с развитием эндокардитов неинфекционной
и инфекционной этиологии

Полиморфизм генов белков,
связанных с функцией эндотелия у пациентов
с инфекционным эндокардитом

Роль полиморфизма генов системы гемостаза
в оценке риска хирургического лечения хронической
тромбоэмболической легочной гипертензии

Вариации числа копий ДНК
в этиологии врожденных пороков сердца

Синдром Карвахаль: мутации гена десмоплакина

В ФОКУСЕ:

Кардиогенетика

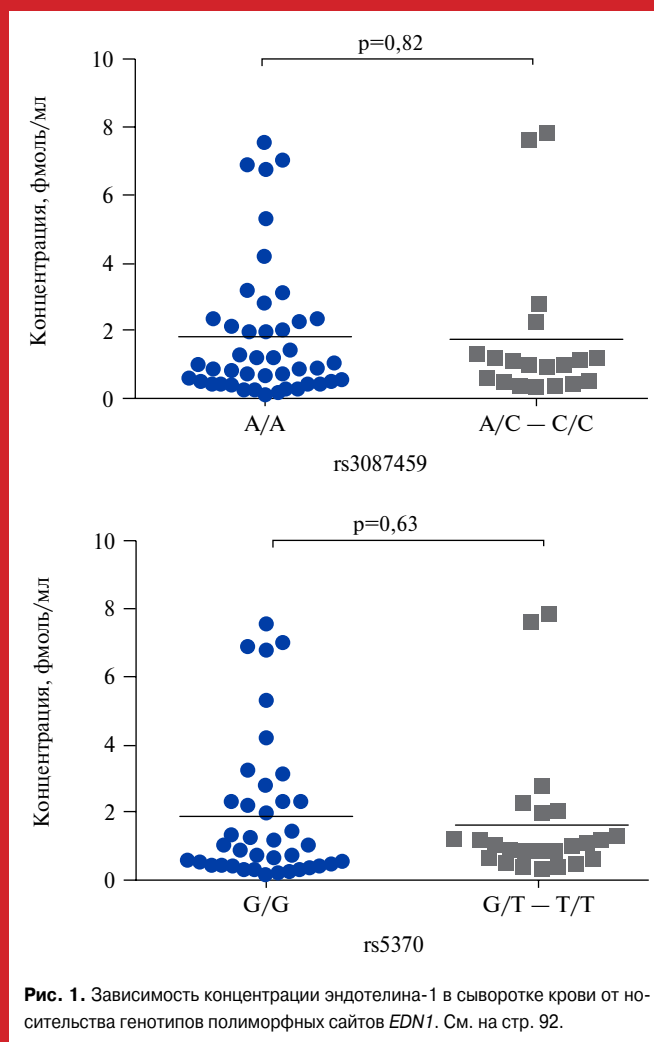


Рис. 1. Зависимость концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови от носительства генотипов полиморфных сайтов *EDN1*. См. на стр. 92.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

VII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2
ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

18–20 АПРЕЛЯ 2019 ГОДА

www.scardio.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в **Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в **Scopus, WoS, EBSCO**

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2016) 4,084
импакт-фактор (2016) 0,713

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.roscardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
www.roscardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Открытый доступ к архивам и текущим номерам

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Отдел рекламы Арина Барлова
Менеджер по работе с партнерами
Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@roscardio.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.,
Клещеногов А. С.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.
Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 23 (10) 2018

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)
Беленков Ю. Н. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Воевода М. И. (Новосибирск)
Галвич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козиолова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Владимир Габинский (США)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Коваленко (Украина)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)
Жильбер Массад (Франция)
Маркку Ниёминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Поповичи (Молдова)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Маркус Виигимаа (Эстония)

Адрес Редакции:
115478, Москва, а/я 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревизицки А. Ш. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

Воевода М. И. (Новосибирск)

Морозова Е. Ю.
Таратухин Е. О.
Родионова Ю. В.
Рыжова Е. В.

Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Олейников В. Э. (Пенза)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)

Издательство:
ООО "Силиция-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific
journals and publications of the Supreme Examination
Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, WoS, EBSCO

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2016) 4,084
Impact-factor (2016) 0,713

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
www.ros cardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.ros cardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

For information on how to request permissions to
reproduce articles/information from this journal, please
contact with publisher

The mention of trade names, commercial products or
organizations, and the inclusion of advertisements in
the journal do not imply endorsement by editors,
editorial board or publisher

Advertising department Arina Barlova
Tel.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.ru

Distribution department Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Taratukhin E. O.
Kleschenogov A. S.

Design, desktop publishing Andreeva V. Yu.
Morozova E. Yu.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 23 (10) 2018

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
Ar'kov O. Yu. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galjovich A. S. (Kazan)
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Koziova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitsky V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Jakushin S. S. (Ryazan)

Vojevoda M. I. (Novosibirsk)

Morozova E. Yu.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.

Ryzhova E. V.

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzemeshevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontsevaya A. V. (Moscow)
Lebedev D. S. (St-Petersburg)

Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
Oleynikov V. E. (Penza)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazakhstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Margus Viigimaa (Estonia)

Editorial office:
115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Publisher:
Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6

Обращение к читателям

7

CLINICAL MEDICINE NEWS

Clinical medicine updates: a review of international news

Address to the readers

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Малютин С. К., Максимов В. Н., Орлов П. С.,
Маздорова Е. В., Рябиков А. Н., Никитин Ю. П.,
Воевода М. И.

Ассоциации артериального давления и артериальной
гипертензии с генетическими маркерами, отобранными
по данным полногеномных исследований

8

Malyutina S. K., Maksimov V. N., Orlov P. S.,
Mazdorova E. V., Ryabikov A. N., Nikitin Yu. P.,
Voevoda M. I.

The association of blood pressure and hypertension with
genetic markers identified in genome-wide association
studies

Москаленко М. И., Пономаренко И. В., Полоников А. В.,
Чурносоев М. И.

Полиморфный локус RS11568818 гена *MMP7*
ассоциирован с развитием артериальной гипертензии
у женщин

14

Moskalenko M. I., Ponomarenko I. V., Polonikov A. V.,
Churnosov M. I.

Polymorphic locus RS11568818 of the *MMP7* gene
is associated with the development of essential hypertension
in women

Ложкина Н. Г., Хасанова М. Х., Толмачева А. А.,
Найдена Е. А., Стафеева Е. А., Козик В. А.,
Барбарич В. Б., Куимов А. Д., Максимов В. Н.,
Воевода М. И.

Факторы пятилетнего прогноза у больных, перенесших
острый коронарный синдром

18

Lozhkina N. G., Khasanova M. Kh., Tolmacheva A. A.,
Najdena E. A., Stafeeva E. A., Kozik V. A.,
Barbarich V. B., Kuimov A. D., Maksimov V. N.,
Voevoda M. I.

The influence of factors on five-year outcomes after acute
coronary syndrome

Бразник В. А., Мишушкина Л. О., Аверкова А. О.,
Зубова Е. А., Рогожина А. А., Евдокимова М. А.,
Галевич А. С., Терещенко С. Н., Козиолова Н. А.,
Глезер М. Г., Ягода А. В., Боева О. И., Хоролец Е. В.,
Карманчикова Е. А., Константинов В. О., Спешилов Г. И.,
Данковцева Е. Н., Затеишиков Д. А.

Полиморфизм гена *TNF* у больных с острым коронарным
синдромом: данные регистров ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II

22

Brazhnik V. A., Minushkina L. O., Averkova A. O.,
Zubova E. A., Rogozhina A. A., Evdokimova M. A.,
Galyavich A. S., Tereshchenko S. N., Koziolova N. A.,
Glezer M. G., Jagoda A. V., Boeva O. I., Khoroletz E. V.,
Karmanchikova E. A., Konstantinov V. O., Speshilov G. I.,
Dankovtseva E. N., Zateishchikov D. A.

Polymorphism of *TNF* gene in acute coronary syndrome
patients: data from the registries ORACLE I and ORACLE II

Николаев К. Ю., Урванцева И. А., Батуева К. Ю.,
Апарцин К. А., Горохова А. В., Ганюков В. И.,
Кочергин Н. А., Зеленская Е. М., Лифшиц Г. И.

Региональные аспекты ассоциаций полиморфизма гена
CYP2C19 с коронарным атеросклерозом при остром
коронарном синдроме

28

Nikolaev K. Yu., Urvantseva I. A., Batueva K. Yu.,
Apartsin K. A., Gorokhova A. V., Ganyukov V. I.,
Kochergin N. A., Zelenskaya E. M., Lifshitz G. I.

Regional aspects of associations of the *CYP2C19* gene
polymorphism with coronary atherosclerosis in acute
coronary syndrome

Рябов В. В., Гомбоева С. Б., Лугачева Ю. Г.,
Кулагина И. В., Карпов Р. С.

Неблагоприятные варианты генов метаболизма фолатов
у пациентов с острым коронарным синдромом
при необструктивном коронарном атеросклерозе
(текст доступен в электронной версии
doi:10.15829/1560-4071-2018-10-33-42)

33

Ryabov V. V., Gomboeva S. B., Lugacheva Yu. D.,
Kulagina I. B., Karpov R. P.

Unfavorable variants of folate metabolism genes
in patients with acute coronary syndrome
in non-obstructive coronary atherosclerosis
(text is available in electronic version
doi:10.15829/1560-4071-2018-10-33-42)

Брусенцов Д. А., Никулина С. Ю., Шестерня П. А.,
Чернова А. А.

Ассоциация полиморфных вариантов RS1800470 гена
трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ (*TGF- $\beta 1$*)
с тяжестью коронарного атеросклероза

43

Brusentsov D. A., Nikulina S. Yu., Shesternya P. A.,
Chernova A. A.

Association of RS1800470 polymorphic variants
of the transforming growth factor $\beta 1$ (*TGF- $\beta 1$*) gene with
the severity of coronary atherosclerosis

- Рубаненко А. О., Рубаненко О. А., Лимарева Л. В., Щукин Ю. В.
Генетические полиморфизмы матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 и развитие послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста 48
Rubanenko O. A., Rubanenko A. O., Limareva L. V., Shchukin Yu. V.
Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and development of postoperative atrial fibrillation in elderly patients
- Никулина С. Ю., Чернова А. А., Третьякова С. С., Никулин Д. А.
Прогнозирование нарушений сердечной проводимости с использованием методов математического анализа (текст доступен в электронной версии doi:10.15829/1560-4071-2018-10-53-58) 53
Nikulina S. Yu., Chernova A. A., Tretyakova S. S., Nikulin D. A.
Prediction of cardiac conduction disorders using the methods of mathematical analysis (text is available in electronic version doi:10.15829/1560-4071-2018-10-53-58)
- Орлов П. С., Иванощук Д. Е., Иванова А. А., Малинина С. К., Новосёлов В. П., Воевода М. И., Максимов В. Н.
Исследование ассоциаций полиморфизмов генов *KCNN2* и *NOS1AP* с внезапной сердечной смертью 59
Orlov P. S., Ivanoshchuk D. E., Ivanova A. A., Malyutina S. K., Novosyolov V. P., Voevoda M. I., Maximov V. N.
Association of polymorphisms *KCNN2* and *NOS1AP* with sudden cardiac death
- Иванова А. А., Максимов В. Н., Моисеева Д. И., Малинина С. К., Новоселов В. П., Воевода М. И.
Однонуклеотидные варианты rs6582147, rs10010305, rs2136810, rs17797829 как новые молекулярно-генетические маркеры внезапной сердечной смерти 64
Ivanova A. A., Maksimov V. N., Moiseeva D. I., Malyutina S. K., Novoselov V. P., Voevoda M. I.
Single nucleotide variants rs6582147, rs10010305, rs2136810, rs17797829 as new molecular genetic markers of sudden cardiac death
- Максимов В. Н., Иванова А. А., Орлов П. С., Иванощук Д. Е., Малинина С. К., Новосёлов В. П., Воевода М. И.
Проверка ассоциации новых полиморфизмов с внезапной сердечной смертью у мужчин 70
Maksimov V. N., Ivanova A. A., Orlov P. S., Ivanoshchuk D. E., Malyutina S. K., Novosyolov V. P., Voevoda M. I.
Association study of new polymorphisms with sudden cardiac death in men
- Кох Н. В., Воронина Е. Н., Ефремова Т. В., Солдатова Г. С., Лифшиц Г. И.
Генетические факторы риска синдрома цитолиза при терапии обострений хронических сердечно-сосудистых заболеваний 76
Koch N. V., Voronina E. N., Efremova T. B., Soldatova G. S., Lifshitz G. I.
Genetic risk factors of cytotoxicity syndrome in the treatment of recrudescence of chronic cardiovascular diseases
- Бахарева Ю. С., Максимов В. Н., Акиншина Е. И., Чапаева Н. Н.
Ассоциация полиморфизма некоторых генов-кандидатов с развитием эндокардитов неинфекционной и инфекционной этиологии 83
Bakhareva Yu. S., Maksimov V. N., Akinshina E. I., Chapaeva N. N.
Association of polymorphism of some candidate genes with the development of non-infectious and infectious endocarditis
- Понасенко А. В., Цепочкина А. В., Кутихин А. Г., Кудрявцева Ю. А.
Полиморфизм генов белков, связанных с функцией эндотелия, у пациентов с инфекционным эндокардитом 88
Ponassenko A. V., Tsepokina A. V., Kutixin A. G., Kudryavtseva Yu. A.
Polymorphism of protein genes associated with endothelial function in patients with infective endocarditis
- Михалина Е. В., Мулерова Т. А., Максимов В. Н., Воевода М. И., Огарков М. Ю.
Ассоциации генетических маркеров симпатoadреналовой системы и эндотелиальной дисфункции с ишемической болезнью сердца на примере малочисленной популяции шорцев 98
Mikhailina E. V., Mulerova T. A., Maksimov V. N., Voevoda M. I., Ogarkov M. Yu.
Associations of genetic markers of the sympathoadrenal system and endothelial dysfunction with coronary heart disease on the example of a small Shoriya population
- Логонова И. Ю., Каменская О. В., Чернявский А. М., Шилова А. Н., Ломиворотов В. В.
Роль полиморфизма генов системы гемостаза в оценке риска хирургического лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии 106
Loginova I. Yu., Kamenskaya O. V., Chernyavskij A. M., Shilova A. N., Lomivorotov V. V.
The role of polymorphism of hemostatic system genes in the risk assessment of the surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension
- Кошельская О. А., Журавлева О. А.
Маркеры хронической болезни почек и нарушения ренальной гемодинамики у пациентов с контролируемой артериальной гипертензией высокого риска 112
Koshel'skaya O. A., Zhuravleva O. A.
Markers of chronic kidney disease and disorders of renal hemodynamics in patients with medically-controlled arterial hypertension and high and very high cardiovascular risk

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ		OPINION ON A PROBLEM	
Слепухина А. А., Лебедев И. Н., Лифшиц Г. И. Вариации числа копий ДНК в этиологии врожденных пороков сердца (текст доступен в электронной версии doi:10.15829/1560-4071-2018-10-119-126)		119	Slepukhina A. A., Lebedev I. N., Lifshitz G. I. Variation of DNA copies number in etiology of congenital heart defects (text is available in electronic version doi:10.15829/1560-4071-2018-10-119-126)
КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ		CLINIC AND PHARMACOTHERAPY	
Барбараш О. Л., Кашталап В. В. Двойная антитромбоцитарная терапия у пациентов с острым коронарным синдромом. Результаты реальной клинической практики		127	Barbarash O. L., Kashtalap V. V. Dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome. Results of actual clinical practice
Баранова Е. И. Новые стандарты безопасности антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий		136	Baranova E. I. New safety standards for anticoagulant therapy in the treatment of atrial fibrillation
ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ		LITERATURE REVIEWS	
Синицкий М. Ю., Понасенко А. В. Роль полиморфизма и особенностей экспрессии генов рецепторов врожденного иммунного ответа в патогенезе инфекционного эндокардита (текст доступен в электронной версии doi:10.15829/1560-4071-2018-10-145-150)		145	Siniczkij M. Yu., Ponasenکو A. V. The role of polymorphism and expression features of innate immune response receptors genes in the pathogenesis of infectious endocarditis (text is available in electronic version doi:10.15829/1560-4071-2018-10-145-150)
Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Курушко Т. В., Ермакович Д. П., Засим Е. В., Даниленко Н. Г. Синдром Карвахаль: краткий обзор и клинический случай кардиомиопатии, ассоциированной с компаунд гетерозиготными мутациями гена десмоплакина (текст доступен в электронной версии doi:10.15829/1560-4071-2018-10-151-159)		151	Vaikhanskaya T. G., Sivitskaya L. N., Kurushko T. V., Ermakovich D. P., Zasim E. V., Danilenko N. G. Carvajal syndrome: a brief overview and clinical case of cardiomyopathy, associated with compound heterozygous mutations of the desmoplakin gene (text is available in electronic version doi:10.15829/1560-4071-2018-10-151-159)
ИНФОРМАЦИЯ		INFORMATION	
5 Европейский конгресс по электронной кардиологии и электронному здравоохранению (текст доступен в электронной версии)		160	5th European Congress on eCardiology and eHealth (Abstract book) (text is available in electronic version)

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: www.russjcardiol.elpub.ru

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2018):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Группа авторов из Швеции обратилась к проблеме внебольничной остановки сердца и связи её исходов с социально-экономическими показателями населённого пункта или территории. Jonsson, et al. (2018) анализировали ретроспективно случаи остановки сердца по медицинским записям в период с 2006 по 2015 гг на территории Стокгольма и окрестностей. Адрес каждого пациента был сопоставлен с картой уровня дохода и уровня образования по населённым пунктам. В многофакторный анализ включили пол, возраст, время до приезда скорой помощи, показания свидетелей, исходный ритм сердца, этиологию, а также само место события и дату. Проанализировано 7,4 тыс. случаев. Показано, что достоверно выше была 30-дневная выживаемость на территориях, где живёт больше людей с университетским образованием. Отношение шансов выжить у пациентов в верхнем квинтиле по образованию в сравнении с нижним было 1,7. Связи со средним доходом не было.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Авторы из Израиля, Glikson, et al. (2018), рассмотрели терапию антикоагулянтами с точки зрения оториноларингологов, а именно, проблемы носового кровотечения. В период с 2011 по 2017 гг. Они включили 109 пациентов, поступивших в связи с тяжёлым эпистаксисом на фоне приёма ацетилсалициловой кислоты, варфарина, клопидогрела, блокаторов Ха (последних было 35 человек). Антитромбоцитарная терапия характеризовалась более высокой частотой кровотечений и необходимости хирургической остановки. Среди антикоагулянтов более сложными для остановки были кровотечения в группе аписабана в сравнении с ривароксабаном и варфарином. Частота повторных госпитализаций ввиду кровотечений была ниже в группе Ха-ингибиторов в сравнении с антитромбоцитарными средствами и варфарином. Прекращение приёма ингибиторов Ха-фактора было эффективно в предотвращении новых эпизодов эпистаксиса.

(По данным: *Laryngoscope*, 2018)

Авторы из Японии, Okamoto, et al. (2018) изучали данные эхокардиографии при дегенеративной митральной регургитации. Вопросом исследования была необходимость хирургического лечения при бессимптомном пороке. Включено 529 пациентов с умеренной и тяжёлой регургитацией (3-4 степени), из которых 188 не имели симптомов, сохраняли синусовый ритм и не имели лёгочной гипертензии. При этом, фракция выброса левого желудочка была <60%, а конечно-диастолический размер ≥ 40 мм. Скорость пика Е при степени 4+ оказалась значимо выше, чем при степени 3+, была ассоциирована с тяжестью регургитации, а также клиническими признаками

далеко зашедшего порока. У 35% пациентов в течение 4,3 лет наблюдения развились сердечно-сосудистые события. Многофакторный анализ показал, что скорость пика Е является их независимым предиктором.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Взаимосвязь кишечной микрофлоры и восстановления после инфаркта миокарда изучали Tang, et al. (2018) в эксперименте. У мышей, за 7 дней до индукции инфаркта миокарда, они уничтожали микрофлору при помощи антибиотиков. Далее оценивалось состояние иммунной системы. Также применялись методы трансплантации моноцитов, фекальной реконституции, применялись препараты лактобацилл. Показано, что после применения антибиотиков у мышей значительно хуже протекает восстановление после инфаркта миокарда, этому сопутствовали изменения в составе миеоидных клеток, была снижена инфильтрация периинфарктной зоны моноцитами. После трансплантации моноцитов, фекальной реконституции и применения пробиотиков физиологический статус и выживаемость мышей существенно улучшились.

(По данным: *Circulation*, 2018)

Шведские авторы, Johansson, et al. (2018) обратились к понятию нейроэндокринной активации и дисфункции эндотелия как факторам прогноза переломов у стариков. Включена когорта 5,4 человек в городе Мальмё, средний возраст 69 лет, период наблюдения 8,1 лет. Оценивалась связь уровней СТ-proAVP, СТ-proET-1, MR-proADM, MR-proANP с переломами позвонков, костей таза и конечностей. Переломы случились у 1 тыс. человек (19%), шанс был выше у женщин и с повышением возраста, а также низкой массой тела, более низким диастолическим давлением, приёмом гипотензивной терапии, а также анамнезом переломов. Среди маркеров независимо прогнозировали переломы MR-proADM, MR-proANP.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Польские исследователи, Martynowicz, et al. (2018), изучали связь бруксизма (сокращений жевательных мышц по время сна) и артериальной гипертензии. Было включено 70 человек, половина — гипертоники, половина — с нормальным артериальным давлением. Проводилась запись ряда показателей — кардиореспираторная полиграфия. В группе исследования (гипертензия) индекс бруксизма (частота эпизодов) был существенно и достоверно выше. Дополнительными независимыми факторами повышения индекса бруксизма были повышенный индекс массы тела, низкая сатурация крови кислородом, особенно, в случае $\text{SaO}_2 < 90\%$.

(По данным: *J Clin Med*, 2018)

Уважаемые коллеги!

В этом номере журнала вашему вниманию представлены статьи, освещающие проблемы генетики сердечно-сосудистых заболеваний. Самые частые из них относятся к категории мультифакториальных. В статьях излагаются результаты исследований генетических маркёров артериальной гипертензии, прогноза острого коронарного синдрома, внезапной сердечной смерти. Казалось бы, уже реализовано множество проектов по изучению этих вопросов. Но проблема мультифакториальных заболеваний настолько сложна, что мы пока мало приблизились к её решению. Мы до сих пор находимся на этапе накопления знаний с надеждой, что недалеко то время, когда количество перейдёт в качество. А для такого перехода важны не только глобальные международные проекты с сотнями тысяч участников, но и небольшие качественно выполненные научные исследования на отдельных этнических группах, отличающихся блоками сцепления, частотами генотипов и аллелей изучаемых маркёров, проживающих в специфических условиях среды, имеющих особенности питания. В случае мультифакториальных заболеваний безоговорочно переносить результаты исследований с одних популяций на другие без проведения собственных репликативных исследований было бы не совсем правильно, поскольку не получается с достаточной точностью предсказать по каким генетическим маркёрам популяции будут совпадать, а по каким — отличаться. Большой интерес представляют перспективные исследования, такие как



в статье, описывающей влияние различных факторов на пятилетние исходы после перенесенного острого коронарного синдрома. Это очень трудоёмкие и время затратные проекты, но они дают крайне ценную информацию, в прямом смысле проверенную временем. В обзоре уделено внимание такой ещё мало изученной проблеме, как вариации числа копий ДНК в этиологии врожденных пороков сердца. В совокупности статьи номера журнала хорошо отражают текущее состояние исследований в области генетики мультифакториальных сердечно-сосудистых заболеваний в России.

Воевода Михаил Иванович
д.м.н., академик РАН

Ассоциации артериального давления и артериальной гипертензии с генетическими маркерами, отобранными по данным полногеномных исследований

Малютина С. К., Максимов В. Н., Орлов П. С., Маздорова Е. В., Рябиков А. Н., Никитин Ю. П., Воевода М. И.

Генетически детерминированная предрасположенность к артериальной гипертензии (АГ) и регуляции артериального давления (АД) интенсивно изучается в полногеномных ассоциативных исследованиях (GWAS). Результаты GWAS требуют репликации на независимых выборках.

Цель. Изучение в российской популяционной выборке ассоциаций АД и АГ с полиморфизмом генетических маркеров, идентифицированных в GWAS.

Материал и методы. В дизайне "случай-контроль" мы рекрутировали лиц с АГ, установленной до 50 лет по критериям АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. и/или принимающих гипотензивную терапию, и лиц с "нормальным" АД по данным двух обследований из популяционной выборки, Новосибирск. Всего включено 514 мужчин/женщин, 45-69 лет. По материалам GWAS были отобраны 24 маркера гипертензии, настоящий анализ выполнен по 8 маркерам (rs13082711, rs1173771, rs13107325, rs3918226, rs1799945, rs805303, rs1458038, rs932764). Использовали стандартизованные эпидемиологические методы исследования (измерение АД, антропометрия, медицинская история АГ и лечения, факторы риска АГ, социально-демографические параметры). Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) тестировали с помощью ПЦР в реальном времени.

Результаты. В исследованной выборке реплицирована ассоциация полиморфизма rs3918226 промотора гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) с уровнем систолического АД (мужчины, носители T-аллеля, имели систолическое АД на 9 мм рт.ст. выше против генотипа CC, $p=0,049$ независимо от возраста). Выявлена новая ассоциация полиморфизма rs932764 гена фосфолипазы C-эпсилон изоформы (PLCE1) с АГ (протективный характер генотипа AG у мужчин, $p=0,017$ независимо от возраста и массы тела). Подтверждена ассоциация полиморфизма rs13107325 гена растормимого носителя семейства 39/транспортера Zn/член 8 (SLC39A8) с систолическим АД (у мужчин, носителей S-аллеля, показатели систолического АД были выше против генотипа TT, $p=0,044$ в мультивариантном анализе).

Заключение. В анализе связи фенотипов АД и АГ с 8 генетическими маркерами в российской популяционной выборке реплицированы две известные ассоциации, выявлена новая ассоциация и получены данные по модулирующему эффекту пола и массы тела. Эти связи в сибирской популяции, отличной от ранее исследованных популяций по профилю факторов риска, климато-географическим и другим параметрам, предполагают вовлеченность идентифицированных или близких локусов в механизмы предрасположенности к АГ.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):8–13
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-8-13

Ключевые слова: артериальное давление, эссенциальная артериальная гипертензия, генетические маркеры, однонуклеотидные полиморфизмы, полно-геномное ассоциативное исследование, популяция.

Финансирование. Работа поддержана РФФИ (13-04-01955) и бюджетом РАН (0324-2018-0001).

Конфликт интересов: не заявлен.

Благодарности. Авторы благодарны проф. М. Bobak за помощь в планировании работы, с.н.с. Щербаковой Л. В., с.н.с. Веревкину Е. Г. за участие в создании базы данных.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт Цитологии и Генетики сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Малютина С. К. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466, WoS: J-1651-2018, Максимов В. Н. — д.м.н., доцент, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496, WoS: H-7676-2012, Орлов П. С. — н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-9371-2178, WoS: T-6245-2018, Маздорова Е. В. — к.м.н., н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0003-0415-6478, WoS: J-4734-2018, Рябиков А. Н. — д.м.н., профессор, в.н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-9868-855X, WoS: J-4565-2018, Никитин Ю. П. — д.м.н., академик РАН, ORCID: 0000-0002-3932-2299, WoS: D-2774-2018, Воевода М. И. — д.м.н., академик РАН, директор, ORCID: 0000-0001-9425-413X, WoS: N-6713-2015.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mazdorova@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ОНП — однонуклеотидные полиморфизмы, ПЦР — полимеразная цепная реакция, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, eNOS — эндотелиальная NO-синтаза, GWAS — genome-wide association study (полно-геномное ассоциативное исследование), PLCE1 — фосфолипазы C-эпсилон изоформы, SLC39A8 — растормимый носитель семейства 39/транспортера Zn/член 8.

Рукопись получена 31.05.2018

Рецензия получена 23.07.2018

Принята к публикации 30.07.2018

The association of blood pressure and hypertension with genetic markers identified in genome-wide association studies

Malyutina S. K., Maksimov V. N., Orlov P. S., Mazdorova E. V., Ryabikov A. N., Nikitin Yu. P., Voevoda M. I.

Genetic background of hypertension (AT) and blood pressure (BP) regulation is extensively investigated in genome-wide association studies (GWAS). The findings from recent GWAS require replication in independent samples.

Aim. To investigate the association between BP and AT in Russian population and several single nucleotide polymorphisms identified in GWAS.

Material and methods. In the frame of "case-control" design we recruited subjects with AT diagnosed at age below 50 according to the criteria of BP $>140/90$ mm Hg and/or receiving antihypertensive therapy, and subjects with normotension according to 2 examinations from population sampling, Novosibirsk, totally included 514, men/women aged 45-69 years). From published GWAS we selected 24 genetic

markers related to hypertension, 8 markers were included for present analysis (rs13082711, rs1173771, rs13107325, rs3918226, rs1799945, rs805303, rs1458038, rs932764). Standard epidemiological methods were used (BP measurement, anthropometry, medical history of AT and treatment, risk factors of AT, socio-demographic parameters). Single nucleotide polymorphisms (SNPs) were tested using real time PCR.

Results. In studied sample we replicated the association between rs3918226 (promoter region of gene of endothelial NO synthase; eNOS) and systolic BP (T-allele carriers had 9 mm Hg higher systolic BP than CC carriers in men, $p=0,049$ independent of age). New association was found between rs 932764 (gene of

phospholipase-c-epsilon-1 isoform, *PLCE1*) and AT (heterozygotes genotype AG was protective in men, $p=0,017$ independent of age and body mass). The association between rs13107325 (gene of soluble carrier family 39/zinc transporter/member 8, *SLC39A8*) and systolic BP was confirmed (in men, C-allele carriers had higher systolic BP values than TT carriers, $p=0,044$, multivariable adjusted).

Conclusion. In analysis of relationship between phenotypes of BP and AT and 8 genetic markers of AT in Russian population sample we replicated two known associations, revealed new association and identified new data on modulating effect of sex and body mass. These replications in newly studied Siberian population, different from early studied populations by risk factors profile, climate, geographic and other parameters, support the involvement of identified or close loci in potential mechanisms of AT susceptibility.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):8–13

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-8-13>

Key words: blood pressure, essential hypertension, genetic markers, single nucleotide polymorphisms, wide-genome association study, population.

Funding. This study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (13-04-01955) and the budget of the Russian Academy of Sciences (0324-2018-0001).

Высокая распространенность и серьезное прогностическое значение определяют глобальность проблемы артериальной гипертензии (АГ). По данным Всемирной организации здравоохранения около 1 млрд людей в мире страдают АГ, что приводит ежегодно к 9,5 млн смертей от ее осложнений [1].

Новые данные в отношении генетической детерминированности АГ предоставляет полногеномное сканирование. В недавних полногеномных исследованиях (GWAS) идентифицировано более 50 локусов, значимо ассоциированных с систолическим (САД), и диастолическим артериальным давлением (ДАД) и АГ [2–7]. В последние 5 лет полногеномными проектами, выполненными в мультистадийном дизайне на выборках порядка 100–200 тыс. индивидуумов, выявлены новые маркеры АГ [8, 9].

Целью настоящей работы является изучение в российской популяционной когорте ассоциаций артериального давления (АД) и АГ с полиморфизмом ряда генетических маркеров, идентифицированных по данным GWAS.

Настоящая работа является второй частью публикации результатов исследования [10] и включает анализ по 8 маркерам.

Материал и методы

Исследование проводилось по дизайну “случай–контроль”. Объект исследования: 514 человек 45–69 лет, отобранных из российской популяционной когорты долгосрочного наблюдения (Новосибирск), ранее включенной в международный консорциум HYPERGENES по изучению генетических детерминант эссенциальной гипертензии с применением технологий GWAS [11, 12]. Выбор возрастного диапазона 45–69 лет обусловлен формированием отчетливых

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Acknowledgements. We would like to thank prof. M. Bobak for help in planning the work, Sherbakova L.V., Verevkin E.G. for participation in the creation of the database.

SRI of Therapy and Prevention Medicine — branch of SD RAS, The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Malyutina S.K. ORCID: 0000-0001-6539-0466, WoS: J-1651-2018, Maksimov V.N. ORCID: 0000-0002-7165-4496, WoS: H-7676-2012, Orlov P.S. ORCID: 0000-0001-9371-2178, WoS: T-6245-2018, Mazdorova E.V. ORCID: 0000-0003-0415-6478, WoS: J-4734-2018, Ryabikov A.N. ORCID: 0000-0001-9868-855X, WoS: J-4565-2018, Nikitin Yu. P. ORCID: 0000-0002-3932-2299, WoS: D-2774-2018, Voevoda M.I. ORCID: 0000-0001-9425-413X, WoS: N-6713-2015.

Received: 31.05.2018 **Revision Received:** 23.07.2018 **Accepted:** 30.07.2018

количественных (уровень АД) и качественных (наличие АГ/нормотензия) фенотипов у обследуемых в этом возрасте. Группы включения: группа “случай” и группа “контроль”. В группу “случай” вошли мужчины и женщины с диагнозом АГ, установленным в возрасте до 50 лет по критериям АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. (ESH, 2003; РМОАГ/ВНОК 2010) и/или принимающие гипотензивную терапию ($n=346$; 60% мужчин). Контрольная группа (1:2) включала парных по полу и возрасту лиц с “нормальным” АД по той же классификации, подтвержденным не менее чем в двух обследованиях, разделенных интервалом не менее 6 мес. ($n=168$). Обследуемая популяционная выборка является европеоидной. Исследование одобрено Этическим Комитетом НИИТПМ. Участники подписали информированное согласие.

Использовали стандартизованные эпидемиологические методы исследования (измерение АД, антропометрия, медицинская история АГ и лечения, оценка факторов риска АГ, социально-демографические параметры), и лабораторные методы (ПЦР в реальном времени).

АД участника измеряли в 2-сессиях, с промежутком в 1 нед. После отдыха 5 мин, АД измеряли последовательно 5 раз. Использовали автоматический цифровой тонометр АД (Omron M5-1). Персонал был стандартизован по контролю качества измерения АД на основе рекомендаций Британского общества гипертензии (BHS).

Измерение массы тела производили с точностью до 0,2 кг, измерение роста — с точностью до 0,5 см, измерение объема талии и бедер — с точностью до 0,5 см. Использовали рычажные медицинские весы и стандартный ростометр. Расчет антропометрических индексов проводили по стандартным формулам.

Таблица 1

Частоты генотипов ОНП в группе с АГ и контрольной группе (мужчины и женщины, 45-69 лет, Новосибирск)

ОНП	Генотипы	Контрольная группа		АГ		p
		n	%	n	%	
Мужчины						
rs13082711 SLC4A7	CC	8	6,8	7	4	0,389
	CT	36	30,8	64	36,6	
	TT	73	62,4	104	59,4	
rs13107325 SLC39A8	CC	94	79,7	147	84	0,271
	CT	16	13,6	23	13,1	
	TT	8	6,8	5	2,9	
rs1173771 NPR3-C5orf23	AA	22	19	37	21,1	0,324
	AG	54	46,6	92	52,6	
	GG	40	34,5	46	26,3	
rs1799945 HFE	GG	3	2,5	2	1,2	0,503
	CG	35	29,7	45	26	
	CC	80	67,8	126	72,8	
rs805303 BAT2-BAT5	AA	17	14,5	18	10,2	0,297
	AG	43	36,8	79	44,9	
	GG	57	48,7	79	44,9	
rs932764 PLCE1	AA	31	27	51	30,4	0,235
	AG	62	53,9	74	44	
	GG	22	9,1	43	25,6	
rs 1458038 FGF5	CC	61	51,7	78	44,8	0,492
	CT	48	40,7	79	45,4	
	TT	9	7,6	17	9,8	
rs3918226 eNOS	CC	103	90,4	147	85,0	0,047
	CT	9	7,9	26	15,0	
	TT	2	1,8	0	0	
Женщины						
rs13082711 SLC4A7	CC	2	5,4	8	6,7	0,943
	CT	12	32,4	40	33,6	
	TT	23	62,2	71	59,7	
rs13107325 SLC39A8	CC	27	75	76	63,9	0,317
	CT	3	8,3	22	18,5	
	TT	6	16,7	21	17,6	
rs1173771 NPR3-C5orf23	AA	10	27	22	18,5	0,069
	AG	22	59,5	58	48,7	
	GG	5	13,5	39	32,8	
rs1799945 HFE	GG	0	0	7	6	0,237
	CG	11	30,6	41	35,3	
	CC	25	69,4	68	58,6	
rs805303 BAT2-BAT5	AA	4	11,1	16	13,8	0,170
	AG	20	55,6	44	37,9	
	GG	12	33,3	56	48,3	
rs932764 PLCE1	AA	6	20	37	36,3	0,042
	AG	20	66,7	41	40,6	
	GG	4	13,3	23	22,8	
rs 1458038 FGF5	CC	15	40,5	51	42,9	0,968
	CT	18	48,6	56	47,1	
	TT	4	10,8	12	10,1	
rs3918226 eNOS	CC	29	85,3	98	86,7	0,661
	CT	5	14,7	13	11,5	
	TT	0	0	2	1,8	

Из образцов клеток крови выполнена экстракция ДНК и генотипирование по 24 маркерам (rs11646213, rs17367504, rs11191548, rs12946454, rs16998073, rs1530440, rs653178, rs1378942, rs1004467, rs381815, rs2681492, rs2681472, rs3184504, rs2384550, rs6495122,

rs6773957, rs13082711, rs1173771, rs13107325, rs3918226, rs1799945, rs805303, rs1458038, rs932764). В настоящий анализ включены 8 последних из перечисленных локусов. ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) тестировали с помощью ПЦР в реальном времени. В случайной подвыборке (10%) использовали дополнительные методики, в частности, высокоточный анализ плавления (HRM-анализ). Воспроизводимость результатов составила 95-96%.

Для статистического анализа использовали SPSS (v.13.0) и SAS (v.9.1). Для распределения ОНП тестировали отклонение от равновесия Харди-Вайнберга в контрольной группе (по критерию Хи-квадрат). При нормальном распределении достоверность различий средних проверяли с помощью t-теста для двух независимых выборок. При отклонении от нормального распределения, сравнение проводилось с помощью теста Крускала-Уоллиса, достоверность различий дополнительно проверяли с помощью теста Манна-Уитни для двух независимых выборок. Определяли частоты генотипов и аллелей ОНП в группе АГ и контроле. Ассоциация ОНП с факторными показателями проверялась с помощью таблиц сопряженности (Хи-квадрат Пирсона). Относительный риск заболевания вычисляли как отношение шансов (Odds ratio, OR). Ассоциации с дихотомизированными генотипами оценивали в одновариантной и многовариантной логистической регрессионной регрессии. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

В проекте в целом, исследовали 24 перспективных маркера АГ, отобранных по данным GWAS. В настоящий анализ включены 8 генетических маркера. По результатам генотипирования, из исследуемых ОНП, отклонение от равновесия Харди-Вайнберга в контрольной группе выявлено для ОНП rs932764 гена фосфолипазы С-эпсилон изоформы ($p < 0,05$). Это связано с тем, что контрольная группа не полностью соответствует критериям групп, где должно соблюдаться равновесие Харди-Вайнберга. Выполнен анализ ассоциаций количественного (уровни АД) и качественного фенотипов (АГ) с генетическими маркерами. В первую очередь, проведена сравнительная оценка частот генотипов для 24 ОНП, наблюдаемых в полной выборке, в группах с АГ (случай) и нормотензией (контроль). Частоты генотипов исследованных ОНП в контрольной группе и группе с АГ представлены в таблице 1. Дальнейшие оценки были сделаны в отношении средних уровней АД для различных генотипов ОНП — в общей выборке и при распределении по полу (табл. 2).

Для полиморфизма rs3918226 промотора гена эндотелиальной NO синтазы (eNOS) в нестандартной

Таблица 2

Уровни САД и ДАД в зависимости от генотипов ОНП (мужчины, женщины 45-69 лет, Новосибирск)

ОНП	Генотипы	n	АД систолическое М (SD)	p	АД диастолическое М (SD)	p
Мужчины						
rs13082711 SLC4A7	CC	15	141,62 (26,96)	0,999	88,61 (17,2)	0,997
	CT	100	141,9 (24,1)		88,69 (12,08)	
	TT	177	141,8 (24,76)		88,57 (12,04)	
rs13107325 SLC39A8	CC	241	142,86 (25,47)	0,033	88,96 (12,56)	0,099
	CT	39	140,35 (20,1)		88,58 (11,52)	
	TT	13	124,8 (10,35)		81,42 (7,35)	
rs1173771 NPR3-C5orf23	AA	59	139,27 (19,97)	0,273	88,01 (11,35)	0,523
	AG	146	144,12 (26,53)		89,47 (12,66)	
	GG	86	139,6 (24,12)		87,71 (12,54)	
rs1799945 HFE	GG	5	138,57 (18,24)	0,837	90,77 (15,84)	0,497
	CG	80	140,46 (24,36)		87,26 (11,98)	
	CC	206	142,17 (24,76)		89,08 (12,45)	
rs805303 BAT2-BAT5	AA	35	144,93 (26,23)	0,142	88,3 (12,98)	0,068
	AG	122	144,29 (26,05)		90,57 (12,75)	
	GG	136	138,75 (22,54)		87,01 (11,64)	
rs932764 PLCE1	AA	82	142,48 (25,91)	0,573	88,7 (12,49)	0,597
	AG	136	139,9 (24,03)		87,75 (12,08)	
	GG	65	143,45 (24,01)		89,61 (12,97)	
rs 1458038 FGF5	CC	139	140,76 (24,55)	0,606	88,08 (12,38)	0,544
	CT	127	143,05 (24,66)		89,43 (12,6)	
	TT	26	138,58 (22,91)		87,09 (10,15)	
rs3918226 eNOS	CC	250	140,97 (24,54)	0,033	88,72 (12,59)	0,319
	CT	35	151,32 (22,44)		89,78 (9,78)	
	TT	2	122,5 (4,95)		76,33 (2,36)	
Женщины						
rs13082711 SLC4A7	CC	10	151,02 (33,83)	0,827	93,59 (22,49)	0,639
	CT	52	148,52 (23,24)		89,26 (10,69)	
	TT	93	146,76 (23,98)		89,92 (13,26)	
rs13107325 SLC39A8	CC	102	147,27 (25,22)	0,771	89,02 (13,08)	0,344
	CT	25	151,05 (22,21)		91,38 (10,39)	
	TT	27	147,02 (22,78)		92,87 (15,17)	
rs1173771 NPR3-C5orf23	AA	32	147,68 (22,6)	0,908	89,75 (11,38)	0,596
	AG	80	146,9 (26,33)		90,87 (14,35)	
	GG	43	148,93 (21,97)		88,33 (12,21)	
rs1799945 HFE	GG	7	148,12 (18,12)	0,934	92,98 (9,61)	0,787
	CG	51	149,06 (24,76)		90,46 (12,94)	
	CC	93	147,48 (24,68)		89,62 (13,76)	
rs805303 BAT2-BAT5	AA	20	144,72 (21,53)	0,819	86,84 (14,07)	0,360
	AG	64	146,25 (22,02)		89,08 (11,58)	
	GG	67	148,12 (25,38)		91,25 (14,03)	
rs932764 PLCE1	AA	43	148,63 (21,33)	0,955	91,66 (11,85)	0,842
	AG	61	148,8 (27,98)		90,48 (15,22)	
	GG	27	150,33 (21,6)		89,9 (9,89)	
rs 1458038 FGF5	CC	65	149,53 (26,23)	0,653	89,55 (11,98)	0,187
	CT	14	146,75 (22,63)		91,37 (14,30)	
	TT	16	143,95 (24,54)		84,80 (11,57)	
rs3918226 eNOS	CC	125	147,73 (24,97)	0,844	89,53 (12,46)	0,985
	CT	18	145,65 (18,60)		89,1 (11,92)	
	TT	2	139,33 (9,9)		88,5 (10,61)	

зованном анализе подтверждена ассоциация с АГ ($p=0,047$) (табл. 1) и уровнем САД у мужчин ($p=0,033$) (табл. 2). В отношении количественного фенотипа (уровень АД) среди мужчин носителей Т аллеля (ТТ/СТ) САД было на 9 мм рт.ст. выше, чем у носителей СС генотипа 149,8 мм рт.ст. против 140,9 мм рт.ст.,

$p=0,041$). В мультивариантном анализе связь полиморфизма rs3918226 с САД сохранялась с пограничным уровнем значимости для мужчин ($p=0,049$).

В обследованной выборке по нестандартизованным данным выявлена ассоциация полиморфизма rs932764 гена фосфолипазы С-эпсилон изоформы

(*PLCE1*) с частотой АГ ($p=0,027$) в объединенной по полу выборке. Гетерозиготный генотип АГ имел протективный характер, у носителей АГ отношение шансов иметь АГ по сравнению с носителями генотипов АА/ГГ составило 0,78 у женщин (95% CI: 0,642-0,957; $p=0,010$); также у гетерозигот выявлена тенденция к уменьшению риска АГ у мужчин по сравнению с гомозиготами ($p=0,065$). В мультивариантном регрессионном анализе ассоциация данного полиморфизма с АГ не зависела от возраста и индекса массы тела и была достоверной у мужчин (АГ против АА/ГГ; OR=0,42, 95% CI: 0,207-0,854, $p=0,017$). В отношении количественного фенотипа стандартизованный анализ не выявил связи полиморфизма в локусе rs932764 с уровнем АД в исследованной выборке.

В изученной выборке подтверждена по нестандартизованным оценкам ассоциация полиморфизма rs13107325 (ген растворимого носителя семейства 39/транспортера Zn/член 8 (*SLC39A8*)) с уровнем систолического АД у мужчин. У носителей генотипов СС и СТ уровни САД были достоверно выше, чем у носителей генотипа ТТ (142,8/140,3/124,8 мм рт.ст., $p=0,033$) (табл. 2). В мультивариантном анализе эта связь подтверждена у мужчин ($p=0,044$). Ассоциации с качественным фенотипом АГ в исследованной выборке не получено.

Обсуждение

В городской популяции Новосибирска исследовали ассоциации количественного и качественного фенотипов (АД/АГ) с полиморфизмом генетических маркеров, исходно отобранных по данным GWAS. В проекте в целом, исследовали 24 маркера. Настоящая работа является второй частью публикации результатов и включает анализ по 8 перспективным маркерам.

В результате анализа в сибирской популяции подтверждена ассоциация полиморфизма rs3918226 промотора гена *eNOS* с уровнем САД. У мужчин-носителей Т аллеля уровень САД был выше, чем при гомозиготном генотипе СС независимо от возраста (с пограничным уровнем значимости, $p=0,049$). По данным мета-анализа Salvi E, et al. (2012) [11] на объеме $n=21714$ субъектов для Т аллеля rs3918226 было получено повышение риска АГ (OR=1,34; 95% CI: 1,25-1,44; $p=1,032 \cdot 10^{-14}$). Ген *eNOS* является критическим медиатором сердечного гомеостаза и контроля АД, осуществляемого через регуляцию сосудистого тонуса. В отношении потенциального механизма связи выявленного маркера с регуляцией АД идентифицирован сайт связывания транскрипционных факторов, расположенный рядом с локусом rs3918226, предполагающий потенциальную модуляцию экспрессии гена *eNOS* [11]. По данным популяционного компонента в исследовании Salvi E, et al. (2013) [12], гомозиготный генотип ТТ локуса rs3918226 гена *eNOS* был ассоциирован с высоким риском АГ среди европейцев. Отно-

шение рисков составило для носителей гомозиготного генотипа ТТ 2,04 (95% CI: 1,24-3,37; $p=0,0054$, $n=2013$). В популяции за 7,6 лет наблюдения уровни САД/ДАД увеличились на 9,7/6,8 мм рт.ст. у 28 ТТ носителей гомозигот и на 3,8/1,9 мм рт.ст. у 2694 носителей С аллеля ($p \leq 0,0004$). Полученные нами на независимой выборке результаты реплицировали данную ассоциацию и выявили также контекст-зависимость генетического риска от мужского пола.

В обследованной нами выборке выявлена ассоциация ОНП rs932764 гена *PLCE1* с частотой АГ ($p=0,027$). Гетерозиготный генотип АГ имел протективный характер со снижением у мужчин индекса шансов наличия АГ до 0,42 ($p=0,017$) независимо от возраста и индекса массы тела. В мета-анализе International Consortium for Blood Pressure GWAS (29 исследований на европейской популяции, $n=200,000$) [8] была получена ассоциация полиморфизма rs932764 гена *PLCE1* с САД ($B=0,484$, $p=7,1 \cdot 10^{-16}$) и ДАД ($B=0,185$; $p=8,1 \cdot 10^{-7}$), соответственно. По литературным данным, патогенетически данный локус может потенциально модулировать АД через ряд генов, вовлеченных в регуляцию функций почек. Учитывая разрозненные данные о связи полиморфизма локуса rs932764 гена *PLCE1* с уровнем АД в литературе и выявленную в нашей выборке наименьшую частоту АГ у мужчин с гетерозиготным генотипом, независимую от важных детерминант АГ (возраста и индекса массы тела (ИМТ)), полученные результаты являются новыми, однако требуют проверки на больших выборках.

В изученной популяционной выборке подтверждена ассоциация полиморфизма rs13107325 гена *SLC39A8* (транспортера Zn) с уровнем систолического АД у мужчин (более высокие уровни САД у носителей С аллеля; $p=0,044$ в мультивариантном анализе). Rs13107325 расположен на 4-й хромосоме в экзоне гена *SLC39A8*. Мутация в этом локусе приводит к замене в структуре белков аминокислоты Аланин на незаменимую Треонин: А [Ala] $\Rightarrow$ Т [Thr]. Данные мета-анализа International Consortium for Blood Pressure GWAS [8] показали ассоциации полиморфизма rs13107325 гена *SLC39A8* с САД ($B=-0,981$, $p=3,3 \cdot 10^{-14}$) и ДАД $B=-0,684$, $p=2,3 \cdot 10^{-17}$ (более низкое АД у носителей Т аллеля). На сегодня механизм ассоциации указанного полиморфизма с уровнем АД неясен и может быть связан с регуляцией транспорта ионов металлов, в частности, транспортер цинка также участвует в транспорте кадмия и магния. Недавно получены ассоциации Т аллеля гена *SLC39A8* с ИМТ [13] и циркулирующими уровнями липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($B=-0,017$, $p=2,1 \cdot 10^{-3}$) [14], где авторы предполагают возможность связи с уровнями АД через медиаторы воспаления. В мета-анализе из 37874 человек были обнаружены значимые ассоциации ЛПВП и ДАД с полиморфизмом *SLC39A8* независимо от ИМТ [15].

Заключение

В результате анализа ассоциаций качественного и количественного фенотипов АГ и АД с 8 генетическими маркерами в выборке из российской популяционной когорты нами были реплицированы положительные результаты полногеномных исследований для полиморфизмов rs3918226 промотора гена эндотелиальной NO синтазы *eNOS* и rs13107325 гена растворимого носителя семейства 39/транспортера Zn/*SLC39A8*. Также были получены новые данные по связи полиморфизма rs932764 гена фосфолипазы С-эпсилон изоформы *PLCE1* с частотой АГ (протективный характер гетерозиготного генотипа), ранее убедительно не показанной, и результаты по контекст-зависимости связей АГ с изученными молекулярными маркерами (модулирующий эффект пола и массы тела). Репликация ряда ассоциаций генетических маркеров, селектированных по данным GWAS, с АГ/АД в выборке из российской популяции,

отличной от ранее исследованных зарубежных популяций по профилю факторов риска, климато-географическим и другим параметрам, предполагает единые механизмы вовлеченности идентифицированных локусов в патогенез АГ. Накопление конкретных данных по генетической детерминации риска АГ приближает перспективы разработки новых стратегий профилактики и лечения данного заболевания и его осложнений.

Благодарности. Авторы благодарны проф. М. Bobak за помощь в планировании работы, с.н.с. Щербаковой Л. В., с.н.с. Веревкину Е. Г. за участие в создании базы данных.

Финансирование. Работа поддержана РФФИ (13-04-01955) и бюджетом РАН (0324-2018-0001).

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis WHO/DCO/ WHD/2013.2. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/ (Feb 2013).
2. Adeyemo A, Gerry N, Chen G, et al. A Genome-Wide Association Study of Hypertension and Blood Pressure in African Americans. *PLoS Genet.* 2009;5(7):1-11. e1000564. doi:10.1371/journal.pgen.1000564.
3. Levy D, Ehret G, Rice K, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nature Genetics.* 2009;41:677-87. doi:10.1038/ng.384.
4. Org E, Eyheramendy S, Juhanson P, et al. Genome-wide scan identifies *CDH13* as a novel susceptibility locus contributing to blood pressure determination in two European populations. *Hum Mol Genet.* 2009;18(12):2288-96. doi:10.1093/hmg/ddp135.
5. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet.* 2009;41(6):666-76. doi:10.1038/ng.361.
6. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature.* 2007;447(7145):661-78.
7. Ehret GB, Morrison AC, O'Connor AA, et al. Replication of the Wellcome Trust genome-wide association study of essential hypertension: The Family Blood Pressure program. *Eur J Hum Genet.* 2008;16(12):1507-11. doi:10.1038/ejhg.2008.102.
8. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, et al. The International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature.* 2011;478:103-9. doi:10.1038/nature10405.
9. Wain LV, Verwoert GC, O'Reilly PF, et al. Genome-wide association study identifies six new loci influencing pulse pressure and mean arterial pressure. *Nature Genetics.* 2011;43:1005-11. doi:10.1038/ng.922.
10. Maximov VN, Orlov PC, Malyutina SK, et al. Association of genetic markers in hypertensive disease in Siberian population. *Russ J Cardiol.* 2014;19(10):73-6. (In Russ.) Максимов В. Н., Орлов П. С., Мalyutina С. К., и др. Ассоциация генетических маркеров с артериальной гипертензией в сибирской популяции. *Российский кардиологический журнал.* 2014;19(10):73-6.
11. Salvi E, Kutalik Z, Glorioso N, et al. Genome-wide association study using a high-density SNP-array and case-control design identifies a novel essential hypertension susceptibility locus in the promoter region of *eNOS*. *Hypertension.* 2012;59(2):248-55. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181990.
12. Salvi E, Kuznetsova T, Thijs L, et al. Target sequencing, cell experiments, and a population study establish endothelial nitric oxide synthase (*eNOS*) gene as hypertension susceptibility gene. *Hypertension.* 2013;62(5):844-52. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01428.
13. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet.* 2010;42(11):937-48. doi:10.1038/ng.686.
14. Waterworth DM, Rickerts SL, Song K, et al. Genetic variants influencing circulating lipid levels and risk of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(11):2264-76. doi:10.1161/ATVBAHA.109.201020.
15. van Vliet-Ostapchouk JV, den Hoed M, Luan J, Zhao JH. Pleiotropic effects of obesity-susceptibility loci on metabolic traits: a meta-analysis of up to 37,874 individuals. *Diabetologia.* 2013;56(10):2134-46. doi:10.1007/s00125-013-2985-y.

Полиморфный локус RS11568818 гена *MMP7* ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин

Москаленко М. И.¹, Пономаренко И. В.¹, Полоников А. В.², Чурносов М. И.¹

Цель. Изучить вовлеченность полиморфных локусов rs1799750 *MMP1*, rs3025058 *MMP3*, rs11568818 *MMP7*, rs1320632 *MMP8* и rs11225395 *MMP8* в развитие артериальной гипертензии (АГ) у женщин Центрально-Черноземного региона России.

Материал и методы. Обследованы 584 женщины: 375 пациенток с АГ и 209 — контрольной группы. Анализ полиморфных локусов металлопротеиназ осуществляли с помощью real-time ПЦР методом TagMan зондов. Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе "STATISTICA for Windows 10.0". Регуляторный потенциал полиморфных локусов анализировали с помощью программного обеспечения HaploReg (v4.1). Оценку воздействия однонуклеотидных полиморфизмов на генную экспрессию (cis-eQTL) проводили по данным проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx).

Результаты. Установлено, что полиморфный аллель G (ОШ =1,49, 95% ДИ 1,16-1,92, $p=0,002$) и генотип GG (ОШ =1,64, 95% ДИ 1,12-2,40, $p=0,010$) по локусу rs11568818 гена *MMP7* ассоциированы с высоким риском развития АГ у женщин. Выявлено, что полиморфный маркер rs11568818 *MMP7* имеет значимые эпигенетические эффекты: располагается в области гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры, в регионе сайтов связывания с факторами транскрипции Foxa known1, PLZF, Pou5f1 known2 и GR known4, в области связывания регуляторных белков TBP, c-FOS, c-Jun. Найдено, что полиморфный вариант G rs11568818 *MMP7* ассоциирован с пониженным уровнем экспрессии гена *MMP7*.

Заключение. Полиморфный локус rs11568818 гена *MMP7* вовлечен в развитие АГ у женщин Центрально-Черноземного региона России.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):14–17
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-14-17

Ключевые слова: артериальная гипертензия, матриксные металлопротеиназы, однонуклеотидный полиморфизм.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород; ²ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия.

Москаленко М.И.* — к.б.н., ст. преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, ORCID: 0000-0003-0769-4095, Пономаренко И.В. — к.м.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, ORCID: 0000-0002-5652-0166, Полоников А.В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, директор НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, ORCID: 0000-0001-6280-247X, Чурносов М.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института, ORCID: 0000-0003-1254-6134.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mariam31011989@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, MMP — матриксные металлопротеиназы, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОШ — отношение шансов.

Рукопись получена 19.07.2018

Рецензия получена 05.09.2018

Принята к публикации 12.09.2018

Polymorphic locus RS11568818 of the *MMP7* gene is associated with the development of essential hypertension in women

Moskalenko M. I.¹, Ponomarenko I. V.¹, Polonikov A. V.², Churnosov M. I.¹

Aim. To study the involvement of polymorphic loci rs1799750 *MMR1*, rs3025058 *MMR3*, rs11568818 *MMR7*, rs1320632 *MMR8* and rs11225395 *MMR8* in the development of arterial hypertension (AH) in women of the Central Chernozemny Region of Russia.

Material and methods. During the study 584 women were examined: 375 patients with AH and 209 control subjects. Analysis of metalloproteinases' polymorphic loci was performed using real-time PCR (TagMan probes). Statistical processing of the results was performed using the STATISTICA for Windows 10.0. The regulatory potential of polymorphic loci was analyzed using the HaploReg software (v4.1). Assessment of the effects of single nucleotide polymorphisms on gene expression (cis-eQTL) was performed according to the Genotype-Tissue Expression (GTEx) project.

Results. We established that the polymorphic allele G (OR=1,49, 95% CI=1,16-1,92, $p=0,002$) and the GG genotype (OR=1,64, 95% CI=1,12-2,40, $p=0,010$) in the rs11568818 locus of *MMP7* gene is associated with a high risk of AH in women. Polymorphic marker rs11568818 *MMP7* has significant epigenetic effects: located in the region of histones, labeling promoters and enhancers, in the region of binding sites with transcription factors Foxa known1, PLZF, Pou5f1 known2 and GR known4, in binding niche of regulatory proteins TBP, c-FOS, c-Jun. It was found that the polymorphic variant G rs11568818 of *MMP7* is associated with a reduced level of expression of the *MMP7* gene.

Conclusion. The polymorphic locus rs11568818 of the *MMP7* gene is involved in the development of AH in women of the Central Chernozemny Region of Russia.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):14–17
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-14-17

Key words: arterial hypertension, matrix metalloproteinases, single nucleotide polymorphism.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Medical Institute of Belgorod State University, Belgorod; ²Medical Genetics and Ecology of Kursk State Medical University, Kursk, Russia.

Moskalenko M.I. ORCID: 0000-0003-0769-4095, Ponomarenko I.V. ORCID: 0000-0002-5652-0166, Polonikov A.V. ORCID: 0000-0001-6280-247X, Churnosov M.I. ORCID: 0000-0003-1254-6134.

Received: 19.07.2018 Revision Received: 05.09.2018 Accepted: 12.09.2018

В Российской Федерации в структуре общей смертности на долю заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССЗ) приходится 55,9% всех случаев, что 1,19 раза выше, чем в европейских странах [1]. Наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы является артериальная гипертензия (АГ) — она регистрируется у 43,5% взрослого населения РФ, среди которого большую часть составляют женщины [2, 3]. Последние данные свидетельствуют о вовлеченности в этиопатогенез АГ процессов артериального ремоделирования [4]. Реорганизация компонентов сосудистой стенки сопровождается деградацией экстрацеллюлярного матрикса протеолитическими ферментами — матриксными металлопротеиназами (ММП) [5]. Показано, что изменение уровней ММП в плазме крови ведет к аномальному артериальному ремоделированию, снижению эластичности сосудов и развитию гипертензии [6]. Ранее проведенные исследования демонстрируют ассоциации полиморфных локусов генов *MMP* с развитием АГ и ее осложнений [7], однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Цель: изучить вовлеченность полиморфных локусов rs1799750 *MMP1*, rs3025058 *MMP3*, rs11568818 *MMP7*, rs1320632 *MMP8* и rs11225395 *MMP8* в развитие АГ у женщин Центрально-Черноземного региона России.

Материал и методы

Выборку для настоящего исследования составили 584 женщины: 375 пациенток с АГ и 209 — группы контроля. Женщины включались в исследование после подтверждения диагноза “АГ” при помощи лабораторных, инструментальных и клинических методов обследования в соответствии с диагностическими рекомендациями [3]. Критериями включения в группу пациентов с АГ были систолическое артериальное давление (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст.; отсутствие у пациентки симптоматических и вторичных гипертензий, печеночной и почечной недостаточности. Критериями включения в контрольную группу были САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст., отсутствие у женщины метаболического синдрома, аутоиммунных, онкологических заболеваний. В исследование включались женщины русской национальности, уроженки Центрально-Черноземного региона РФ, не состоящие между собой в родстве. Группы больных и контроля формировались с 2013г по 2016г на базе кардиологического отделения ОГБУЗ Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Средний возраст пациенток с АГ ($58,80 \pm 9,64$ лет) и женщин контрольной группы ($58,17 \pm 9,30$ лет) был сопоставим по U-критерию Манна-Уитни ($p=0,43$). Исследование было выполнено в соответствии

со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Исследование проводилось под контролем этического комитета медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета. Информированное согласие на проведение исследования получено от всех участников.

Всем индивидуумам, включенным в исследование, проводилась оценка генотипов по пяти локусам — rs1799750 *MMP1*, rs3025058 *MMP3*, rs11568818 *MMP7*, rs1320632 *MMP8* и rs11225395 *MMP8*. Эти однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) выбраны для анализа в соответствии с описанными ранее критериями [8] в связи с их существенным регуляторным потенциалом и влиянием на уровень экспрессии генов (согласно данным, представленным в базе HaploReg (v.4.1.) <http://archive.broadinstitute.org>).

Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови, взятой из локтевой вены пациента. Анализ полиморфных маркеров металлопротеиназ осуществляли при помощи полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на термоциклере CFX-96 Real-Time System (Bio-Rad). В работе использовали олигонуклеотидные праймеры и зонды, синтезированные ООО “Синтол”. Последовательности праймеров и зондов приведены в исследованиях А. Lieve (2006) [9] и Р.Р. Pratikshya (2012) [10]. Повторное генотипирование 5% образцов, случайным образом выбранных из исследуемых выборок больных и контроля, дало 100% воспроизводимость. Соответствие распределения частот генотипов и аллелей уравнению Харди-Вайнберга оценивали при помощи χ^2 -критерия. Анализ частот генотипов и аллелей в обследуемых группах проводили в таблицах сопряженности 2×2 с использованием критерия χ^2 с учетом поправки Йетса на непрерывность. Статистическую обработку полученных результатов производили в программе “STATISTICA for Windows 10.0”. Для коррекции количества анализируемых ОНП вводили поправку Бонферрони, равную 5, после чего статистически значимым считали $p \leq 0,01$. Характер ассоциаций полиморфных вариантов с формированием АГ оценивали, используя показатель отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Анализ регуляторного потенциала изучаемых ОНП проводили в программе HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>). Влияние полиморфного локуса на уровень экспрессии генов (*cis*-eQTL) изучали по данным проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx). Характер связи аллельных вариантов ОНП с уровнем транскрипции генов оценивали по β -коэффициенту линейной регрессии, который определяет изменение нормализованного показателя экспрессии гена на один поли-

Таблица 1

Частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров MMP у женщин в зависимости от наличия АГ (n=584)

Локус	Аллели/ генотипы	Женщины с АГ (n=375) n (%)	Женщины без АГ (n=209) n (%)	ОШ (95% ДИ)	p
rs1799750 <i>MMP1</i>	1G	364 (48,53%)	221 (53,12%)	0,83 (0,65-1,06)	0,15
	2G	386 (51,47%)	195 (46,82%)	1,20 (0,94-1,54)	
	1G/1G	103 (27,47%)	60 (28,85%)	0,93 (0,63-1,38)	0,80
	1G/2G	180 (48,00%)	101 (48,56%)	0,98 (0,69-1,39)	0,97
	2G/2G	92 (24,53%)	47 (22,59%)	1,11 (0,73-1,70)	0,67
rs3025058 <i>MMP3</i>	5A	342 (45,72%)	192 (46,15%)	0,98 (0,77-1,26)	0,94
	6A	406 (54,28%)	224 (53,85%)	1,02 (0,79-1,30)	
	5A/5A	75 (20,05%)	48 (23,08%)	0,83 (0,54-1,29)	0,45
	5A/6A	192 (51,34%)	96 (46,15%)	1,23 (0,86-1,75)	0,27
	6A/6A	107 (28,61%)	64 (30,77%)	0,90 (0,61-1,33)	0,65
rs11568818 <i>MMP7</i>	A	265 (35,81%)	189 (45,43%)	0,67 (0,52-0,86)	0,002
	G	475 (64,19%)	227 (54,57%)	1,49 (1,16-1,92)	
	AA	45 (12,16%)	42 (20,19%)	0,55 (0,33-0,89)	0,014
	AG	175 (47,30%)	105 (50,48%)	0,88 (0,62-1,25)	0,52
	GG	150 (40,54%)	61 (29,33%)	1,64 (1,12-2,40)	0,010
rs1320632 <i>MMP8</i>	A	672 (91,80%)	366 (89,27%)	1,35 (0,88-2,07)	0,19
	G	60 (8,20%)	44 (10,73%)	0,74 (0,48-1,14)	
	AA	308 (84,15%)	162 (79,02%)	1,41 (0,89-2,23)	0,15
	AG	56 (15,30%)	42 (20,49%)	0,70 (0,44-1,12)	0,14
	GG	2 (0,55%)	1 (0,49%)	0,89 (0,03-2,61)	0,99
rs11225395 <i>MMP8</i>	C	418 (55,88%)	203 (48,80%)	1,33 (1,04-1,70)	0,024
	T	330 (44,12%)	213 (51,20%)	0,75 (0,59-0,96)	
	CC	118 (31,55%)	50 (24,04%)	1,46 (0,97-2,18)	0,07
	CT	182 (48,66%)	103 (49,52%)	0,97 (0,68-1,38)	0,91
	TT	74 (19,79%)	55 (26,44%)	0,68 (0,45-1,04)	0,08

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ОШ — показатель отношения шансов, 95% ДИ — доверительный интервал, p — уровень значимости.

морфный вариант (<http://www.gtexportal.org/>), в анализ включались результаты с $p < 8 \cdot 10^{-5}$, $p_{FDR} \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для всех изученных полиморфных локусов наблюдаемое распределение генотипов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Частоты аллелей и генотипов по изученным ОНП у пациенток с АГ и в контрольной группе представлены в таблице 1, значимые различия установлены для rs11568818 *MMP7*.

Обнаружено, что частота аллеля G и генотипа GG по локусу rs11568818 *MMP7* в группе пациенток с гипертензией достоверно выше (в 1,18 и 1,38 раза, соответственно) по сравнению с женщинами контрольной группы ($p < 0,010$). Данный полиморфный вариант является фактором риска развития заболевания у его носителей (отношение шансов составляет 1,49 для аллеля и 1,64 — для генотипа). Установлены различия в частотах аллелей по локусу rs11225395 *MMP8* между больными и контролем ($p = 0,024$), однако они не оставались значимыми после коррекции на множественные сравнения ($p > 0,010$). Анализ связи локусов

rs1799750 *MMP1*, rs3025058 *MMP3*, rs1320632 *MMP8* с АГ у женщин ассоциаций не показал.

Итак, нами обнаружены ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs11568818 *MMP7* с восприимчивостью к АГ у женщин. Следует отметить, что в ранее проведенных исследованиях также демонстрируется половой диморфизм в связях генов-кандидатов с развитием АГ [11] и ее осложнений [12].

При помощи программного обеспечения HaploReg (v4.1) получено, что полиморфный маркер rs11568818 гена *MMP7* локализован в регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1 в эндотелиальных, лимфобластоидных и гемопоэтических стволовых клетках, а также в клетках головного мозга, поджелудочной и молочной железы. Данный ОНП располагается в регионе модифицированных гистонов (H3K4me1 и H3K4me3), которые маркируют энхансеры и промоторы в 11 различных органах и тканях, в том числе, в клетках периферической крови, эндотелиоцитах, мезенхимальных стволовых клетках и др. Выявлено, что rs11568818 находится в сайтах связывания регуляторных белков TBP (TATA-binding protein), c-FOS, c-Jun и в регионах регуляторных ДНК-мотивов, в которых происходит связы-

вание с 4 факторами транскрипции. При этом аллель G, являющийся фактором риска развития гипертензии, повышает аффинность к транскрипционным факторам Foxa known1 (различие между Δ LOD scores аллелей G (alt) и A (ref) составляет -3,1), PLZF (Δ LOD scores=-1,5), Pou5f1 known2 (Δ LOD scores=-3,2) и снижает аффинность к транскрипционному фактору GR known4 (LOD scores=0,8) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>).

In silico проведен анализ ассоциаций ОНП rs11568818 *MMP7* с уровнем экспрессии генов (<http://www.gtexportal.org/>). Установлено, что полиморфный вариант G rs11568818 связан с пониженным уровнем экспрессии гена *MMP7* в клетках поджелудочной железы ($\beta=-0,31$, $p=5,1 \cdot 10^{-11}$, FDR $\leq 0,05$), легких ($\beta=-0,35$, $p=8,1 \cdot 10^{-14}$, FDR $\leq 0,05$), кожи ($\beta=-0,23$, $p=3,9 \cdot 10^{-8}$, FDR $\leq 0,05$), желудка ($\beta=-0,32$, $p=1,9 \cdot 10^{-6}$, FDR $\leq 0,05$), печени ($\beta=-0,46$, $p=1,2 \cdot 10^{-5}$, FDR $\leq 0,05$).

По данным базы GeneCards, ген *MMP7* является частью кластера генов на 11 хромосоме и кодирует одноименный фермент, который характеризуется отсутствием консервативного С-концевого гемопексинового домена. Матриксная металлопротеиназа 7 отвечает за протеолитическое расщепление эластина, желатина I, III, IV, V типов, фибронектина, казеина, протеогликанов и вовлечена в процессы регенерации после повреждений, ремоделирования внеклеточного матрикса, а также модулирует миграцию, пролиферацию и апоптоз клеток (<http://www.genecards.org/>). Показанные эпигенетические эффекты rs11568818 и общебиологические функции гена *MMP7* могут служить медико-биологической основой установленных ассоциаций с развитием АГ.

Данные ассоциативных исследований, посвященных выявлению связи rs11568818 гена *MMP7* с сердечно-сосудистыми заболеваниями, противоречивы. Так, в работе Jormsjo S. (2001) установлено, что у носительство генотипа GG по локусу rs11568818 *MMP7* коррелирует с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии у шведского населения ($p < 0,01$) [13], что согласуется с результатами настоящего исследования. Однако не установлено ассоциаций rs11568818 с развитием осложнений АГ — инфаркта миокарда у мексиканского [14] и турецкого населения [15].

Заключение

Таким образом, нами проведен анализ вовлеченности полиморфизма генов *MMP* в развитие АГ у женщин и установлены значимые ассоциации с АГ локуса rs11568818 *MMP7*. Получено, что аллель G и генотип GG являются рисковыми в отношении развития заболевания (ОШ = 1,49 и ОШ = 1,64, соответственно). Однонуклеотидный полиморфизм *MMP7* характеризуется значимым регуляторным потенциалом: располагается в области гистонов, которые маркируют промоторы и энхансеры, в регионе ДНК-мотивов, являющихся сайтами связывания с 4 факторами транскрипции, в области связывания 3 регуляторных белков. Полиморфный вариант G rs11568818 снижает уровень экспрессии (*cis*-eQTL) гена *MMP7* в различных органах.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10064):37-55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
- Britov AN, Pozdnyakov YM. Cardiovascular prevention. National recommendations. *VNOK. Cardiovascular Therapy Prevention*. 2011;10(6):57. (In Russ.) Бритов А.Н., Поздняков Ю.М. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6):57.
- Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension*. 2001;38:581-7. doi:10.1161/hy09t1.096249.
- Chen Q, Jin M, Yang F, et al. Matrix Metalloproteinases: Inflammatory Regulators of Cell Behaviors in Vascular Formation and Remodeling. *Mediators of Inflammation*. 2013;2013:928315. doi:10.1155/2013/928315.
- Dhingra R, Pencina MJ, Schrader P, et al. Relations of Matrix Remodeling Biomarkers to Blood Pressure Progression and Incidence of Hypertension in the Community. *Circulation*. 2009;119(8):1101-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821769.
- Moskalenko MI. The involvement of genes of matrix metalloproteinases in the development of arterial hypertension and its complication (review). *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(1):53-69. (In Russ.) Москаленко М.И. Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор). Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(1):53-69. doi:10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69.
- Ponomarenko IV. Selection of polymorphic locuses for analysis of associations in genetic-epidemiological researches. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(2):40-54. (In Russ.) Пономаренко И.В. Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях. Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(2):40-54. doi:10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5.
- Lievre A, Milet J, Carayol J. Genetic polymorphisms of *MMP1*, *MMP3* and *MMP7* gene promoter and risk of colorectal adenoma. *BMC Cancer*. 2006;6:270. doi:10.1186/1471-2407-6-270.
- Pradhan-Palikhe P, Pussinen PJ, Vikatmaa P, et al. Single nucleotide polymorphism -799C/T in matrix metalloproteinase-8 promoter region in arterial disease. *Innate Immun*. 2012;18(3):511-7. doi:10.1177/1753425911423852.
- Giannakos E, Vardali E, Bartekova M, et al. Changes in Activities of Circulating MMP-2 and MMP-9 in Patients Suffering From Heart Failure in Relation to Gender, Hypertension and Treatment: a Cross-Sectional Study. *Physiol Res*. 2016;19(65):149-52. ISSN 1802-9973.
- Gammelmark A, Nielsen MS, Lundbye-Christensen S, et al. Common Polymorphisms in the 5-Lipoxygenase Pathway and Risk of Incident Myocardial Infarction: A Danish Case-Cohort Study. *PLoS ONE*. 2016;11(11):e0167217. doi:10.1371/journal.pone.0167217.
- Jormsjo S, Whatling C, Walter DH, et al. Allele-Specific Regulation of Matrix Metalloproteinase-7 Promoter Activity Is Associated With Coronary Artery Luminal Dimensions Among Hypercholesterolemic Patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2001;21:1834-9. doi:10.1161/hq1101.098229.
- Perez-Hernandez N, Vargas-Alarcon G, Martinez-Rodriguez N, et al. The matrix metalloproteinase 2-1575 gene polymorphism is associated with the risk of developing myocardial infarction in Mexican patients. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(8):718-27. doi:10.5551/jat.11817.
- Alp E, Yilmaz A, Tulmac M, et al. Analysis of MMP-7 and TIMP-2 gene polymorphisms in coronary artery disease and myocardial infarction: A Turkish case-control study. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017;33(2):78-85. doi:10.1016/j.kjms.2016.12.002.

Факторы пятилетнего прогноза у больных, перенесших острый коронарный синдром

Ложкина Н. Г.¹, Хасанова М. Х.¹, Толмачева А. А.¹, Найдена Е. А.¹, Стафеева Е. А.¹, Козик В. А.¹, Барбарич В. Б.¹, Куимов А. Д.¹, Максимов В. Н.², Воевода М. И.²

Цель. Выявить факторы отдаленного неблагоприятного прогноза больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), в результате пятилетнего наблюдения.

Материал и методы. В исследование были включено 280 пациентов с ОКС, госпитализированных в 1 кардиологическое отделение ГБУЗ ГКБ № 1 города Новосибирска в 2010-2011 гг. Состав исследуемой когорты больных: 145 пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСнСТ) (107 мужчин и 38 женщин), 135 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбнСТ) (93 мужчины и 43 женщины). Средний возраст мужчин составил 56,3±5,2, женщин 52,1±5,3 лет. Для постановки диагноза ОКС использовались критерии Европейского общества кардиологов (2015 г, 2017 г). В течение пяти лет со всеми пациентами, включенными в исследование, поддерживался контакт с помощью средств связи и ежегодных медицинских осмотров, на которые пациенты были приглашены в клинику. Осмотры включали в себя следующие клинико-инструментальные методы: клинический осмотр, электрокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, эхокардиография, исследование липидного профиля, воспалительных цитокинов и молекулярно-генетических показателей. В ходе исследования составлена математическая модель прогнозирования пятилетних исходов ОКСнСТ и ОКСбнСТ.

Результаты. Пятилетнее наблюдение позволило с помощью построенной математической модели определить не только место каждого фактора в сердечно-сосудистом прогнозе, но и оценить, как меняется роль данных прогностических маркеров со временем.

Заключение. Использование математической модели прогнозирования отдаленных неблагоприятных исходов ОКС позволяет оценить значение конкретных факторов риска и предикторов, вносит весомый вклад в оптимизацию вторичной профилактики и персонализированного подхода к лечению. Вместе с тем, влияние выявленных предикторов ослабевает пропорционально увеличению количества лет от сосудистой катастрофы. Таким образом, выявленные факторы риска оказывают максимальное влияние в первый год после ОКС, в последующие годы роль данных факторов уменьшается, что, вероятно, связано не столько с важностью самих факторов, сколько с присоединением других факторов риска в общую картину заболевания пациентов. Тем не менее, использование данной модели необходимо для решения проблемы снижения сердечно-сосудистого риска.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):18–21

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-18-21>

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, прогностические факторы, многофакторное прогнозирование, генетические маркеры.

Финансирование. Работа выполнена в рамках госзадания Минздрава России по теме: "Влияние различных стратегий лечения с использованием молеку-

лярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома".

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²НИИ терапии и профилактической медицины — филиал Института цитологии и генетики СО РАН, Россия, Новосибирск.

Ложкина Н. Г.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-4832-3197, Хасанова М. Х. — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-1610-4069, Толмачева А. А. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-1687-4100, Найдена Е. А. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-0927-5962, Стафеева Е. А. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-3684-5526, Козик В. А. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-7128-7887, Барбарич В. Б. — руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ НСО "ГКБ № 1", зав. отделением неотложной кардиологии в составе регионального сосудистого центра ГБУЗ НСО "ГКБ № 1", ORCID: 0000-0001-9987-8574, Куимов А. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-2998-2322, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496, Воевода М. И. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0001-9425-413X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lozhkina.n@mail.ru

ОКС — острый коронарный синдром, ОКСнСТ — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОКСбнСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ХБП — хроническая болезнь сердца, СН — сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ХС — холестерин, ИЛ — интерлейкин, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, ОНП — однонуклеотидные последовательности, Эхо-КГ — эхокардиограмма, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, АД — артериальное давление.

Рукопись получена 03.09.2018

Рецензия получена 15.09.2018

Принята к публикации 22.09.2018

The influence of factors on five-year outcomes after acute coronary syndrome

Lozhkina N. G.¹, Khasanova M. Kh.¹, Tolmacheva A. A.¹, Najdena E. A.¹, Stafееva E. A.¹, Kozik V. A.¹, Barbarich V. B.¹, Kuimov A. D.¹, Maksimov V. N.², Voevoda M. I.²

Aim. To identify the factors of long-term adverse prognosis of patients with acute coronary syndrome as a result of five-year follow-up.

Material and methods. The study included 280 patients with ACS hospitalized in the 1st cardiology Department of the Novosibirsk municipal CLINICAL hospital № 1 in 2010-2011. The study cohort included 145 patients with ACS (107 men and 38 women), 135 patients with ACS (93 men and 43 women). The average age of men was 56,3±5,2, women 52,1±5,3 years. The criteria of the European society of cardiology (2015, 2017) were used for the diagnosis of ACS. For five years, all patients included in the study were contacted through communication and annual medical examinations, to which patients were invited to the

clinic. The examinations included the following clinical and instrumental examinations: clinical examination, electrocardiography, Holter monitoring of electrocardiogram, echocardiography, lipid profile, inflammatory cytokines and molecular genetic parameters. In the study, a mathematical model for predicting five-year outcomes O_{xpt} and O_{xbt}.

Results. Five-year observation allowed using the constructed mathematical model to determine not only the place of each factor in the cardiovascular prognosis, but also to assess how the role of these prognostic markers changes over time.

Conclusion. The use of a mathematical model for predicting long-term adverse outcomes of ACS allows to assess the value of specific risk factors and predictors,

respectively, makes a significant contribution to the optimization of secondary prevention and personalized approach to treatment. At the same time, the influence of the identified predictors weakens in proportion to the increase in the number of years from a vascular accident. Thus, the identified risk factors have the maximum impact in the first year after ACS, in subsequent years, the role of these factors is reduced, which is probably due not only to the importance of the factors themselves, but also to the addition of other risk factors to the overall picture of the disease of patients. Nevertheless, the use of this model is necessary to solve the problem of reducing cardiovascular risk.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):18–21

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-18-21>

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, prognostic factors, multifactorial prediction, genetic markers.

Funding. The study was performed within the framework of the state assignment of the Ministry of Health of Russia on the subject: "The influence of various treatment

strategies using molecular genetic markers on the long-term outcomes of acute coronary syndrome".

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²SRI of Therapy and Prevention Medicine — branch of FSBSI Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SD RAS, Novosibirsk, Russia.

Lozhkina N. G. ORCID: 0000-0002-4832-3197, Khasanova M. Kh. ORCID: 0000-0003-1610-4069, Tolmacheva A. A. ORCID: 0000-0003-1687-4100, Najdena E. A. ORCID: 0000-0002-0927-5962, Stafeeva E. A. ORCID: 0000-0003-3684-5526, Kozik V. A. ORCID: 0000-0001-7128-7887, Barbarich V. B. ORCID: 0000-0001-9987-8574, Kuimov A. D. ORCID: 0000-0002-2998-2322, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496, Voevoda M. I. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

Received: 03.09.2018 **Revision Received:** 15.09.2018 **Accepted:** 22.09.2018

Острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом и без подъема сегмента ST (ОКСпST, ОКСбпST) относится к основным причинам сердечно-сосудистой смертности пациентов во всем мире. В ближайшем прогнозе смертность выше от ОКСпST, в то время как в отдаленном периоде вероятность неблагоприятного исхода возрастает в обеих группах (ОКСпST, ОКСбпST), в большей степени у пациентов с ОКСбпST [1, 2]. С целью прогнозирования ближайшего неблагоприятного исхода пациентов с ОКС разработан четкий алгоритм, используемый во всем мире. В него включены и эффективно используются многие шкалы риска, основными из которых, являются шкалы TIMI и GRACE [3].

Прогнозирование отдаленных неблагоприятных исходов является более сложной задачей. Это объясняется комплексом факторов, которые влияют в целом на течение ишемической болезни сердца (ИБС), и рядом других неблагоприятных маркеров, дополняющих общую картину сердечно-сосудистого риска. Самыми важными прогностическими факторами являются многососудистое поражение коронарного русла, маркеры некроза сердечной мышцы, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), стойкий подъем сегмента ST, ОКС в анамнезе. Дополнительными факторами, которые самостоятельно прогрессируют и параллельно вносят весомый вклад в общий сосудистый риск, являются сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), хроническая болезнь почек (ХБП), ожирение и ряд других. Потому данные показатели применяются во многих шкалах неблагоприятного отдаленного сердечно-сосудистого прогноза [4].

Наиболее часто используемыми являются шкалы CADILLAC (the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) и GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). В шкале CADILLAC учитываются 7 факторов: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин, ФВ ЛЖ менее 40%, класс тяжести ИМ по Killip 2/3, трехсосудистое поражение коронарных

артерий, постпроцедурный кровоток по шкале TIMI, анемия, возраст пациента старше 65 лет. Шкала GRACE учитывает 8 маркеров: остановку сердца, динамику сегмента ST, класс сердечной недостаточности (СН) по шкале Killip, число сердечных сокращений (ЧСС), показатели систолического артериального давления, диагностически значимый уровень маркеров некроза сердечной мышцы, уровень креатинина и возраст. Обе шкалы оценивают только полугодовой и годовой прогноз, что является их общим недостатком. Также данные шкалы не учитывают ряд сердечно-сосудистых осложнений, таких как повторная госпитализация, связанная с ишемией миокарда, реваскуляризация периферических сосудов, инсульт. Хотя данные осложнения имеют схожие механизмы развития, соответственно, и общие черты вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Кроме этого в данных шкалах не учитываются генетические маркеры, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом. Все факторы, которые оценивают в приведенных шкалах, определяются у пациента только при поступлении [5].

Таким образом, целью работы стало выявление предикторов неблагоприятных исходов ОКС на основе оценки пятилетнего наблюдения больных с помощью математической модели для оптимизации вторичной профилактики и персонализированного подхода к лечению.

Материал и методы

В исследование были включены 280 пациентов с диагнозом ОКС, госпитализированных по экстренным показаниям в кардиологическое отделение ГКБ №1 г. Новосибирска. Из 145 больных с ОКСпST (38 женщин и 107 мужчин), 135 больных ОКСбпST (43 женщины и 93 мужчины). Средний возраст мужчин составил $56,3 \pm 5,2$, женщин $52,1 \pm 5,3$ лет. Для постановки диагноза ОКС использовались критерии Европейского кардиологического общества [4, 6].

Всем пациентам в период госпитализации и после выписки проводили медикаментозную терапию согласно международным рекомендациям [7]. Схема исследования пациентов включала: осмотр, электрокардиографию (ЭКГ), холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) методом иммуноферментного анализа сыворотки крови, α -фактора некроза опухоли, интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8), липидный профиль (общий холестерин (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ)). Исследовали генетические маркеры: rs619203, rs10757278, rs1333049, rs499818, rs1376251, rs4804611, rs17465637, rs2549513. Исследуемые однонуклеотидные последовательности (ОНП), ассоциированы с развитием ИБС, что ранее было подтверждено международными полногеномными исследованиями [8, 9]. В наших предыдущих работах по оценке годовых исходов ОКСпST и ОКСбпST также была выявлена взаимосвязь перечисленных ОНП с вероятностью развития неблагоприятного прогноза с помощью разработанной модели прогнозирования риска [10, 11]. В течение периода исследования и по настоящее время, со всеми пациентами поддерживается контакт с помощью средств связи и ежегодных медицинских осмотров, на которые пациенты приглашаются в клинику. Осмотры включают в себя следующие клинико-инструментальные обследования: клинический осмотр, ЭКГ, ХМ-ЭКГ, Эхо-КГ, забор крови на стандартные для кардиологических больных показатели, также воспалительные цитокины и молекулярно-генетические исследования.

Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ (протокол № 89 от 27.10.2016). Всеми пациентами заполнялась форма Информированного согласия на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение

Первоначально при разработке математической модели прогнозирования вероятности наступления неблагоприятного пятилетнего исхода ОКС в качестве прогностических факторов использовали 23 параметра, в частности: возраст, пол, клинический диагноз, варианты лечения, класс СН по классификации Killip, сроки чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), ЭКГ при поступлении, индекс риска по TIMI, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по NYHA, осложнения, сроки поступления от начала ОКС, показатели артериального давления (АД), превышающие норму, сахарный диабет, курение, частота сердечных сокращений (ЧСС) при поступлении, величина ФВ ЛЖ по ЭхоКГ, ЧКВ с реперфузией симптом-зависимой артерии, эффек-

тивность тромболитической терапии, а также ОНП: rs619203, rs10757278, rs1333049, rs499818, rs1376251, rs4804611, rs17465637, rs2549513

Для исследования влияния перечисленных выше факторов на вероятность неблагоприятного пятилетнего исхода были включены 122 больных, у которых имелись данные по всем из вышеприведенных двадцати трех факторов. Средний возраст больных в данной группе составил $60,1 \pm 5,4$ лет; мужчин было 89, женщин — 33. Из всех 23 факторов методами факторного и корреляционного анализа были отобраны для включения их в математическую модель следующие факторы (переменные): возраст (обозначение переменной X2), Killip — X6, индекс риска — X8, гипертония — X12 сахарный диабет — X13, RS137625—X15, RS137630—X20, RS137632—X22. Эти переменные имели значимые высокие коэффициенты парной корреляции с неблагоприятным исходом (примерно 0,15-0,20) и слабую корреляцию между собой.

Так как зависимая переменная Y — принимает только два значения (1 — неблагоприятный исход, 0 — благоприятный исход), то в качестве математической модели была принята логистическая модель, вычисляющая вероятность неблагоприятного исхода. В общем виде эта модель определяется выражением:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-z(X)}},$$

где $z(X) = \beta_0 + \sum_{j=1}^M \beta_j \cdot X_j$, β_j — неизвестные коэффициенты регрессионной модели, X_j — независимые переменные модели. Видно, что значение $p(X)$ может меняться от 0 ($z(X) = -\infty$) до 1 ($z(X) = +\infty$) и значения $p(X)$ можно интерпретировать как вероятность неблагоприятного исхода. Для прогнозирования значений переменной Y (0 или 1) используется следующее правило:

$$Y = \begin{cases} 0, & \text{если } p(x) \leq C_p; \\ 1, & \text{если } p(x) > C_p, \end{cases}$$

где C_p — величина порога ($0 < C_p < 1$).

Для определенных выше переменных логистическая модель имеет вид:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-[\beta_0 + \beta_2 X_2 + \beta_6 X_6 + \beta_8 X_8 + \beta_{12} X_{12} + \beta_{13} X_{13} + \beta_{15} X_{15} + \beta_{20} X_{20} + \beta_{22} X_{22}]}}.$$

Вычисление оценок b_j для неизвестных коэффициентов β_j осуществлялось с использованием модуля РЕГРЕССИЯ статистического пакета SPSS (Версия 22). Тогда выборочное (экспериментальное) уравнение регрессии приняло вид:

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-[b_0 + b_2 X_2 + b_6 X_6 + b_8 X_8 + b_{12} X_{12} + b_{13} X_{13} + b_{15} X_{15} + b_{20} X_{20} + b_{22} X_{22}]}}. \quad (2)$$

Вычисленные коэффициенты b_{22} , b_{23} оказались не значимыми и поэтому в построенную модель не вошли. Для проверки адекватности построенной модели (2) данным наблюдений над 122 больными были вычислены коэффициент чувствительности $K_{\text{чув}}$ (вероятность правильного прогнозирования неблагоприятного исхода) и коэффициент специфичности

$K_{\text{спец}}$ (вероятность правильного прогнозирования благоприятного исхода). При принятом пороговом значении $C_p = 0,5$ получены: $K_{\text{чув}} = 0,74$, $K_{\text{спец}} = 0,65$. Эти величины позволяют рекомендовать построенную модель (2) для прогнозирования неблагоприятных исходов у больных с ОКСпСТ и ОКСбпСТ.

Главные преимущества разработанной математической модели прогнозирования неблагоприятного пятилетнего прогноза ОКС состоят в том, что формула разработана на основе данных пятилетнего наблюдения российских пациентов, в формулу включены данные молекулярно-генетических исследований пациентов, что повышает ее прогностическую точность.

Заключение

Использование математической модели прогнозирования отдаленных неблагоприятных исходов ОКС позволяет оценить значение конкретных факторов риска и предикторов, соответственно, вносит вклад в оптимизацию вторичной профилактики и персонализированного подхода к лечению. Вместе с тем, влия-

ние выявленных предикторов ослабевает пропорционально увеличению количества лет от сосудистой катастрофы. Таким образом, выявленные факторы риска оказывают максимальное влияние в первый год после ОКС, в последующие годы роль данных факторов уменьшается, что, вероятно, связано не столько с важностью самих факторов, сколько с присоединением других факторов риска к общей картине заболевания пациентов. Тем не менее, использование данной модели рискметрии может способствовать оптимизации ведения, вторичной профилактике и снижению сердечно-сосудистой смертности.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России по теме: “Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома”.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Marco R, Carlo PA, Jean-Philippe C, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2015;11:1-59.
2. Kang JS, Goodman SG, Yan RT, et al. Management and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in relation to previous use of antianginal therapies (from the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) and Canadian Registry of Acute Coronary Events (CANRACE)). Am J Cardiol. 2013;112(1):51-6.
3. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. BMJ Open. 2014 Feb 21;4(2):e004425.
4. Li YQ, Liu N, Lu JH. Outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome randomly assigned to invasive versus conservative treatment strategies: a meta-analysis. Clinics (Sao Paulo). 2014;69(6):398-404.
5. Lozhkina NG, Maksimov VN, Ragino YI, et al. Problems of outcomes prognosis of acute coronary syndrome. Modern problems of science and education 2013;4. (In Russ.) Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Рагино Ю.И. и др. Проблемы прогнозирования исходов острого коронарного синдрома. Современные проблемы науки и образования. 2013;4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=9952> (дата обращения: 23.10.2018).
6. Collet J-P, Kristensen St. D, Aboyans V, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Russ J Cardiol. 2018;23(5):103-58. (In Russ.) Рабочая группа ЕОК. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;23(5):103-58. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-103-158.
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Russ J Cardiol. 2017;22(6):7-85 (In Russ) Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). Российский кардиологический журнал. 2017;22(6):7-85. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
8. Maksimov VN, Orlov PS, Ivanova AA, et al. Complex evaluation of the significance of populational genetic markers associated With myocardial infarction and risk factors. Russ J Cardiol. 2017;22(10):33-41. (In Russ.) Максимов В.Н., Орлов П.С., Иванова А.А. и др. Комплексный подход при оценке информативности в Российской популяции генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда и его факторами риска. Российский кардиологический журнал. 2017;22(10):33-41. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-33-41.
9. Lozhkina NG, Maksimov VN, Orlov PS et al. Genetic markers of negative outcomes of the acute coronary syndrome. Russ J Cardiol. 2014;19(10):19-22. (In Russ.) Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Орлов П.С., и др. Генетические маркеры неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2014;19(10):19-22. doi:10.15829/1560-4071-2014-10-19-22.
10. Lozhkina NG, Khasanova MH, Kuimov AD, et al. Multifactorial Prognostication of Remote Outcomes in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. Kardiologija. 2017;57(8):28-33. (In Russ.) Ложкина Н.Г., Хасанова М.Х., Куимов А.Д., и др. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST. Кардиология. 2017;57(8):28-33.
11. Lozhkina NG, Maksimov VN, Ragino Yul, et al. Multifactor prediction of long-term outcomes of acute coronary syndrome with sustained ST segment elevation. Russ J Cardiol. 2015;20(9):25-31. (In Russ.) Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Рагино Ю.И. и др. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2015;22(9):25-31. doi:10.15829/1560-4071-2015-09-25-31.

Полиморфизм гена *TNF* у больных с острым коронарным синдромом: данные регистров ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II

Бражник В.А.^{1,2}, Минушкина Л.О.², Аверкова А.О.², Зубова Е.А.¹, Рогожина А.А.², Евдокимова М.А.¹, Галявич А.С.³, Терещенко С.Н.⁴, Козиолова Н.А.⁵, Глезер М.Г.⁶, Ягода А.В.⁷, Боева О.И.⁷, Хоролец Е.В.⁸, Карманчикова Е.А.⁹, Константинов В.О.¹⁰, Спешиллов Г.И.¹¹, Данковцева Е.Н.^{1,2}, Затеищikov Д.А.^{1,2}

Цель. Проанализировать возможную ассоциацию риска развития неблагоприятных исходов заболевания у больных, перенесших эпизод острого коронарного синдрома (ОКС), с полиморфизмом гена *TNF*.

Материал и методы. В исследование включены пациенты, наблюдавшиеся в 2 регистровых исследованиях ОРАКУЛ I и II (Обострение ишемической болезни сердца: логико-вероятностные пути прогнозирования течения для оптимизации лечения). Всего обследовано 2012 больных с ОКС. Средний возраст больных составил 64,7±12,69. В исследовании было включено 1205 мужчин (59,8%) и 807 женщин (40,2%). 741 больной (36,8%) был включен в исследование в связи с ОКС с подъемом ST, 1271 (63,2%) — с ОКС без подъема ST. Наблюдение за больными осуществлялось с 10 дня от момента клинической стабилизации. Клинические исходы наблюдения фиксировались на основании телефонных контактов с больными или их родственниками, а также в ходе визитов амбулаторного наблюдения. Исследование полиморфизма гена *TNF* проводилось с помощью ПЦР.

Результаты. В обследованных группах была изучена частота аллелей и генотипов гена *TNF*: 18 больных были носителями генотипа AA (0,9%), 561 больной — генотипа AG (27,9%), 1433 больных — GG (71,2%). У пациентов, имеющих в генотипе аллель A гена *TNF*, достоверно чаще регистрировались сердечно-сосудистые смерти (9,8% по сравнению с 6,6% у носителей генотипа GG, $p < 0,001$), количество смертей вне кардиальных причин достоверно не отличалось (3,5% и 3,1%, соответственно). Не было существенных различий в частоте фатальных и нефатальных инсультов, количестве осложненных случаев периферического атеросклероза. В группе пациентов, имеющих в генотипе аллель A, чаще фиксировались повторные эпизоды ОКС (21,4% по сравнению с 12,8% у носителей генотипа GG, $p < 0,001$). Частота повторно выполненных после выписки из стационара вмешательств существенно не отличалась. Независимо влияющими на вероятность наступления любого неблагоприятного исхода (смерть, ОКС, инсульт, осложненный атеросклероз, повторные вмешательства на коронарных сосудах) факторами оказались: наличие инфаркта миокарда (ОШ 1,235 (1,041-1,464)) и недостаточности кровообращения в анамнезе (ОШ 1,22 (1,02-1,44)), снижение СКФ (ОШ 1,04 (0,87-1,43)) и носительство генотипов AA и AG гена *TNF* (ОШ 1,35 (1,14-1,60)).

Заключение. Носительство редкого аллеля A полиморфного маркера G(-308) A гена *TNF* ассоциировано с более частым развитием неблагоприятных исходов у больных, перенесших обострение ИБС.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):22–27

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-22-27>

Ключевые слова: фактор некроза опухоли, ген, острый коронарный синдром.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ГБУЗ Городская клиническая больница № 51 ДЗ г. Москвы, Москва; ²ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, Москва; ³ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ⁴ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр Кардиологии Минздрава России, Москва; ⁵ФГБОУ ВО Пермский Государственный Медицинский Университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь; ⁶ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения

Российской Федерации, Москва; ⁷ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь; ⁸ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов; ⁹ГБУЗ Ставропольского края Ставропольская краевая клиническая специализированная психиатрическая больница № 1, Ставрополь; ¹⁰ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; ¹¹ООО «Ридсенс» Троицкого наноцентра ФИОП Роснано, Троицк, Россия.

Бражник В.А. — к.м.н., главный врач ГБУЗ, доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0003-4144-4719, Минушкина Л.О.* — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0002-4203-3586, Аверкова А.О. — аспирант кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0002-8867-117X, Зубова Е.А. — врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8377-1350, Рогожина А.А. — клинический ординатор, ORCID: 0000-0002-9742-359X, Евдокимова М.А. — к.м.н., врач-кардиолог блока кардиореанимации, ORCID: 0000-0003-1846-1289, Галявич А.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и кардиологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Терещенко С.Н. — д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Козиолова Н.А. — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Глезер М.Г. — д.м.н., профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0995-1924, Ягода А.В. — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-5727-1640, Боева О.И. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской радиологии с курсом дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-1816-8309, Хоролец Е.В. — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ORCID: 0000-0002-7693-9634, Карманчикова Е.А. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-3991-2547, Константинов В.О. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-6777-8456, Спешиллов Г.И. — зав. генетической лабораторией, ORCID: 0000-0002-6539-6494, Данковцева Е.Н. — к.м.н., зав. отделением, доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0002-0831-1490, Затеищikov Д.А. — д.м.н., зав. первичным сосудистым отделением, зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0001-7065-2045.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): minushkina@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, НД — недостаточно, НМК — нарушение мозгового кровообращения, ОКС — острый коронарный синдром, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ФНО — фактор некроза опухоли, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, TNF — tumor necrosis factor.

Рукопись получена 27.04.2018

Рецензия получена 01.06.2018

Принята к публикации 22.06.2018

Polymorphism of *TNF* gene in acute coronary syndrome patients: data from the registries ORACLE I and ORACLE II

Brazhnik V.A.^{1,2}, Minushkina L.O.², Averkova A.O.², Zubova E.A.¹, Rogozhina A.A.², Evdokimova M.A.¹, Galyavich A.S.³, Tereshchenko S.N.⁴, Koziolova N.A.⁵, Glezer M.G.⁶, Jagoda A.V.⁷, Boeva O.I.⁷, Khorolez E.V.⁸, Karmanchikova E.A.⁹, Konstantinov V.O.¹⁰, Speshilov G.I.¹¹, Dankovtseva E.N.^{1,2}, Zateishchikov D.A.^{1,2}

Aim. To analyze possible association of the risk of adverse outcomes development in patients post acute coronary episode (ACS), with the polymorphism of gene *TNF*.

Material and methods. To the study, patients included, that were under observation in 2 registry studies ORACLE I and II (Exacerbation of coronary heart disease: logic-probability ways of course prediction and treatment optimization). In overall, 2012 ACS patients assessed. Mean age 64.7±12.69 y.o. There were 1205 males (59.8%) and 807 females (40.2%). 741 patients (36.8%) included with ST elevation ACS, 1271 (63.2%) — with non-ST elevation ACS. Follow-up started at the 10th day from clinical stabilization. Clinical outcomes were gathered based on phone calls with the patients and their relatives, as during the outpatient office visits. Assessment of polymorphisms of gene *TNF* done with PCR.

Results. In the assessed group, the frequency of alleles and gene *TNF* genotypes were measured: 18 patients carried genotype AA (0.9%), 561 patients — AG (27.9%), 1433 — GG (71.2%). In those with the allele A gene *TNF*, more commonly the episodes of SCD were noted (9.8% comparing to 6.6% of GG carriers, $p<0.001$); rate of non-cardiac death did not differ significantly (3.5% and 3.1%, respectively). There were no significant differences in the rate of fatal and non-fatal strokes, number of non-complicated cases of peripheral atherosclerosis. In the group of patients with allele A, there were more common the repeated ACS episodes (21.4% vs 12.8% in GG carriers, $p<0.001$). The rate of repeated after discharge interventions did not differ significantly. Independent factors for any adverse outcome (death, ACS, stroke, complicated atherosclerosis, repeated coronary interventions) were myocardial infarction (OR 1.235 (1.041-1.464)) and heart failure (OR 1.22 (1.02-1.44)) in anamnesis, decreased GFR (OR 1.04 (0.87-1.43)) and carriage of AA and AG gene *TNF* (OR 1.35 (1.14-1.60)).

Conclusion. Carriage of the rare A allele of polymorphic marker G(-308)A gene *TNF* is associated with more common development of adverse outcomes in patients after exacerbation of CHD.

Key words: tumor necrosis factor, gene, acute coronary syndrome.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹City Clinical Hospital № 51 of Moscow, Moscow; ²Central State Medical Academy of the President Office, Moscow; ³Kazansky State Medical University of the Ministry of Health, Kazan; ⁴National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow; ⁵E. A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health, Perm; ⁶I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; ⁷Stavropol'skiy State Medical University of the Ministry of Health, Stavropol; ⁸Rostovskiy State Medical University of the Ministry of Health, Rostov; ⁹Stavropol'skiy Regional Clinical Specialized Psychiatry Hospital № 1, Stavropol; ¹⁰I. I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ¹¹LLC "Ridsens" of Troitskiy Nanocentre of Rusnano, Troitsk, Russia.

Brazhnik V. A. ORCID: 0000-0003-4144-4719, Minushkina L. O. ORCID: 0000-0002-4203-3586, Averkova A. O. ORCID: 0000-0002-8867-117X, Zubova E. A. ORCID: 0000-0001-8377-1350, Rogozhina A. A. ORCID: 0000-0002-9742-359X, Evdokimova M. A. ORCID: 0000-0003-1846-1289, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Koziolova N. A. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Glezer M. G. ORCID: 0000-0002-0995-1924, Jagoda A. V. ORCID: 0000-0002-5727-1640, Boeva O. I. ORCID: 0000-0002-1816-8309, Khorolez E. V. ORCID: 0000-0002-7693-9634, Karmanchikova E. A. ORCID: 0000-0002-3991-2547, Konstantinov V. O. ORCID: 0000-0001-6777-8456, Speshilov G. I. ORCID: 0000-0002-6539-6494, Dankovtseva E. N. ORCID: 0000-0002-0831-1490, Zateishchikov D. A. ORCID: 0000-0001-7065-2045.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):22–27

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-22-27>

Received: 27.04.2018 Revision Received: 01.06.2018 Accepted: 22.06.2018

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний остается одной из наиболее значимых в структуре общей смертности в нашей стране [1]. Возможности прогнозировать развитие неблагоприятных исходов коронарной болезни сердца при этом остаются ограниченными, существующие шкалы оценки риска включают далеко не все известные факторы риска. Значение некоторых факторов не до конца изучено, отсутствуют данные проспективных наблюдений, относящихся к российской популяции. Это относится, в частности, к определению значимости ряда наследственных факторов.

Провоспалительные и противовоспалительные факторы, по-видимому, играют важную роль в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) и острого коронарного синдрома (ОКС). Показано, что очень существенным фактором, определяющим уровень экспрессии провоспалительных цитокинов, прогрессирование атеросклероза и дестабилизацию атеросклеротической бляшки, является фактор некроза опухоли альфа (ФНО) [2]. Активность ФНО во мно-

гом определяется носительством определенных полиморфных вариантов гена фактора некроза опухоли (*TNF*). Ген *TNF* относится к числу генов главного комплекса гистосовместимости. Известно, что некоторые редкие варианты гена могут быть ассоциированы с развитием системных воспалительных заболеваний [3]. Показана ассоциация полиморфизма гена *TNF* с развитием сахарного диабета, формированием метаболического синдрома. Есть и ряд работ, касающихся ассоциации различных форм атеросклероза с полиморфизмом гена *TNF*, однако среди них практически нет данных проспективных исследований, рассматривающих течение ИБС и риск развития осложнений.

Целью нашей работы было проанализировать возможную ассоциацию риска развития неблагоприятных исходов заболевания у больных, перенесших эпизод ОКС, с полиморфизмом гена *TNF*.

Материал и методы

В исследование включены пациенты, наблюдавшиеся в 2 регистровых исследованиях ОРАКУЛ I и II

(Обострение ишемической болезни сердца: логико-вероятностные пути прогнозирования течения для оптимизации лечения). В исследовании ОРАКУЛ I наблюдались 1193 больных, перенесших эпизод ОКС из 16 центров в 7 городах (Москва, Челябинск, Казань, Пермь, Ставрополь, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург). В исследование включали больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом и без подъема сегмента ST. Наблюдение начиналось с 10 дня от момента острого коронарного события. Развитие рецидива ИМ или повторных ишемических эпизодов длительностью более 10 минут служило основанием для отсрочки включения больного в исследование еще на 10 дней. Подробно критерии включения в исследование описаны нами ранее [4]. Набор в исследование проводился в 2004–2007 гг.

В исследование ОРАКУЛ II включались больные с ОКС, которым обсуждалось проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в данную госпитализацию, вне зависимости от того, проведено ЧКВ или нет. Подробно критерии включения описаны в предшествующих публикациях [5].

В представленный анализ вошли данные о 952 больных, включенных в исследование на базе сосудистого центра ГБУЗ ГKB 51 ДЗМ. Включение в исследование проводилось с 2014 по 2017 гг.

Критериями исключения были отсутствие письменного согласия больного на участие в исследовании или невозможность контакта с больным после выписки.

Все пациенты должны получали стандартную терапию на основании действующих рекомендаций. Большинству больных проводился биохимический анализ крови (определение уровня креатинина, общего белка, глюкозы, мочевой кислоты, липидного спектра).

Наблюдение за больными осуществлялось с 10 дня от момента клинической стабилизации. Среднее время наблюдения составило $491 \pm 19,8$ дней (в исследовании ОРАКУЛ I — $644 \pm 14,5$ дней, в исследовании ОРАКУЛ II — $256 \pm 7,9$ дней). Клинические исходы наблюдения фиксировались на основании телефонных контактов с больными или их родственниками, а также в ходе визитов амбулаторного наблюдения.

Исследование одобрено локальными этическими комитетами организаций, участвующих в исследовании.

Исследование полиморфизма генов. Выделение геномной ДНК проводили методом фенол-хлороформной экстракции из венозной крови. Амплификацию полиморфных участков генов проводили на амплификаторе PNC-2 (“Techne”, Великобритания) с помощью ПЦР. Агарозные гели окрашивали бромистым этидием, полиакриламидные — нитратом серебра. Термостабильную ДНК-полимеразу *Taq*, трифосфаты и рестриктазы *MboI* и *PstI* получали от фирмы “Ферментас” (г. Вильнюс, Литва), рестриктазу *BstDEI* — от ООО “Сибэнзим” (г. Новосибирск). Олигонуклеотидные праймеры синтезиро-

ваны в ООО “Синтол” (г. Москва). Было проведено исследование полиморфного варианта G(-308)A (rs1800629) гена фактора некроза опухоли альфа (*TNF*) с использованием праймеров *gcaatagggtttgaggggcctg* и *gggatttggaaagtgggga*.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы SPSS 23.0. Для протяженных показателей был проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Поскольку распределение всех изученных параметров соответствовало нормальному, для анализа применяли параметрические методы расчета. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины и стандартное отклонение от среднего ($M \pm SD$). Для оценки достоверности различия средних использовали t-тест. Дискретные величины сравнивали по критерию χ^2 Пирсона. Проводился анализ выживаемости и влияющих на нее факторов методом Kaplan-Meier. В качестве основного анализируемого события рассматривался первый наступивший у больного неблагоприятный исход. В качестве основного статистического критерия использовался критерий Log Rank. Для оценки независимости влияния различных факторов на выживаемость больных использовали логистическую регрессию. Параметры, продемонстрировавшие статистическую значимость в ходе однофакторного анализа, были включены в многофакторный анализ. Разработку прогноза исхода осуществляли при помощи методов многомерного факторного анализа и многомерной логистической регрессии.

Результаты

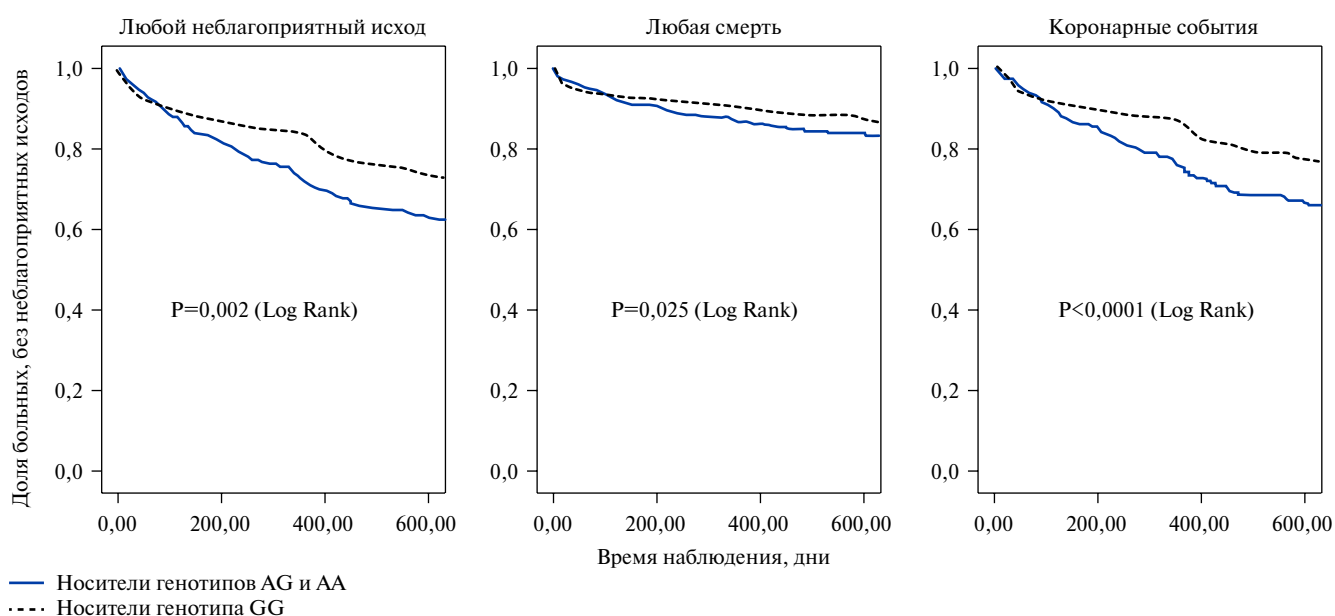
Всего в регистры ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II было включено 2012 больных (1085 и 927 больных, соответственно). Средний возраст больных составил $64,7 \pm 12,69$. В исследование было включено 1205 мужчин (59,8%) и 807 женщин (40,2%). 741 больной (36,8%) был включен в исследование в связи с ОКС с подъемом ST, 1271 (63,2%) — ОКС без подъема ST. На момент включения в исследование 1431 больной страдал ИБС (71,1%), 648 (32,2%) больных имели в анамнезе инфаркт миокарда, 1685 (83,7%) — артериальную гипертензию (АГ), 917 больных (45,5%) — АГ 3 степени тяжести. 212 больных (10,5%) — переносили нарушение мозгового кровообращения (НМК), 332 (16,5%) — имели атеросклероз периферических артерий, 368 (18,2%) страдали сахарным диабетом, 1089 имели сердечную недостаточность (СН) до настоящей госпитализации (54,1%). Средний индекс массы тела (ИМТ) составил $28,7 \pm 5,11$ кг/м², скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — $61,0 \pm 22,4$ мл/мин/1,73 м².

В обследованных группах была изучена частота аллелей и генотипов полиморфного варианта G(-308)A гена *TNF*. 18 больных были носителями генотипа AA (0,9%), 561 больной — генотипа AG (27,9%), 1433 больных — GG (71,2%). Распределение частот генотипов отличается от ожидаемой согласно уравнению Харди-Вайнберга

Таблица 1

Частота развития неблагоприятных исходов у носителей разных генотипов гена *TNF*

Исход	Носители генотипов AA и AG гена <i>TNF</i>	Носители генотипа GG гена <i>TNF</i>	p
Неблагоприятные исходы не зарегистрированы	311 (53,7%)	949 (66,2%)	<0,001
Сердечно-сосудистые смерти	57 (9,8%)	95 (6,6%)	<0,001
Фатальный инсульт	5 (0,9%)	13 (0,9%)	нд
Другая смерть	20 (3,5%)	44 (3,1%)	нд
Все смерти	82 (21,2%)	152 (14,1%)	<0,001
Нефатальный инсульт	10 (1,7%)	17 (1,2%)	нд
Осложненный периферический атеросклероз	5 (0,9%)	6 (0,4%)	нд
ОКС (нефатальный ИМ+нестабильная стенокардия)	124 (21,4%)	184 (12,8%)	<0,001
Повторные АКШ+ЧКВ	47 (8,1%)	125 (8,7%)	нд

Рис. 1. Динамика накопления неблагоприятных исходов у больных с разными генотипами гена *TNF*.

($\chi^2=21,13$; $p<0,001$), за счет снижения частоты редкого гомозиготного генотипа. Была проанализирована частота развития неблагоприятных исходов заболевания у носителей разных генотипов гена *TNF* (табл. 1).

У пациентов, имеющих в генотипе аллель А гена *TNF*, достоверно чаще регистрировались сердечно-сосудистые смерти, количество смертей от внекардиальных причин достоверно не отличалось. Не было существенных различий в частоте фатальных и нефатальных инсультов, количестве осложненных случаев периферического атеросклероза. В группе пациентов, имеющих в генотипе аллель А, чаще фиксировались повторные эпизоды ОКС. Частота повторно выполненных ЧКВ после выписки из стационара вмешательств существенно не отличалась.

С помощью анализа Каплана-Мейера было проанализировано накопление неблагоприятных исходов у больных с разными генотипами гена *TNF*. Проанализированы три конечные точки — все неблагоприятные исходы (общая смертность, повторные эпизоды ОКС,

нефатальные инсульты, осложненный атеросклероз, повторные коронарные вмешательства), общая смертность и сердечно-сосудистые исходы (сердечно-сосудистая смертность и повторные эпизоды ОКС). На рисунке 1 показана динамика накопления этих неблагоприятных исходов у больных с разными генотипами гена *TNF*. Для всех трех вариантов группировки неблагоприятных исходов различия в функции выживаемости были достоверны с максимально выраженными различиями в отношении сердечно-сосудистых исходов.

В каждой из групп отмечалась большая вероятность развития неблагоприятных исходов у носителей генотипов AA и AG. Для оценки независимости влияния различных клинических и генетических факторов на риск развития всех неблагоприятных исходов был проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ (табл. 2). Независимо влияющими на вероятность наступления любого неблагоприятного исхода факторами оказались наличие ИМ и СН в анамнезе, повышение уровня креатинина и носительство геноти-

Таблица 2

Однофакторный и многофакторный анализ влияния клинических и генетических факторов на исходы заболевания

Факторы	Общая смертность				Любой неблагоприятный исход				Коронарный исход			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ		Однофакторный анализ		Многофакторный анализ		Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (ДИ 95%)	p	ОШ (ДИ 95%)	p	ОШ (ДИ 95%)	p	ОШ (ДИ 95%)	p	ОШ (ДИ 95%)	p	ОШ (ДИ 95%)	p
Возраст	1,05 (1,03-1,06)	<0,001	1,05 (1,03-1,06)	<0,001	1,011 (1,005-1,017)	0,001	1,002 (0,99-1,009)	нд	1,01 (1,001-1,015)	0,005	0,99 (18)	нд
АГ 3 ст	1,33 (1,01-1,72)	0,046	0,92 (0,65-1,29)	нд	1,31 (0,97-1,77)	нд	Фактор в анализ не включен		1,08 (0,88-1,32)	нд	Фактор в анализ не включен	
НМК в анамнезе	1,51 (1,02-2,15)	0,024	1,16 (0,91-1,36)	нд	1,41 (1,01-2,14)	0,047	1,13 (0,94-1,71)	нд	1,11 (0,82-1,51)	нд	Фактор в анализ не включен	
ИМ в анамнезе	1,99 (1,55-2,45)	0,0001	1,64 (11)	0,004	1,39 (1,19-1,66)	0,0001	1,235 (1,041-1,464)	0,016	1,77 (19)	0,0001	1,46 (1,18-1,82)	0,001
Сахарный диабет	1,66 (1,24-2,21)	0,0001	1,05 (20)	нд	1,27 (1,05-1,77)	0,006	1,11 91-1,36)	нд	1,11 (0,87-1,42)	нд	Фактор в анализ не включен	
Недостаточность кровообращения в анамнезе	2,20 (1,69-2,81)	0,0001	1,52 (1,03-2,24)	0,034	1,33 (1,16-1,53)	0,001	1,22 (1,02-1,44)	0,022	1,77 (1,47-2,13)	0,0001	1,66 (1,31-2,10)	0,0001
Скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м ²	2,09 (1,56-2,78)	0,0001	1,19 (0,82-1,72)	нд	1,16 (1,02-1,34)	0,001	1,04 (0,87-1,43)	нд	1,34 (1,10-1,62)	0,003	1,27 (21)	0,029
Носительство генотипов AA и AG гена <i>TNF</i>	1,35 (1,05-1,77)	0,026	1,48 (1,04-2,12)	0,028	1,27 (1,09-1,47)	0,002	1,35 (1,14-1,60)	0,001	1,47 (1,22-1,78)	0,0001	1,6 (1,3-1,98)	0,0001

пов AA и AG гена *TNF*. В отношении общей смертности в число независимо определяющих риск факторов вошел также возраст пациентов. Риск коронарных неблагоприятных исходов (сердечно-сосудистая смертность и повторные эпизоды ОКС) был ассоциирован с перенесенным ИМ, СН, снижением СКФ и носительством в генотипе аллеля A гена *TNF*.

Обсуждение

ФНО один из наиболее значимых цитокинов, изучаемых с связи с сердечно-сосудистыми рисками. Ген *TNF* картирован в хромосомном регионе 6p23-q12.

Носительство определенных вариантов гена *TNF* может быть фактором, стимулирующим экспрессию этого цитокина [6]. В нескольких исследованиях изучалась значимость уровня экспрессии ФНО и некоторых полиморфных вариантов гена *TNF* у больных ОКС. Возникновение и прогрессирование атеросклеротического поражения коронарных артерий на стадии субклинического атеросклероза коррелирует со снижением экспрессии рецепторов ФНО в коронарных сосудах у больных с повышенным артериальным давлением (АД) [7]. В мексиканской популяции была показана ассоциация разных генотипов полиморфного варианта rs1799964 гена *TNF* с уровнем цитокина, уровнем холестерина липопротеидов высокой плот-

ности и ОКС [8]. Одним из самых значимых маркеров в этом гене, который ассоциирован с развитием ИБС, является полиморфный вариант G(-308)A (rs1800629), выбранный нами для исследования. Для полиморфного варианта A-308G впервые ассоциация с ИМ была показана в исследовании ESTEM, построенном по принципу “случай-контроль” [9]. В индийской популяции для генотипа AA полиморфного варианта A-308G гена *TNF* было показано существенное, хотя и статистически недостоверное, увеличение частоты в группе больных ОКС по сравнению с контролем ($\chi^2=3,213$, $p=0,073$; ОШ=1,515) [10]. В исследовании, проведенном в Греции, была показана ассоциация носительства аллеля A полиморфного варианта A-308G гена *TNF* с 2-кратным увеличением риска ОКС. У больных с отягощенным семейным анамнезом по ИБС частота аллеля A этого полиморфного варианта также оказалась достоверно выше [11]. Другие полиморфные маркеры гена *TNF* (T-1031C, C-857T и C-863A) не демонстрируют ассоциации с развитием атеросклероза, что было показано в мета-анализе, включившем в себя более 14000 больных [12].

Ассоциация уровня и активности ФНО с развитием различных форм ОКС может быть объяснена участием этого фактора в регуляции активности внутрисосудистого воспаления. Именно процессы

внутрисосудистого воспаления могут иметь значение для дестабилизации атеросклеротической бляшки, лежащей в основе ОКС. В эксперименте показано существенное увеличение экспрессии адгезивных молекул IRAK-M, Toll-подобного рецептора 4 типа и интерлейкина 10 при увеличении плазменного уровня ФНО. Вышеперечисленные факторы могут приводить к активации моноцитов, которые могут участвовать в стимуляции местного воспаления [13]. При выраженном атеросклерозе показано увеличение экспрессии ФНО, интерлейкинов 1 и 6, что ассоциировано с активацией пути сигнальных молекул notch1 и NF-kb [14].

Другим возможным механизмом ассоциации активации ФНО с развитием ОКС является взаимосвязь этого фактора с инсулинорезистентностью. Известно, что увеличение экспрессии ФНО ассоциировано со снижением чувствительности тканей к инсулину. Увеличение уровня ФНО выявляется у лиц с висцеральным ожирением и сахарным диабетом 2 типа [15, 16]. В нашем исследовании ассоциация носительства аллеля А гена *TNF* оказалось более значимым предиктором неблагоприятного исхода, чем сахарный диабет сам по себе.

По данным исследования ОРАКУЛ I нами уже было показано, что носительство редкого аллеля А полиморфного маркера G(-308)A гена *TNF* ассоци-

ировано с более частым развитием неблагоприятных исходов у больных, перенесших обострение ИБС [17].

Заключение

Результаты настоящего исследования позволяют подтвердить полученные результаты на большей по объёму группе больных. Интересно, что закономерности сохранились и стали более значимыми, несмотря на изменение тактики ведения больных и внедрение инвазивной стратегии лечения. Следует отметить, что наше исследование, в отличие от проводимых ранее, построено как проспективное наблюдение. Это позволяет избежать некоторых недостатков и проблем, свойственных исследованиям, построенным по типу “случай-контроль”. Носительство аллеля А гена *TNF* было ассоциировано с большим риском преимущественно коронарных неблагоприятных событий — коронарных смертей и нефатальных случаев повторного развития ОКС. Это подчеркивает значимость активации ФНО в патогенезе дестабилизации коронарного атеросклероза и, возможно, может быть еще одним направлением для разработки нового медикаментозного вмешательства.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Sidorenko BA, Dorofeeva EV, Dokina ED, et al. Prevention of cardiovascular complications and incidence of myocardial infarction and stroke in patients under long-term polyclinic observation. *Kremleskaya Medicina. Clinichesky vestnik*. 2017;(1):55-60. (In Russ.) Сидоренко Б.А., Дорофеева Е.В., Докина Е.Д., и др. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений и заболеваемость инфарктом миокарда и инсультом пациентов поликлиники при многолетнем наблюдении. *Кремлевская медицина Клинический вестник*. 2017;(1):55-60.
2. Zhang P, Wu X, Li G, et al. Tumor necrosis factor- α gene polymorphisms and susceptibility to ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr;96(14):e6569. doi:10.1097/MD.0000000000006569.
3. Kalliolias GD, Iavachiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan;12(1):49-62. doi:10.1038/nrrheum.2015.169.
4. Zateyshchikov DA, Guz IO, Evdokimova MA, et al. Treatment of patients who underwent acute coronary syndrome, according to the Russian multicenter prospective observational study. *Pharmateca*. 2009;12:109-13. (In Russ.) Затеищиков Д.А., Гузь И.О., Евдокимова М.А., и др. Лечение больных, перенесших острый коронарный синдром, по данным российского проспективного многоцентрового наблюдательного исследования. *Фарматека*. 2009;12:109-13.
5. Averkova AO, Koroleva OS, Zubova EA, et al. Acute coronary syndrome in young patients with familial hypercholesterolemia based on the results of ORACUL II observation trial. *Medical news of North Caucasus*. 2017;12(1):5-8. (In Russ.) Аверкова А.О., Королева О.С., Зубова Е.А., и др. Особенности течения острого коронарного синдрома у молодых больных с гиперлипидемией По данным наблюдательного проекта ОРАКУЛ II. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(1):5-8.
6. Luna GI, da Silva IC, Sanchez MN. Association between -308G/A TNFA Polymorphism and Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *J Diabetes Res*. 2016;2016:6309484.
7. Dabek J, Swiderski R, Glogowska-Ligus J, et al. Transcriptional activity of tumour necrosis factor alpha (TNF- α) in patients with subclinical coronary atherosclerosis — preliminary results. *Folia Biol (Praha)*. 2012;58(5):209-14.
8. Sandoval-Pinto E, Padilla-Gutierrez JR, Valdes-Alvarado E, et al. Association of the 1031T>C polymorphism and soluble TNF- α levels with Acute Coronary Syndrome. *Cytokine*. 2016;78:37-43.
9. Sobti RC, Kler R, Sharma YP, Talwar KK, Singh N. Risk of obesity and type 2 diabetes with tumor necrosis factor- α 308G/A gene polymorphism in metabolic syndrome and coronary artery disease subjects. *Mol Cell Biochem*. 2012 Jan;360(1-2):1-7. doi:10.1007/s11010-011-0917-z.
10. Babu BM, Reddy BP, Priya VH, et al. Cytokine gene polymorphisms in the susceptibility to acute coronary syndrome. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012;16(5):359-65.
11. Dedoussis GV, Panagiotakos DB, Vidra NV, et al. Association between TNF- α -308G>A polymorphism and the development of acute coronary syndromes in Greek subjects: the CARDIO2000-GENE Study. *Genet Med*. 2005;7(6):411-6.
12. Huangfu F, Zhao X, Wang X, et al. There is no association between TNF- α gene polymorphisms and the risk of coronary artery heart disease: a meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2017;58(5):770-8.
13. del Fresno C, Soler-Rangel L, Soares-Schanoski A, et al. Inflammatory responses associated with acute coronary syndrome up-regulate IRAK-M and induce endotoxin tolerance in circulating monocytes. *J Endotoxin Res*. 2007;13(1):39-52.
14. Ruan ZB, Fu XL, Li W, et al. Effect of notch1,2,3 genes silencing on NF- κ B signaling pathway of macrophages in patients with atherosclerosis. *Biomed Pharmacother*. 2016;84:666-73.
15. Jamil K, Jayaraman A, Ahmad J, et al. TNF- α -308G/A and -238G/A polymorphisms and its protein network associated with type 2 diabetes mellitus. *Saudi J Biol Sci*. 2017;24(6):1195-203.
16. Saxena M, Srivastava N, Banerjee M. Association of IL-6, TNF- α and IL-10 gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. *Mol Biol Rep*. 2013;40(11):6271-9.
17. Pushkov AA, Blagodatskikh KA, Nikitin AG, et al. Polymorphic markers Ala455Val of the THBD gene and Arg353Gln of the F7 gene and association with unfavorable outcomes of coronary atherosclerosis in patients with a history of acute ischemic heart disease. *Genetika*. 2011;47(10):1386-92. (In Russ.) Пушков А.А., Благодатских К.А., Никитин А.Г., и др. Полиморфные маркеры ALA455VAL гена THBD и ARG353GLN гена F7 и осложнения атеросклероза у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. *Генетика*. 2011;47(10):1386-92.

Региональные аспекты ассоциаций полиморфизма гена *CYP2C19* с коронарным атеросклерозом при остром коронарном синдроме

Николаев К. Ю.^{1,2}, Урванцева И. А.³, Батуева К. Ю.³, Апарцин К. А.^{4,5}, Горохова А. В.^{4,5}, Ганюков В. И.⁶, Кочергин Н. А.⁶, Зеленская Е. М.⁷, Лифшиц Г. И.^{2,7}

Цель. Изучение ассоциаций аллельных вариантов гена *CYP2C19* с атеросклеротическим поражением коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) на Севере Сибири (г. Сургут) и в крупных городах Сибирского федерального округа России (СФО).

Материал и методы. Обследовано 296 последовательных пациентов с ОКС при поступлении в кардиологические стационары крупных городов Севера (г. Сургут, 114 пациентов) и СФО (гг. Иркутск и Кемерово, 182 пациента). Всем пациентам выполнена коронарография и генетическое исследование (определение аллелей *CYP2C19**2, *CYP2C19**3 и *CYP2C19**17).

Результаты. У пациентов с ОКС, проживающих на Севере России, аллельный вариант *CYP2C19**17 (*17/*17) положительно ассоциирован с тяжестью поражения ствола левой коронарной артерии (ЛКА) ($\chi^2=9,81$; $p=0,002$), а также с ее стенозом не менее 50%, поражением проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70%, либо поражением ствола ЛКА более 50% ($\chi^2=6,52$; $p=0,011$), и ранее перенесенным инфарктом миокарда ($\chi^2=8,15$; $p=0,004$). Среди пациентов с ОКС, проживающих в городах СФО России, аллельный вариант *CYP2C19**17 (*17/*17) прямо связан с сахарным диабетом ($\chi^2=5,48$; $p=0,019$) и фракцией выброса левого желудочка менее 45% ($\chi^2=4,20$; $p=0,040$). Регрессионный анализ продемонстрировал, что у пациентов с ОКС, проживающих в северном регионе России только аллельный вариант *CYP2C19**17 (*17/*17) коррелировал со стенозом ствола ЛКА не менее 50% (Exp (B): 11,623, 95% CI: 1,893; 71,342; $p=0,008$), а с мужским полом, возрастом, курением и сахарным диабетом не коррелировал ($p>0,05$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о наличии прямых ассоциаций аллелей *CYP2C19**17 с прогностически неблагоприятным коронарным атеросклерозом у больных ОКС, проживающих на Севере Сибири.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):28–32

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-28-32>

Конфликт интересов: не заявлен.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, атеросклероз коронарных артерий, аллельные варианты гена *CYP2C19*, северный регион России.

¹НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск; ²Новосибирский государственный университет, Новосибирск; ³Сур-

гутский государственный университет, Сургут; ⁴ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН, Иркутск; ⁵ГБУЗ Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница, Иркутск; ⁶ФГБУН Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ⁷ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия.

Николаев К. Ю. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией неотложной терапии, профессор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-4601-6203, Урванцева И. А. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-6410-7120, Батуева К. Ю. — аспирант кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-1836-4123, Апарцин К. А. — д.м.н., профессор, директор, консультант кардиохирургического отделения, ORCID: 0000-0003-0577-9001, Горохова А. В. — врач, ORCID: 0000-0002-8015-9745, Ганюков В. И. — д.м.н., зав. лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, ORCID: 0000-0002-9704-7678, Кочергин Н. А. — н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, ORCID: 0000-0002-1534-264X, Зеленская Е. М.* — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины ORCID: 0000-0001-9513-0366, Лифшиц Г. И. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией персонализированной медицины, профессор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-9048-7710.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

helenzlnsk@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, ГХС — гиперхолестеринемия, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, ЛКА — левая коронарная артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ПТА — поражение проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70%, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СФО — Сибирский федеральный округ, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 22.05.2018

Рецензия получена 25.06.2018

Принята к публикации 02.07.2018

Regional aspects of associations of the *CYP2C19* gene polymorphism with coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome

Nikolaev K. Yu.^{1,2}, Urvantseva I. A.³, Batueva K. Yu.³, Apartsin K. A.^{4,5}, Gorokhova A. V.^{4,5}, Ganyukov V. I.⁶, Kochergin N. A.⁶, Zelenskaya E. M.⁷, Lifshitz G. I.^{2,7}

Aim. To study the associations of allelic variants of the *CYP2C19* gene with atherosclerotic lesions of the coronary arteries in patients with acute coronary syndrome (ACS) in the North of Siberia (Surgut) and in large cities of the Siberian Federal Okrug (SFO).

Material and methods. During the study 296 patients with ACS were examined at admission to cardiology hospitals in large cities of the North (Surgut, 114 patients) and SFO (Irkutsk and Kemerovo, 182 patients). All patients underwent coronary angiography and genetic research (identification of *CYP2C19**2, *CYP2C19**3 and *CYP2C19**17 alleles).

Results. In patients with ACS living in the North of Russia allelic variant *CYP2C19**17 (*17/*17) is positively associated with the severity of lesion of left coronary artery (LCA) ($\chi^2=9,81$; $p=0,002$), as well as with at least 50% stenosis, more than 70% lesion of the proximal or middle part of the three main arteries, or more than 50% lesion of LCA trunk ($\chi^2=6,52$; $p=0,011$), and previous myocardial

infarction ($\chi^2=8,15$; $p=0,004$). Among patients with ACS living in cities of the Siberian Federal Okrug, the allelic variant *CYP2C19**17 (*17/*17) is directly associated with diabetes mellitus ($\chi^2=5,48$; $p=0,019$) and less than 45% left ventricular ejection fraction ($\chi^2=4,20$; $p=0,040$). Regression analysis showed that in patients with ACS living in the northern region of Russia, only the allelic variant *CYP2C19**17 (*17/*17) correlated with at least 50% stenosis of LCA trunk (Exp (B): 11,623, 95% CI: 1,893; 71,342; $p=0,008$). It did not correlate with the male sex, age, smoking and diabetes ($p>0,05$).

Conclusion. The results show the presence of direct associations of *CYP2C19**17 alleles with prognostically unfavorable coronary atherosclerosis in ACS patients living in the North of Siberia.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):28-32

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-28-32>

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Key words: acute coronary syndrome, coronary artery atherosclerosis, allelic variants of *CYP2C19* gene, northern region of Russia.

¹SRI of Therapy and Prevention Medicine — branch of SD RAS, Novosibirsk; ²Novosibirsk State University, Novosibirsk; ³Surgut State University, Surgut; ⁴Irkutsk Scientific Center of SD RAS, Irkutsk; ⁵Irkutskaya Oblast Clinical Hospital of the "Sign of Honour" Award, Irkutsk; ⁶Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ⁷Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SD RAS, Novosibirsk, Russia.

Nikolaev K. Yu. ORCID: 0000-0003-4601-6203, Urvantseva I. A. ORCID: 0000-0001-6410-7120, Batueva K. Yu. ORCID: 0000-0002-1836-4123, Apartsin K. A. ORCID: 0000-0003-0577-9001, Gorokhova A. V. ORCID: 0000-0002-8015-9745, Ganyukov V. I. ORCID: 0000-0002-9704-7678, Kochergin N. A. ORCID: 0000-0002-1534-264X, Zelenskaya E. M. ORCID: 0000-0001-9513-0366, Lifshitz G. I. ORCID: 0000-0001-9048-7710.

Received: 22.05.2018 **Revision Received:** 25.06.2018 **Accepted:** 02.07.2018

Несмотря на то, что в настоящее время активно изучаются связи аллельных вариантов гена *CYP2C19* с прогнозом острого коронарного синдрома (ОКС) на фоне терапии клопидогрелом, многие аспекты в этой области остаются неизученными [1, 2]. Мало изучены ассоциации аллелей гена *CYP2C19* с характеристиками поражения коронарных артерий у пациентов с ОКС. В связи с тем, что распространенность клинически значимых полиморфизмов гена *CYP2C19* варьирует среди различных этнических групп и различается в городах России [3], целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации аллельных вариантов гена *CYP2C19* с атеросклеротическим поражением коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом на Севере (г. Сургут) и в крупных городах Сибирского федерального округа России (СФО).

Материал и методы

В исследование последовательно включены 296 пациентов с ОКС при поступлении в кардиологические стационары крупных городов Севера (г. Сургут, 114 пациентов) и СФР России (гг. Иркутск и Кемерово, 182 пациента). От всех пациентов получено

письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальными этическими комитетами организаций, участвующих в исследовании. Всем пациентам проведена коронарография и эхокардиография. Поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) не менее 50%, а также поражение проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70%, либо поражение ствола ЛКА более 50% расценивались как проявления тяжелого коронарного атеросклероза [4]. Также всем пациентам было проведено генетическое исследование. Определение аллелей *CYP2C19**2, *CYP2C19**3 и *CYP2C19**17 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (Real-Time PCR) на приборе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). При статистической обработке ассоциации между признаками оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r). Межгрупповое сравнение по распределению качественных признаков проводилось с помощью критериев χ^2 Пирсона и Фишера. Для многофакторного анализа применялись бинарная логистическая регрессия. Во всех процедурах статистического анализа критический уро-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ОКС из Сургута и городов СФО

Показатели	Пациенты с ОКС из Сургута (n=114)	Пациенты с ОКС из городов СФО (n=182)	p
Мужской пол, n (%)	86 (76,1)	135 (74,2)	0,710
Возраст, годы (M±SD)	58,2±11,0	59,8±11,3	0,234
ИМ до 45 лет, n (%)	12 (10,5)	15 (8,3)	0,516
Ранее перенесенный ИМ, n (%)	23 (20,2)	27 (14,9)	0,241
Наличие АГ, n (%)	91 (79,8)	127 (70,2)	0,066
Наличие ГХС, n (%)	39 (34,2)	25 (13,8)	0,0003
ФВ <45%, n (%)	11 (9,6)	7 (3,9)	0,043
ХБП, n (%)	0 (0)	1 (0,6)	0,427
СД, n (%)	19 (16,7)	20 (11,0)	0,165
Наследственная отягощенность по ССЗ, n (%)	14 (12,3)	30 (16,6)	0,313
Курение, n (%)	54 (47,4)	98 (54,1)	0,257
Бифуркационный стеноз КА, n (%)	21 (18,4)	9 (5,0)	0,0002
Поражение ствола ЛКА не менее 50%, n (%)	8 (7,0)	2 (1,1)	0,006
ПТА или поражение ствола ЛКА более 50%, n (%)	31 (27,2)	19 (10,5)	0,0002

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, АГ — артериальная гипертония, ГХС — гиперхолестеринемия, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, КА — коронарные артерии, ЛКА — левая коронарная артерия, ПТА — поражение проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70%.

Таблица 2

Генотипы *CYP2C19* пациентов с ОКС из Сургута и городов СФО

Генотипы	Пациенты с ОКС из Сургута (n=114)	Пациенты с ОКС из городов СФО (n=182)	p
<i>CYP2C19</i> *2 (*1/*2+*2/*2), n (%)	34 (31,2)	31 (17,2)	0,006
<i>CYP2C19</i> *2 (*2/*2), n (%)	2 (1,8)	1 (0,6)	0,298
<i>CYP2C19</i> *3 (*1/*3+*3/*3), n (%)	2 (1,9)	4 (2,2)	0,831
<i>CYP2C19</i> *3 (*3/*3), n (%)	0 (0)	1 (0,6)	0,427
<i>CYP2C19</i> *17 (*1/*17+*17/*17), n (%)	47 (43,1)	86 (47,8)	0,441
<i>CYP2C19</i> *17 (*17/*17), n (%)	17 (15,6)	13 (7,2)	0,024

Таблица 3

Корреляционные связи генотипов *CYP2C19* с показателями тяжести поражения коронарного русла

Ассоциации	Пациенты с ОКС из Сургута (n=114)	Пациенты с ОКС из городов СФО (n=182)
<i>CYP2C19</i> *17 (*1/*17+*17/*17) — Поражение ствола ЛКА не менее 50%	$\chi^2=5,53$; p=0,019	$\chi^2=1,85$; p=0,174
<i>CYP2C19</i> *17 (*17/*17) — Поражение ствола ЛКА	r=0,208; p=0,030	r=-0,071; p=0,343
<i>CYP2C19</i> *17 (*17/*17) — Поражение ствола ЛКА не менее 50%	$\chi^2=9,81$; p=0,002	$\chi^2=0,16$; p=0,692
<i>CYP2C19</i> *17 (*17/*17) — Ранее перенесенный ИМ	$\chi^2=8,15$; p=0,004	$\chi^2=2,73$; p=0,098
<i>CYP2C19</i> *17 (*17/*17) — ПТА или поражение ствола ЛКА более 50%	$\chi^2=6,52$; p=0,011	$\chi^2=0,12$; p=0,727
<i>CYP2C19</i> *17 (*17/*17) — СД	$\chi^2=0,72$; p=0,396	$\chi^2=5,48$; p=0,019
<i>CYP2C19</i> *17 (*1/*17+*17/*17) — ФВ <45%	$\chi^2=0,77$; p=0,379	$\chi^2=4,20$; p=0,040

Сокращения: ЛКА — левая коронарная артерия, ИМ — инфаркт миокарда, ПТА — поражение проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70%, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 4

Многофакторный анализ влияния факторов риска и аллельного варианта *CYP2C19**17 (*17/*17) на наличие стеноза ствола левой коронарной артерии не менее 50% у пациентов с ОКС из Сургута

Независимые переменные	Exp (B)	95% CI (Lower; Upper)	p
Мужской пол	0,558	0,032; 9,712	0,689
Возраст	0,972	0,884; 1,070	0,566
Курение	2,885	0,246; 33,877	0,399
СД	2,937	0,373; 23,157	0,306
Наличие ГХС	3,606	0,513; 25,325	0,197
<i>CYP2C19</i> *17 (*17/*17)	11,623	1,893; 71,342	0,008

Сокращения: СД — сахарный диабет, ГХС — гиперхолестеринемия, ОКС — острый коронарный синдром.

вень значимости для отклонения нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05. При статистической обработке использовался пакет программ Statistica 10.0.

Результаты

Результаты сопоставления сравниваемых групп пациентов с ОКС представлены в таблице 1.

Определено, что у пациентов с ОКС из Сургута чаще, чем у больных из городов СФО встречалась артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, фракция выброса левого желудочка менее 45%, а также наличие бифуркационного стеноза коронарных артерий, поражение ствола ЛКА не менее 50% и поражение проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70%, либо поражение ствола ЛКА более 50%. Сопоставлены генотипы

CYP2C19 в сравниваемых группах пациентов (табл. 2). Выявлено, что у пациентов из г. Сургут чаще, чем у больных из городов СФО встречались генотипы *CYP2C19**2 (*1/*2+*2/*2) и *CYP2C19**17 (*17/*17). Оценены ассоциации генотипов *CYP2C19* с характеристиками тяжести поражения коронарного русла (табл. 3). Обнаружено, что у пациентов с ОКС из Сургута носительство как минимум одного аллеля *CYP2C19**17 (*1/*17+*17/*17) прямо связано с поражением ствола ЛКА не менее 50%, а у больных из городов СФО — с фракцией выброса левого желудочка менее 45%. В группе пациентов из Сургута аллельный вариант *CYP2C19**17 (*17/*17) положительно коррелировал с величиной поражения ствола ЛКА, а также с ее стенозом не менее 50%, поражением проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70%, либо поражением

ствола ЛКА более 50%, и ранее перенесенным инфарктом миокарда. Среди пациентов с ОКС из городов СФО показатель CYP2C19*17 (*17/*17) прямо ассоциирован с сахарным диабетом (СД). В группе пациентов с ОКС из Сургута с помощью бинарной логистической регрессии оценено влияние ряда факторов риска (мужского пола, возраста, курения, СД и гиперхолестеринемии), а также аллельного варианта CYP2C19*17 (*17/*17) на наличие стеноза ствола ЛКА не менее 50% (табл. 4). Выявлено, что из всех вышеперечисленных независимых переменных только аллельный вариант CYP2C19*17 (*17/*17) статистически значимо прямо коррелировал со стенозом ствола ЛКА не менее 50% у пациентов с ОКС из Сургута.

Обсуждение

Мы обнаружили, что у пациентов с ОКС из Сургута чаще, чем у больных из городов СФО встречались аллельные варианты CYP2C19*2 (*1/*2+*2/*2) и CYP2C19*17 (*17/*17). Ранее проведенные российские исследования продемонстрировали, что носителями по крайней мере одного аллеля CYP2C19*2 оказались 38% калмыков, 23% русских, 20% татар, 18% чеченцев и 12% ингушей. При этом максимальная частота аллеля CYP2C19*17 среди пациентов с ОКС обнаружена у литовцев (31%) и у российских пациентов с язвенной болезнью (27,4%) [5]. В рамках данного исследования нами не сопоставлялись этнические характеристики сравниваемых выборок пациентов с ОКС, однако по итогам Всероссийской переписи населения 2010г известно, что национальный состав в городах, где сформированы эти выборки, существенно различается. Так, в Сургуте русские составляют 73,2%, украинцы 6,8%, татары 6,0%, башкиры 2,0%. В Иркутске доля русских — 93,5%, украинцев — 1,4%, бурятов — 1,0%, а в Кемерово русские составляют 94,4%, татары — 1,3% [6]. Таким образом, различия в частоте аллельных вариантов CYP2C19*2 (*1/*2+*2/*2) и CYP2C19*17 (*17/*17) в сравниваемых группах могут быть обусловлены этническими факторами.

В нашем исследовании выявлены прямые ассоциации аллельных вариантов CYP2C19*17 (*1/*17+*17/*17) и CYP2C19*17 (*17/*17) с тяжелыми атеросклеротическими поражениями коронарных артерий у пациентов с ОКС из Сургута. В выборке пациентов из Турции не обнаружено связи аллеля CYP2C19*2 с наличием коронарного атеросклероза, подтвержденного ангиографией. При этом ассоциации аллеля CYP2C19*17 не оценивались [7]. Известно, что цитохром P450 (CYP) 2C19 играет важную роль в метаболизме арахидоновой кислоты, а также эстрогенов, что может быть сопряжено с нейрогуморальным влиянием на сердечно-сосудистую систему и развитием ОКС, а некоторые варианты CYP2C19 способствуют формированию коронарной микроваскулярной дисфункции, что рассматри-

вается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Аллели CYP2C19, связанные с потерей активности ферментов (CYP2C19*2 и CYP2C19*3) на фоне эндотелиальной дисфункции, прямо ассоциированы сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с ОКС [9]. При этом аллельные варианты с высокой активностью ферментов (CYP2C19*17 (*1/*17+*17/*17) и CYP2C19*17 (*17/*17)) не связаны с такими событиями при ОКС [10]. Полученные нами данные свидетельствуют о наличии прямых ассоциаций аллелей CYP2C19*17 с прогностически неблагоприятным коронарным атеросклерозом у больных ОКС, проживающих на Севере России. Проведенный многофакторный анализ продемонстрировал, что аллельный вариант CYP2C19*17 (*17/*17) прямо ассоциирован с наличием стеноза ствола ЛКА не менее чем 50% у пациентов с ОКС из этого региона независимо от мужского пола, возраста, курения, СД и гиперхолестеринемии. Возможно, это является результатом его негативного действия на функциональный ферментный продукт гена CYP2C19, модулирующий сосудорасширяющие, противовоспалительные, антиапоптотические, анти-тромботические, натрийуретические, а также кардиозащитные эффекты [11].

В нашем исследовании у пациентов с ОКС из городов СФО обнаружены прямые ассоциации аллельного варианта CYP2C19*17 (*17/*17) с СД и низкой (менее 45%) фракцией выброса левого желудочка. В Medline мы не нашли сведений о связях этого аллельного варианта с систолической дисфункцией. Имеются сведения о положительной корреляции другого аллельного варианта — CYP2C19*2 с высоким риском развития метаболического синдрома в португальской популяции [12], а среди 503 пациентов с ОКС в Испании достоверных связей аллельных вариантов CYP2C19 (*2/*2, *3/*3 и *2/*3) с СД не выявлено [13]. Вышеуказанные ассоциации, по нашему мнению, требуют дальнейшего изучения. Аллельный вариант CYP2C19*17 в перспективе может использоваться в качестве генетического маркера для индивидуального подбора антитромбоцитарной терапии, по аналогии с другими препаратами [14].

Заключение

У пациентов с ОКС, проживающих на севере России, аллельный вариант CYP2C19*17 (*17/*17) положительно ассоциирован с величиной поражения ствола ЛКА, а также с ее стенозом не менее 50%, поражением проксимального или среднего участка трех основных артерий более 70%, либо поражением ствола ЛКА более 50%, и ранее перенесенным инфарктом миокарда.

Аллельный вариант CYP2C19*17 (*17/*17) прямо влияет на наличие атеросклеротического стеноза ствола ЛКА не менее чем 50% у пациентов с ОКС, проживающих на севере России.

Среди пациентов с ОКС, проживающих в городах Сибирского федерального округа России, аллельный

вариант CYP2C19*17 (*17/*17) прямо связан с сахарным диабетом и фракцией выброса левого желудочка менее 45%.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Golukhova EZ, Ryabinina MN, Bulaeva NI, et al. Clopidogrel response variability: impact of genetic polymorphism and platelet biomarkers for predicting adverse outcomes poststenting. *Am. J. Ther.* 2015;22:3:222-30. doi:10.1097/MJT.0000000000000125.
2. Knauer NJ, Lifshits GI, Voronina EN, et al. Informativeness of genetic markers for optimization of personalized treatment with clopidogrel. *Cardiology*. 2013;8:72-5. (In Russ.) Кнауэр Н.Ю., Лифшиц Г.И., Воронина Е.Н. и др. Информативность генетических маркеров для оптимизации персонализированной терапии клопидогрелем. *Кардиология*. 2013;8:72-5.
3. Mirzaev KB, Zelenskaya EM, Barbarash OL, et al. CYP2C19 polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2017;10:107-14. doi:10.2147/PGPM.S126305.
4. Daoulah A, Elkhatieb OE, Nasser SA, et al. Socioeconomic Factors and Severity of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography: A Multicentre Study of Arabian Gulf States. *Open Cardiovasc Med J.* 2017;11:47-57. doi:10.2174/1874192401711010047.
5. Mirzaev KB, Zelenskaya EM, Barbarash OL, et al. Carrying frequency of clinically significant alleles of CYP2C19 gene in patients with acute coronary syndrome from Central, Eastern, Northern Siberia and Moscow region. *Creative Cardiology*. 2017;11:1:8-19. (In Russ.) Мирзаев К.Б., Зеленская Е.М., Барбараш О.Л. и др. Частота носительства клинически значимых аллелей гена CYP2C19 у пациентов с острым коронарным синдромом из Центральной, Восточной, Северной Сибири и Московского региона. *Креативная кардиология*. 2017;11:1:8-19. doi:10.15275/kreatkard.2017.01.02.
6. Volumes of the official publication of results of the all-Russian population census of 2010. Volume 4. National composition and language skills, citizenship: 742-845. (In Russ.) Тома официальной публикации итогов Всероссийской переписи населения 2010 года. Том 4. Национальный состав и владение языками, гражданство: 742-845. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm (11 May 2018).
7. Ercan B, Ayaz L, Çiçek D, Tamer L. Role of CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms in patients with atherosclerosis. *Cell Biochem. Funct.* 2008;26:3:309-13. doi:10.1002/cbf.1437.
8. Akasaka T, Sueta D, Arima Y, et al. Association of CYP2C19 variants and epoxyeicosatrienoic acids on patients with microvascular angina. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016;311:6:1409-15. doi:10.1152/ajpheart.00473.2016.
9. Tabata N, Hokimoto S, Akasaka T, et al. Patients with both CYP2C19 loss-of-function allele and peripheral endothelial dysfunction are significantly correlated with adverse cardiovascular events following coronary stent implantation. *J. Cardiol.* 2016;67:1:104-9. doi:10.1016/j.jjcc.2015.03.010.
10. Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, et al. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011;343:d4588. doi:10.1136/bmj.d4588.
11. Zabalza M, Subirana I, Sala J, et al. Meta-analyses of the association between cytochrome CYP2C19 loss- and gain-of-function polymorphisms and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel. *Heart.* 2012;98:2:100-8. doi:10.1136/hrt.2011.227652.
12. Gaio V, Nunes B, Fernandes A, et al. Genetic variation at the CYP2C19 gene associated with metabolic syndrome susceptibility in a South Portuguese population: results from the pilot study of the European Health Examination Survey in Portugal. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6:23. doi:10.1186/1758-5996-6-23.
13. Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F, Medina-Gil JM, et al. CYP2C19 activity and cardiovascular risk factors in patients with an acute coronary syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2017 May 1. pii: S0025-7753(17)30240-3. doi:10.1016/j.medcle.2017.02.030.
14. Kropacheva ES, Borovkov NN, Vavilova TV, et al. Rapid rates of saturation with warfarin is a predictor of the development of excessive hypocoagulation. Algorithm modernization for choosing a warfarin dose. *Atherothrombosis*. 2015;1:75-86. (In Russ.) Кропачева Е.С., Боровков Н.Н., Вавилова Т.В. и др. Быстрые темпы насыщения варфарином — предиктор развития чрезмерной гипокоегуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина. *Атеротромбоз*. 2015;1:75-86.

Неблагоприятные варианты генов метаболизма фолатов у пациентов с острым коронарным синдромом при не obstructивном коронарном атеросклерозе

Рябов В. В.^{1,2,3}, Гомбоева С. Б.¹, Лугачева Ю. Г.¹, Кулагина И. В.¹, Карпов Р. С.¹

Цель. Изучить частоту носительства неблагоприятных в отношении риска развития тромбофилии аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла и сывороточный уровень гомоцистеина, и оценить их влияние на развитие острого коронарного синдрома (ОКС) при не obstructивном коронарном атеросклерозе (НОКА).

Материал и методы. Материалом для изучения послужили результаты нерандомизированного, открытого, контролируемого исследования, NCT02655718, выполненного в 2015–2016 гг. в отделении неотложной кардиологии (ОНК). В выборку включены пациенты старше 18 лет с ОКС при НОКА, подтвержденным инвазивной коронарной ангиографией (КАГ). Лица, которым ранее проводилась реваскуляризация коронарных артерий, были исключены из исследования. Для включенных пациентов был проведен анализ генотипов по четырём полиморфным вариантам генотипов генов ферментов фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (677 C>T, 1298 A>C), метионинсинтетазы *MTR* (2756 A>G), метионинсинтетазы редуктазы *MTRR* (66 A>G). Определение генотипов проводили с использованием методов полимеразной цепной реакции и применением набора реагентов производства ООО «ДНК-Технология». Уровень гомоцистеина определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов фирмы Axis (Великобритания) по стандартным методикам.

Результаты. В 2015–2016 гг. в ОНК с ОКС было госпитализировано 913 человек, из них 44 (4,8%) пациента с НОКА. В исследуемой выборке средний возраст больных составил 54±11 лет, доля мужчин 19 (68%). Среднее содержание гомоцистеина у обследованных пациентов — 12,2 (10,8;13,6) мкмоль/л, у мужчин — 12,4 (11,5;13,6), у женщин — 11,3 (9,5;13,2). Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) зарегистрирована у 8 (18%) индивидов. У больных с ГГЦ медиана уровня гомоцистеина составила 22,8 (17,2;25). При ГГЦ статистически значимо чаще наблюдалось повышение высокочувствительного С-реактивного белка, а также статистически значимо чаще диагностировался острый инфаркт миокарда (ОИМ). В исследуемой выборке уровень гомоцистеина не различался у больных с разной степенью стеноза коронарных артерий и был ассоциирован с возрастом, наследственностью, курением и носительством неблагоприятного гомозиготного полиморфного варианта генотипа ТТ гена *MTHFR* (677 C>T). При ОИМ статистически значимо чаще выявлялось носительство неблагоприятного генотипа ТТ *MTHFR* (677 C>T). Обращает внимание, что в группе без ГГЦ также выявлялось носительство неблагоприятных гомо- и гетерозиготных генотипов гена *MTHFR* (677 C>T). Предковая аллель С гена rs1801133 статистически значимо чаще встречалась при интактных коронарных артериях.

Заключение. В этом небольшом экспериментальном исследовании 96,6% пациентов с ОКС при НОКА были носителями неблагоприятных полиморфных вариантов генов метаболизма фолатов. При ОИМ статистически значимо чаще частота носительства неблагоприятной аллели Т гена rs1801133. Наличие этого генотипа ассоциировано с развитием ГГЦ, что соответствует данным литературы. Однако не всегда наличие аллельного варианта ТТ *MTHFR* (677 C>T) приводило к развитию ГГЦ. Увеличение уровня гомоцистеина плазмы прямо пропорционально связано с возрастом, наследственностью, курением и носительством генотипа ТТ rs1801133 и ассоциировано с увеличением риска развития ОИМ, что подтверждает ранее проведенные исследования.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):33–42
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-33-42

Ключевые слова: острый коронарный синдром, не obstructивный коронарный атеросклероз, тромбофилия, гипергомоцистеинемия.

Финансирование. Федеральная целевая программа «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы». Соглашение о предоставлении субси-

дии от 23.10.2017 г. № 14.601.21.0015 между Министерством образования и науки Российской Федерации и Томским НИМЦ, на выполнение научно-исследовательской работы по теме: «Разработка прогноза реализации приоритета научно-технологического развития, определенного пунктом 20в «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)» Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». Уникальный идентификатор работ (проекта) RFMEFI60117X0015. Идентификатор государственного соглашения 0000000007417PE10002.

Конфликт интересов: не заявлен.

ID исследования. Исследование зарегистрировано ClinicalTrials.gov NCT02655718 (NOCA).

Благодарности. Хотелось бы поблагодарить заведующего отделением неотложной кардиологии Сергея Витальевича Демьянова, врачей анестезиологов-реаниматологов группы реанимации и интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии за участие в лечении пациентов включенных в анализ: Столяров Валерий Алексеевич, Шароварников Сергей Иванович, Васильев Андрей Геннадьевич, Пантелеев Олег Олегович, Шурупов Владимир Сергеевич, Зимин Илья Александрович, Слободянский Вадим Юрьевич, Петренко Евгений Викторович, Шиканков Валерий Алексеевич, Аникин Денис Юрьевич.

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ²ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск; ³Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия.

Рябов В. В. — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии, в.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329, Гомбоева С. Б.* — аспирант отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-1453-0753, Лугачева Ю. Г. врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-5417-1038, Кулагина И. В. — к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-6147-0060, Карпов Р. С. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0002-7011-4316.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
gomboevasayana@gmail.com

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ГГЦ — гипергомоцистеинемия, ЗКК — замедление коронарного кровотока, КАГ — коронарная ангиография, КФК-МВ — креатинфосфокиназы — МВ, МНО — международное нормализованное отношение, MTR — метионинсинтетаза, MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза, MTRR — метионинсинтетаза редуктаза, НОКА — не obstructивный коронарный атеросклероз, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСnST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОНК — отделение неотложной кардиологии, РФМК — растворимые комплексы мономеров фибрина, СКА — стенозирующий коронарный атеросклероз, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СРБ — С-реактивный белок.

Рукопись получена 12.03.2018

Рецензия получена 04.04.2018

Принята к публикации 11.04.2018

Unfavorable variants of folate metabolism genes in patients with acute coronary syndrome in non-obstructive coronary atherosclerosis

Ryabov V.V.^{1,2,3}, Gomboeva S.B.¹, Lugacheva Yu. D.¹, Kulagina I.B.¹, Karpov R. P.¹

Aim. To study the occurrence of allelic variants of folate cycle enzymes' genes, which are unfavorable with respect to the risk of thrombophilia, to analyze the serum level of homocysteine, and to assess their impact on the development of acute coronary syndrome (ACS) in non-obstructive coronary atherosclerosis (NOCA).

Material and methods. The material for the study was the results of a non-randomized, open, controlled conduct research, NCT02655718, conducted in 2015-2016 in the emergency cardiology department. The sampling included patients older than 18 years with ACS and NOCA, confirmed by invasive coronary angiography (ICAG). Patients who had previously undergone coronary artery revascularization were excluded from the study. We analyzed four polymorphic genotypes of folate cycle enzyme genes of included patients: methylene-tetrahydro-folate-reductase *MTHFR* (677 C>T, 1298 A>C), methionine synthetase *MTR* (2756 A>G), methionine synthetase reductase *MTRR* (66 A>G). Determination of genotypes was performed using the methods of polymerase chain reaction and the use of a set of reagents produced by ООО "DNK-Tekhnologiya". The level of homocysteine was determined by the enzyme immunoassay technique using Axis (UK) set of instruments for diagnosis and standards methods.

Results. In 2015-2016 913 patients with ACS were hospitalized in emergency cardiology department; 44 (4.8%) were patients with NOCA. The mean age was 54±11 years (68% men). Mean level of homocysteine in the examined patients was 12,2 (10,8; 13,6) μmol/l, in men — 12,4 μmol/l (11,5; 13,6), in women — 11,3 μmol/l (9,5; 13,2). Hyperhomocysteinemia (HHC) was registered in 8 (18%) individuals. The median level of homocysteine in patients with HHC was 22,8 (17,2; 25). An increase in the ultra-sensitive C-reactive protein and diagnosing of acute myocardial infarction (AMI) were more common in patients with HHC. The level of homocysteine did not differ in patients with various degrees of coronary artery stenosis; it was associated with age, hereditary background, smoking and the carriage of an unfavorable homozygous polymorphic variant of the TT genotype *MTHFR* gene (677 C>T). The carriage of the unfavorable TT genotype *MTHFR* (677 C>T) was statistically significantly more common in patients with AMI. The carriage of unfavorable homo- and heterozygous genotypes of the *MTHFR* gene (677 C>T) in the group without HHC was also detected. The ancestral allele C of the rs1801133 gene was statistically significantly more common in intact coronary arteries.

Conclusion. In this study 96,6% of patients with ACS and NOCA were carriers of unfavorable polymorphic variants of folate metabolism genes. The carriage frequency of unfavorable T allele of rs1801133 gene is statistically significantly more common in patients with AMI. The presence of this genotype is associated with the development of HHC, which is equivalent of literature data. However, the presence of the allelic variant of TT *MTHFR* (677 C>T) did not always lead to the development of HHC. An increase in plasma homocysteine levels is directly proportional to age,

hereditary background, smoking, and carriage of the TT rs1801133 genotype. It is also associated with an increased risk of AMI, which confirms previous studies.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):33–42

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-33-42>

Key words: acute coronary syndrome, non-obstructive coronary atherosclerosis, thrombophilia, hyperhomocysteinemia.

Funding. Federal special purpose program of "Research and development in priority growth areas of science and technology sector in Russia for 2014-2020." Agreement on granting of a subsidy dated October 23, 2017 No. 14.601.21.0015 between the Ministry of Education and Science of the Russian Federation and Tomsk National Research Medical Center, to carry out research work on the subject: "Forecasting for the implementation of the priority of science and technology development as defined in paragraph 20b of the "Transition to personalized medicine, high-tech health care and health-saving technologies, including through the rational use of drugs (primarily antibacterial)" of Strategy for science and technology development of the Russian Federation". The unique identifier of project RFMEFI60117X0015. The state agreement identifier is 0000000007417PE10002.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Trial ID. The study is registered ClinicalTrials.gov NCT02655718 (NOCA).

Acknowledgements. We would like to thank the head of Department of emergency cardiology Sergey V. Demyanov, doctors of anaesthesiology-reanimatology group of reanimation and intensive therapy Department of the emergency cardiology for the treatment of patients included in the analysis: Stolyarov V.A., Sharovarnikov S.I., Vasiliev A.G., Panteleev O.O., Shurupov V.S., Zimin I.A., Slobodianskii V. Yu., Petrenko E.V., Shikankov V. A., Anikin D. Yu.

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of RAS, Tomsk; ²Siberian State Medical University (SSMU), Tomsk; ³National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia.

Ryabov V.V. ORCID: 0000-0002-4358-7329, Gomboeva S.B. ORCID: 0000-0002-1453-0753, Lugacheva Yu. D. ORCID: 0000-0002-5417-1038, Kulagina I.B. ORCID: 0000-0002-6147-0060, Karpov R. P. ORCID: 0000-0002-7011-4316.

Received: 12.03.2018 **Revision Received:** 04.04.2018 **Accepted:** 11.04.2018

Острый коронарный синдром (ОКС) при интактных коронарных артериях или стенозе менее 50% по данным инвазивной коронарной ангиографии (КАГ) представляет гетерогенную группу заболеваний [1-3]. Согласно проведенным мета-анализам частота его встречаемости составляет 1-14% [1-3]. В настоящее время остаются вопросы, касающиеся особенностей механизмов развития данного синдрома [1, 3]. Одной из возможных причин развития ОКС при необструктивном коронарном атеросклерозе (НОКА) является гипергомоцистеинемия (ГГЦ).

Более 80 клинических и эпидемиологических исследований подтвердили, что ГГЦ является новым независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) наряду с традицион-

ными факторами у больных с атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Увеличение содержания гомоцистеина в крови оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов и стимулирует тромбообразование [4]. Частота встречаемости ГГЦ в общей популяции составляет 5-10% [5], у пожилых эти показатели выше и составляют 30-40% [5]. У больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) при стенозирующем коронарном атеросклерозе (СКА) уровень гомоцистеина выше референтных значений в 75% случаев [6]. Распространенность ГГЦ у больных с ОКС и ОИМ при НОКА в литературе не описана.

Одна из причин увеличения концентрации гомоцистеина крови — снижение активности ферментов,

обусловленное наследственными дефектами — ферментопатиями, которые кодируются генами *MTHFR* 677 C>T, *MTHFR* 1298 A>C, *MTRR* 66 A>G и *MTR* 2756 A>G. По результатам ранее проведенных исследований, выявлено увеличение риска развития венозных и артериальных тромбозов, а также увеличение риска развития ИБС, ОИМ при носительстве неблагоприятных полиморфизмов генов rs1801133 и rs1801131 [7-9]. В другом исследовании не обнаружены эти связи [10]. Данные о связи полиморфизмов генов в развитии ССЗ противоречивы, что не позволило сформулировать рекомендации по первичной и вторичной медикаментозной профилактике ГГЦ, и требуют дальнейшего исследования.

Помимо генетического фактора распространенность ГГЦ варьируется в зависимости от географического, этнического и социального статуса, что обуславливает образ жизни и диетические привычки населения [11]. Дефицит витаминов B6, B12 и фолиевой кислоты в потребляемой пище может блокировать один из основных путей обмена гомоцистеина, что приводит к ГГЦ [4]. В связи с этим, проводятся исследования по гомоцистеин-снижающей витаминотерапии. Результаты исследований противоречивы и требуют дальнейшего накопления материалов [5, 12].

Несмотря на большое количество исследований, проведенных за последние десятилетия, нет четких рекомендаций для скрининг-диагностики носительства неблагоприятных полиморфных вариантов генотипов генов метаболизма фолатов у больных при ОИМ. Данные об эффективности гомоцистеин-снижающей витаминотерапии противоречивы [13]. Исследований по частоте встречаемости ГГЦ и носительству полиморфных вариантов генов метаболизма фолатов, ответственных за развитие тромбозов, при ОКС у больных с НОКА не проводилось. Распространенность ГГЦ при НОКА не изучена, ее значение в развитии ОКС неизвестно.

Цель исследования — изучить частоту носительства неблагоприятных в отношении риска развития тромбофилии неблагоприятных аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла и сывороточный уровень гомоцистеина, и оценить их влияние на развитие ОКС при НОКА.

Материал и методы

Материалом для изучения послужили результаты нерандомизированного, открытого, контролируемого исследования, NCT02655718, выполненного в 2015-2016гг в отделении неотложной кардиологии (ОНК). В выборку включены пациенты старше 18 лет с ОКС при НОКА, подтвержденным инвазивной (КАГ). Лица, которым ранее проводилась реваскуляризация коронарных артерий, были исключены из исследования.

Для включенных пациентов на базе клинико-диагностической лаборатории проводился анализ генотипов по 4 полиморфным вариантам генотипов генов ферментов фолатного цикла: *MTHFR* (677 C>T), (1298 A>C), *MTR* (2756 A>G), *MTRR* (66A>G), для которых ранее была показана ассоциация с риском развития тромбозов. Определение генотипов проводили с использованием методов полимеразной цепной реакции и применением набора реагентов производства ООО “ДНК-Технология”.

Уровень гомоцистеина определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов фирмы Axis (Великобритания) по стандартным методикам. За верхнюю границу гомоцистеина принимали 15,0 мкмоль/л, за нижнюю границы нормы — 5 мкмоль/л. В исследовании было изучено среднее содержание гомоцистеина, частота встречаемости ГГЦ в анализируемых группах.

Гемостазиологическое исследование крови включало определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), уровня фибриногена, Д-димера, растворимых комплексов мономеров фибрина (РФМК), протромбинового времени, представленного в форме международного нормализованного отношения (МНО).

Отягощенная наследственность по ССЗ определялась как наличие у кого-либо из родственников первой степени родства (отец, мать, брат, сестра) ОИМ или других ССЗ в молодом возрасте (для мужчин — до 55 лет, а для женщин — до 65 лет) [14].

Пациенты разделены на группы в зависимости от наличия подъема сегмента ST на электрокардиограмме при поступлении: 1 — ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), 2 — ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). ГГЦ определялась, как повышение концентрации гомоцистеина плазмы крови более 15 мкмоль/л. В зависимости от уровня гомоцистеина плазмы пациенты распределены в 2 группы: 1 — с ГГЦ, 2 — без ГГЦ (неГГЦ). В зависимости от причин развития ОКС выделены три группы: 1 — ишемические, 2 — воспалительные и 3 — другие. В зависимости от степени атеросклеротического поражения коронарных артерий по инвазивной коронарной ангиографии выборка разделена на три группы: 1 — пациенты с интактными коронарными артериями, 2 — со стенозом ≤30%, 3 — со стенозом ≤50%.

Замедление коронарного кровотока (ЗКК) определяли по данным инвазивной КАГ как медленное антеградное прохождение контрастного вещества в коронарном артериальном русле при отсутствии стеноза или спазма эпикардиальной коронарной артерии, определяемое по шкале кровотока TIMI, равное 2, или количество кадров TIMI >27 [15].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10. Сравнение частот генотипов между исследованными выборками прово-

Таблица 1

Частота встречаемости факторов риска развития ССЗ

	Всего	ОКСиСТ	ОКСбнСТ	p
Количество больных, n (%)	44 (100)	23 (52)	21 (48)	p>0,05
Мужчины, n (%)	30 (68)	14 (61)	16 (76)	
Средний возраст, Ме [Q1;Q3]	56 (47,5;59,5)	56 (46;60)	56 (50;59)	
Гипертоническая болезнь, n (%)	32 (73)	16 (69)	16 (76)	
Дислипидемия, n (%)	32 (72)	15 (65)	17 (81)	
Ожирение, n (%)	13 (30)	5 (22)	8 (38)	
Наследственность, n (%)	20 (45)	12 (52)	8 (38)	
Курение, n (%)	25 (57)	12 (52)	13 (61)	
Сахарный диабет, 2 тип, n (%)	9 (20)	5 (22)	4 (19)	
ХБП, n (%)	1 (2)	1 (4)	0	
СКФ, Ме [Q1;Q3] (мл/мин/1,73 м ²)	72 (63;81)	68 (61;84)	74 (66;78)	
Периферический атеросклероз, n (%)	32 (72)	16 (70)	16 (77)	
Стенокардия в анамнезе, n (%)	20 (45)	10 (43)	10 (48)	
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (5)	0	2 (10)	
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	4 (9)	1 (4)	3 (14)	
Врожденный порок сердца, n (%)	3 (7)	1 (4)	2 (10)	

Сокращения: ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2

Лабораторные показатели крови

Общий анализ крови					
	Норма	Все пациенты	ОКСиСТ	ОКСбнСТ	p
Гемоглобин, Ме [Q1;Q3], г/л	120-140	143 [131;156]	144 [134;156]	141 [130;154]	p>0,05
Эритроциты, Ме [Q1;Q3], $\times 10^{12}/л$	3,9-4,7	4,9 [4,4;5,3]	4,8 [4,3;5,3]	4,9 [4,5;5,1]	
Гематокрит, Ме [Q1;Q3], %	36-42	41,5 [38;45]	42 [39;45,6]	40,9 [36,8;44,3]	
Лейкоциты, Ме [Q1;Q3], $\times 10^9/л$	4-9	8,4 [7,2;10,3]	8,7 [7,2;11,4]	8,1 [7,9;5]	
Тромбоциты, Ме [Q1;Q3], $\times 10^9/л$	180-350	247 [204;274,5]	247 [204;274]	246 [204;275]	
Биохимический анализ крови					
Глюкоза, Ме [Q1;Q3], ммоль/л	3,3-6,1	7,1 [5,9;8]	7,5 [5,8;9,1]	6,4 [5,9;7,3]	p>0,05
Мочевина, Ме [Q1;Q3], ммоль/л	2,2-7,2	5,45 [4,5;6,6]	5 [4,3;6,4]	5,6 [4,6;6,8]	
Креатинин, Ме [Q1;Q3], мкмоль/л	59-104	87,5 [77,5;101,5]	86 [78;102]	89 [77;101]	
Холестерин, Ме [Q1;Q3], ммоль/л	Менее 2,5	4,3 [3;5]	4,5 [3,5;5]	4,2 [3,3;5,1]	
Триглицериды, Ме [Q1;Q3], ммоль/л	Менее 1,7	1,38 [1,09;2,02]	1,7 [1,2;2,1]	1,3 [0,99;1,9]	
КФК-МВ, Ме [Q1;Q3], ед./л	До 25	22,5 [13,5;38,5]	32 [18;61]	16 [12;30]	p=0,022656
СРБ, Ме [Q1;Q3], мг/л	0-10	7 [5;31]	18 [7;70]	6 [5;7]	p=0,007
Гомоцистеин, Ме [Q1;Q3], мкмоль/л	5-15	12,2 [10,8;13,6]	11,7 [10,4;13,9]	12,4 [11,5;13,5]	p>0,05
ГГЦ, n (%)		8 (18)	5 (22)	3 (14)	p>0,05
Коагулограмма					
Фибриноген, Ме [Q1;Q3], г/л	2-4,8	3,02 [2,6;4,28]	3,2 [2,7;5,1]	3 [2,6;3,6]	p>0,05
РФМК, Ме [Q1;Q3], мг %	0-4,5	4,75 [2,6;4,3]	5,5 [4,25;9,5]	3,5 [3;5]	p=0,018
МНО, Ме [Q1;Q3], отн. ед.	0,85-1,15	1,1 [1;1,2]	1,1 [1,06;1,15]	1 [0,98;1,1]	p>0,05
АЧТВ, Ме [Q1;Q3]	25,4-36,9	38,6 [31,8;62,4]	36,7 [30;54]	43 [31,8;86]	
Число пациентов с “+” Д-димером, n (%)	Менее 250	10 (23)	5 (50)	5 (50%)	

дили, используя точный критерий Фишера, непараметрические критерии Манна-Уитни и Крускала-Уоллиса. Проводился множественный регрессионный и логистический анализ данных. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. При описании количественных данных использовались

Ме (Q1;Q3), где Ме — медиана, Q1;Q3 — нижний и верхний квартили, соответственно. Для качественных показателей указывали n (%), где n — абсолютное число, % — относительная величина в процентах.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики

Таблица 3

Лабораторные показатели крови у пациентов с ГГЦ и не ГГЦ

	Все пациенты	ГГЦ	Не ГГЦ	P
Число пациентов, n (%)	44 (100)	8 (18)	36 (82)	p>0,05
Гемоглобин, Ме [Q1;Q3], г/л	143 [131;156]	153 [120;169]	143 [132;152]	
Гематокрит, Ме [Q1;Q3], %	41,5 [38;45]	45,5 [36;49,7]	41,5 [38,4; 43,7]	
Эритроциты, Ме [Q1;Q3], $\times 10^{12}/л$	4,9 [4,4;6,3]	4,9 [3,9;5,7]	4,9 [4,5; 5,2]	
Тромбоциты, Ме [Q1;Q3], $\times 10^9/л$	247 [204;274,5]	204 [195,5;234]	256 [218,5;277,5]	
Лейкоциты, Ме [Q1;Q3], $\times 10^9/л$	8,4 [7,2;10,3]	8,7 [7,5;12,6]	8,4 [7;10,3]	
Фибриноген, Ме [Q1;Q3], г/л	3,02 [2,6;4,28]	3,8 [2,6;5,3]	3 [2,6;4]	
РФМК, Ме [Q1;Q3], мг %	4,75 [3,5; 7,5]	9 [6;11]	4,5 [3,5;6,0]	
АЧТВ, Ме [Q1;Q3]	38,6 [31,8; 62,4]	35,2 [30,8;41,6]	44 [31,8;67]	
МНО, Ме [Q1;Q3], отн. ед.	1,1 [1;1,2]	1 [0,97;1,13]	1,1 [1,05;1,15]	
Число пациентов с "+" Д-димер менее 250 нг/мл, n [%]	10 [23]	3 [30]	7 [70]	p=0,0124
СРБ, Ме [Q1;Q3], мг/л	7 [5;31]	34 [16;107]	7 [5;15]	
Глюкоза, Ме [Q1;Q3], ммоль/л	7,1 [5,9;8]	7 [5,8;8,3]	7,1 [5,9;8]	p>0,05
Мочевина, Ме [Q1;Q3], ммоль/л	5,5 [4,5;6,6]	6,6 [5,8;8,3]	5 [4,4;5,9]	
Креатинин, Ме [Q1;Q3], мкмоль/л	87,5 [77,5;101,5]	91 [86,5;100,5]	85,5 [75;101]	

Таблица 4

Степень стеноза коронарных артерий

	Все пациенты	1 группа	2 группа	3 группа	P
Всего, n (%)	44 (100)	30 (68)	10 (23)	4 (7)	p>0,05
Интakтные коронарные артерии, n (%)	25 (57)	16 (53) (64)	6 (60) (24)	3 (75) (12)	
Стеноз <30%, n (%)	12 (27)	9 (30)	3 (30)	0	
Стеноз <50%, n (%)	7 (16)	5 (17)	1 (10)	1 (25)	
ЗКК, n (%)	28 (64)	22 (73)	4 (40)	2 (50)	
Вазоспазм, n (%)	1 (2)	0	1 (10)	0	
Интрамуральный ход артерии/мышечный мостик, n (%)	1 (2)	1 (3)	0	0	

(Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом НИИ кардиологии, Томского НИМЦ РАН, протокол № 139 от 18.11.2015г. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

В 2015–2016гг в ОНК с ОКС было госпитализировано 913 человек, из них 44 (4,8%) пациента с НОКА. В исследуемой выборке средний возраст больных составил 54 ± 11 лет, доля мужчин 19 (68%). Представители русской национальности составили 96%, армяне — 2% и корейцы — 2%. Частота встречаемости основных факторов риска развития ССЗ при ОКСпСТ/ОКСбпСТ представлена в таблице 1 и сопоставима в обеих группах.

В группах с ОКСпСТ и ОКСбпСТ пациенты не различались по показателям общего анализа крови, уровню холестерина и триглицеридов. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была незначительно снижена в обеих группах. Уровень С-реактивного белка (СРБ), креатинфосфокиназы — МВ (КФК-

МВ), РФМК при поступлении был статистически значимо выше у больных с ОКСпСТ (табл. 2).

Среднее содержание гомоцистеина у обследованных пациентов — 12,2 (10,8;13,6) мкмоль/л, у мужчин — 12,4 (11,5;13,6), у женщин — 11,3 (9,5;13,2). ГГЦ зарегистрирована у 8 (18%) индивидов. По частоте встречаемости ГГЦ группы ОКСпСТ/ОКСбпСТ не различались ($p>0,05$). У больных с ГГЦ медиана уровня гомоцистеина составила 22,7 мкмоль/л (17,2;25). При ГГЦ статистически значимо чаще наблюдалось повышение высокочувствительного СРБ ($p=0,0124$). По остальным лабораторным показателям крови группы с ГГЦ/не ГГЦ сопоставимы (табл. 3). У пациентов из группы ГГЦ (табл. 3) статистически значимо чаще диагностировался ОИМ. В исследуемой выборке уровень гомоцистеина не различался у больных с разной степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Обращает внимание, что в группе больных с ОИМ и нестабильной стенокардией определялись как интактные коронарные артерии, 16 (53%), так и невыраженный коронарный атеросклероз, 14 (47%). При миокардитах нестенозирующий коронарный атеросклероз выявлялся в 40% случаев, в остальных 60% —

Таблица 5

Распределение частот полиморфных вариантов генотипов при ишемических, воспалительных и других причинах развития ОКС

Ген	SNP	Генотип	Все		1 Ишемические		2 Миокардит		3 Другие		p
			N	%	N	%	N	%	N	%	
<i>MTHFR</i>	677 C>T, rs1801133	C/C	18	0,409	11	0,367	5	0,5	2	0,5	p>0,05
		C/T	21	0,477	14	0,833	5	0,5	2	0,5	
		T/T	5	0,114	5	0,167	0	0	0	0	
<i>MTHFR</i>	1298 A>C, rs1801131	A/A	23	0,523	16	0,533	3	0,3	4	0,1	
		A/C	16	0,364	11	0,367	5	0,5	0	0	
		C/C	5	0,114	3	0,10	2	0,2	0	0	
<i>MTR</i>	2756 A>G, rs1805087	A/A	32	0,727	22	0,733	8	0,8	2	0,5	
		A/G	9	0,205	6	0,20	1	0,1	2	0,5	
		G/G	3	0,068	2	0,067	1	0,1	0	0	
<i>MTRR</i>	66A>G, rs1801394	A/A	7	0,159	5	0,167	0	0	2	0,5	
		A/G	21	0,477	13	0,433	7	0,7	1	0,25	
		G/G	16	0,364	12	0,4	3	0,3	1	0,25	

Таблица 6

Распределение частот полиморфных вариантов генотипов генов метаболизма фолатов в зависимости от степени стеноза коронарных артерий

Ген	SNP	Генотип	Интактные		Менее 30%		Менее 50%		p
			N	%	N	%	N	%	
<i>MTHFR</i>	677 C>T, rs1801133	C/C	13	0,52	5	0,417	0	0	p=0,04686
		C/T	9	0,36	11	0,50	6	0,857	
		T/T	3	0,12	1	0,083	1	0,143	
<i>MTHFR</i>	1298 A>C, rs1801131	A/A	14	0,56	5	0,416	4	0,571	p>0,05
		A/C	9	0,36	4	0,333	3	0,43	
		C/C	2	0,08	3	0,25	0	0	
<i>MTR</i>	2756 A>G, rs1805087	A/A	17	0,68	10	0,833	5	0,714	
		A/G	7	0,28	1	0,083	1	0,143	
		G/G	1	0,04	1	0,083	1	0,143	
<i>MTRR</i>	66A>G, rs1801394	A/A	5	0,2	1	0,083	1	0,143	
		A/G	10	0,4	6	0,5	5	0,714	
		G/G	10	0,4	5	0,417	1	0,143	

интактные коронарные артерии. Группы 1, 2 и 3 не различались в зависимости от степени стеноза коронарных артерий (табл. 4).

При пошаговом включении факторов сердечно-сосудистого риска: пола, возраста, наследственности, курения, злоупотребления алкоголем, наркомании; показателей общего анализа крови: уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, тромбоцитов, лейкоцитов; биохимического анализа крови: глюкозы, мочевины, креатинина, печеночных ферментов, кардиоспецифических ферментов, СРБ; коагулограммы: АЧТВ, РФМК, МНО, Д-димера; носительства неблагоприятных гомо- и гетерозиготных полиморфных вариантов исследуемых генов, результатов инвазивной КАГ в множественный регрессионный анализ получено уравнение, в котором уровень гомоцистеина плазмы ассоциирован с возрастом, наследственностью, курением и носительством неблагоприят-

ного гомозиготного полиморфного генотипа ТТ гена *MTHFR* (677 C>T):

Гомоцистеин = 0,162744 x возраст + 3,477164 x наследственность + 8,607434 x ТТ *MTHFR* 677 (C>T) + 3,527954 x курение,

где свободный член исключен ввиду статистической незначимости.

В группе 1 ОКС (табл. 5) частота встречаемости неблагоприятных гомо- и гетерозиготных полиморфных вариантов генотипов генов rs1801133, rs1805087 и гомозиготы GG гена rs1801394 выше, чем у больных во 2-й и 3-й группе, однако различия статистически незначимые, что, вероятнее всего, связано с малым объемом выборки. Обращает внимание, что больные с миокардитом также являются носителями неблагоприятных гетерозиготных генотипов гена rs1801133 и гомо- и гетерозиготных аллелей генов rs1801131, rs1805087 и rs1801394. Группы 1-3 в зависимости

Таблица 7

Распределение частот полиморфных вариантов генотипов генов метаболизма фолатов в группах с ГГЦ/не ГГЦ

Ген	SNP	Генотип	ГГЦ, n	%	Не ГГЦ, n	%	p
<i>MTHFR</i>	677 C>T, rs1801133	C/C	4	0,50	14	0,389	p>0,05 0,03181 0,03486
		C/T	1	0,125	20	0,556	
		T/T	3	0,375	2	0,056	
<i>MTHFR</i>	1298 A>C, rs1801131	A/A	6	0,75	17	0,472	p>0,05
		A/C	1	0,125	15	0,416	
		C/C	1	0,125	4	0,111	
<i>MTR</i>	2756 A>G, rs1805087	A/A	7	0,875	25	0,694	
		A/G	2	0,125	8	0,222	
		G/G	0	0	3	0,083	
<i>MTRR</i>	66A>G, rs1801394	A/A	1	0,125	6	0,167	
		A/G	3	0,375	18	0,50	
		G/G	4	0,50	12	0,33	

от причин развития ОКС сопоставимы по частоте носительства генотипов генов метаболизма фолатов (табл. 5). Статистически значимых различий в частоте встречаемости неблагоприятных полиморфных вариантов генотипов в группе ОКСпST и ОКСбпST не выявлено. У больных с ОИМ статистически значимо чаще выявлялось носительство неблагоприятного генотипа TT *MTHFR* 677 (C>T) (p=0,03914).

По данным логистического анализа составлено уравнение, в котором увеличение уровня гомоцистеина крови ассоциировано с увеличением риска развития ОИМ:

$$Y_{\text{ОИМ}} = e^{3,871659 + 4,2x} / (1 + e^{3,871659 + 4,2x}),$$

где $P_{\text{ОИМ}}$ — вероятность развития ОИМ, x — уровень гомоцистеина плазмы крови.

Предковая гомозиготная аллель С гена rs1801133 статистически значимо чаще встречалась при интактных коронарных артериях (табл. 6). Частота встречаемости неблагоприятных гетеро- и гомозигот гена rs1801133, гетерозиготы rs1801394 и гомозиготы rs1805087 у больных со стенозом менее 50% выше, чем при интактных КА или стенозе <30%, однако различия статистически не значимы. При интактных коронарных артериях преобладают носители непатогенных гомозиготных генотипов исследуемых генов и неблагоприятных гетерозигот генов rs1801131 и rs1805087. При стенозе <30% преобладают неблагоприятные гомозиготы генов rs1801131 и rs1801394 (табл. 6).

В группе больных с ГГЦ статистически значимо чаще регистрировалось носительство неблагоприятной гомозиготной аллели Т гена *MTHFR* 677. Обращает внимание, что в группе неГГЦ также выявлялось носительство неблагоприятных гомо- и гетерозиготных генотипов гена *MTHFR* (677 C>T). По другим исследуемым генам группы ГГЦ и неГГЦ сопоставимы (табл. 7).

На основании изучения 4 полиморфных вариантов 4 генов ферментов фолатного цикла, было уста-

новлено, что 43 (96,6%) индивида с НОКА имели, как минимум, один гомозиготный или гетерозиготный по неблагоприятным аллелям генотип генов ферментов фолатного цикла. Статистически значимых различий в частоте носительства полиморфных аллельных вариантов генов в зависимости от пола и национальности не выявлено.

Неблагоприятные гетерозиготные варианты генотипов генов фолатного обмена выявлены у 37 (84%) пациентов, в том числе сочетание 3 SNP у 7 (16%) индивидов; 2 SNP — у 16 (36%), 1 SNP — у 14 (32%). У 7 (16%) пациентов не определялось гетерозиготных генотипов генов ферментов фолатного обмена, предрасполагающих к развитию тромбозов. Как минимум, один неблагоприятный гомозиготный вариант генотипа генов ферментов фолатного цикла зарегистрирован у 26 (59%) исследованных больных, в т.ч. у трех (7%) индивидов выявлено сочетание 2 SNP.

Статистически значимых различий в частоте встречаемости неблагоприятных полиморфных вариантов генотипов ферментов фолатного цикла в зависимости от пола не выявлено (p>0,05).

При поступлении все больные получали стандартную терапию ОКС согласно национальным рекомендациям: двойную дезагрегантную терапию (100%), бета-адреноблокаторы 26 (90%), статины 27 (93%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента 18 (62%) или сартаны 5 (17%), нефракционированный гепарин 24 (83%), с последующим переводом на низкомолекулярные гепарины 23 (79%). После дообследования ривароксабан назначался 2 (7%), дабигатрана этексилат — 4 (14%), апиксабан — 1 (3%), варфарин 6 (21%).

Обсуждение

Частота встречаемости ОКС при НОКА составила 4,8%, что не превышает таковую по литературным данным [1, 2]. Состояние тромботической готовно-

Таблица 8

**Распределение частот генотипов генов ферментов фолатного цикла
у пациентов с ОКС и НОКА и в европейской популяции**

Ген	SNP	Генотип	Частота в исследуемой группе		Частота в европейской популяции*	
			N	%	Среднее значение	Min-max
MTHFR	677 C>T, rs1801133	C/C	18	0,409	0,406	0,406-0,505
		C/T	21	0,477	0,459	0,394-0,473
		T/T	5	0,114	0,135	0,088-0,135
MTHFR	1298 A>C, rs1801131	A/A	23	0,523	0,475	0,473-0,573
		A/C	16	0,364	0,423	0,355-0,473
		C/C	5	0,114	0,101	0,030-0,101
MTR	2756 A>G, rs1805087	A/A	32	0,727	0,674	0,674-0,800
		A/G	9	0,205	0,306	0,171-0,306
		G/G	3	0,068	0,020	0,016-0,035
MTRR	66A>G, rs1801394	A/A	7	0,159	0,256	0,225-0,510
		A/G	21	0,477	0,441	0,375-0,553
		G/G	16	0,364	0,302	0,082-0,302

Примечание: * — база данных <http://www.ensembl.org/index.html> [22].

сти, которое объединяет в себе лабораторно выявляемую гиперкоагуляцию или гипокоагуляцию, повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови, может провоцироваться различными тромбогенными факторами риска: генетической предрасположенностью, наследственностью, окружающей средой, сопутствующими заболеваниями, курением, наркоманией, алкоголизмом, приемом лекарственных препаратов, оральных антикоагулянтов и др., и непосредственно предшествует тромбозу [16]. У исследованных пациентов курение в анамнезе у 17 (59%), наркомания у 1 (3%), злоупотребление алкоголем перед госпитализацией — у 3 (10%), прием анаболических препаратов — у 1 (3%). Врожденные пороки сердца, а именно, дефект межпредсердной перегородки является дополнительным фактором риска развития тромбоза, и определялся в 1 (3%) случае, и проявлялся рецидивирующими ишемическими инсультами в молодом возрасте.

В дополнение к основным факторам риска развития ССЗ (возраст, пол, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, курение, дислипидемия) генетические полиморфизмы значительно увеличивают риск развития ОИМ [17]. Таким образом, учитывая многофакторное и мультигенное возникновение тромботических событий, помимо классических факторов тромбоза, может существовать связь между полиморфизмами в тромботических событиях [17-19].

По результатам ранее проведенных исследований, частота встречаемости генетических полиморфизмов, ответственных за развитие тромбофилии, варьирует в зависимости от этнического состава популяции [11]. В исследуемой выборке русские составили большинство — 42 (96%), армяне — 1 (2%) и корейцы — 1 (2%).

При ОКС на фоне НОКА 96,6% больных были носителями неблагоприятных полиморфных вариантов генов метаболизма фолатов. Частота регистрации неблагоприятных гомозиготных генотипов ферментов *MTHFR* (1298 A>C), *MTR* (2756 A>G), *MTRR* (66 A>G) и гетерозигот для *MTHFR* (677 C>T) в исследуемой выборке выше границ, установленных для общей европейской популяции, в то время как частота носительства гомозиготы по предковому аллелю А гена *MTRR* (66 A>G) — ниже (табл. 8).

В исследуемой выборке генотип ТТ гена *MTHFR* (677 C>T) статистически значимо чаще регистрировался при ОИМ, что подтверждается результатами ранее проведенных исследований [8]. По результатам мета-анализа 31 исследования выявлена значительная связь между ТТ генотипом *MTHFR* (677 C>T) и развитием венозного и артериального тромбоза, ОИМ в турецкой популяции [9]. По результатам мета-анализа 80 исследований нет убедительных доказательств в пользу ассоциации полиморфизма *MTHFR* (677 C>T) и ИБС в Европе, Северной Америке и Австралии [10]. В ранее проведенном пилотном исследовании у больных с MINOCA выявлено носительство генетических маркеров, ответственных за развитие тромбозов, однако оно не различается с наблюдаемыми в случае ОИМ при СКА [20]. Необходимы крупные исследования для оценки этой гипотезы.

Носительство неблагоприятного аллельного генотипа Т гена *MTHFR* (677 C>T) ассоциировано с ГЦ, что соответствует данным литературы [6]. Однако не всегда носительство генотипа ТТ *MTHFR* (677 C>T), ответственного за развитие тромбозов, приводило к развитию ГЦ. Это свидетельствует о многофакторной природе ГЦ. В проведенном исследова-

нии гомоцистеин в плазме увеличивается с возрастом, и связан с другими факторами, такими как отягощенная наследственность, курение и носительство гомозиготного полиморфного варианта гено-типа ТТ гена *MTHFR* (677 С>Т), что соответствует литературным данным [4, 9, 18].

Гомоцистеин в плазме увеличивается с возрастом и связан с другими факторами, такими как курение и диета [4, 5, 11, 12]. Поскольку он коррелирует с другими факторами, трудно определить независимый эффект гомоцистеина на ССЗ [19]. В проспективных исследованиях увеличение уровня гомоцистеина до 9,15 и 20 ммоль/л увеличивает смертность в 1,9, 2,8 и 4,5 раз, соответственно [9]. По полученным нами данным ГГЦ регистрировалась в 8 (18%) случаях, что не превышает таковые по данным литературы [9]. В исследуемой выборке повышение уровня гомоцистеина увеличивало риск развития ОИМ, что соответствует литературе [4]. В проведенном исследовании пациенты из группы с ГГЦ имели статистически значимо более высокий уровень СРБ, что соответствует ранее проведенным исследованиям [21]. Снижение функции почек приводит к нарушению выведения гомоцистеина из организма с мочой и развитию ГГЦ [4, 22].

Есть исследования, где изучено влияние гомоцистеин-снижающей витаминотерапии [5, 12]. Несколько исследований подтверждают положительные эффекты витаминов В в профилактике ССЗ [12]. Согласно обзору, в который включено 15 исследований по гомоцистеин-снижающей терапии, не обнаружено никаких доказательств того, что добавление В6, В12 и фолиевой кислоты отдельно или в комбинации, при любой дозировке по сравнению с плацебо или стандартным лечением предотвращало сердечные приступы или уменьшало смертность [5]. Низкая эффективность поливитаминной гомоцистеин-снижающей терапии в профилактике ССЗ объясняется приемом антигипертензивных препаратов, статинов и антиагрегантов, а также возрастом больных [13]. Результаты исследований противоречивы и требуют дальнейшего исследования.

Предварительные результаты исследования могут иметь прогностическую ценность для уточнения риска пациентов с ОКС при НОКА для внедрения ранних профилактических мероприятий, включая специфическую антитромботическую терапию и гомоцистеин-снижающую витаминотерапию.

Заключение

В этом небольшом пилотном исследовании 96,6% пациентов с ОКС при НОКА были носителями

неблагоприятных полиморфных вариантов генов метаболизма фолатов. При ОИМ статистически значимо чаще частота носительства неблагоприятной аллели Т гена rs1801133. Наличие этого генотипа ассоциировано с развитием ГГЦ, что соответствует данным литературы. Однако не всегда наличие аллельного варианта ТТ *MTHFR* (677 С>Т) приводило к развитию ГГЦ. Увеличение уровня гомоцистеина плазмы прямо пропорционально связано с возрастом, наследственностью, курением и носительством генотипа ТТ rs1801133 и ассоциировано с увеличением риска развития ОИМ, что подтверждает ранее проведенные исследования.

Благодарности. Хотелось бы поблагодарить заведующего отделением неотложной кардиологии Сергея Витальевича Демьянова, врачей анестезиологов-реаниматологов группы реанимации и интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии за участие в лечении пациентов включенных в анализ: Столяров Валерий Алексеевич, Шароварников Сергей Иванович, Васильев Андрей Геннадьевич, Пантелеев Олег Олегович, Шурупов Владимир Сергеевич, Зимин Илья Александрович, Слободянский Вадим Юрьевич, Петренко Евгений Викторович, Шиканков Валерий Алексеевич, Аникин Денис Юрьевич.

Финансирование. Федеральная целевая программа “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы”.

Соглашение о предоставлении субсидии от 23.10.2017 г. № 14.601.21.0015 между Министерством образования и науки Российской Федерации и Томским НИМЦ, на выполнение научно-исследовательской работы по теме: “Разработка прогноза реализации приоритета научно-технологического развития, определенного пунктом 20в “Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)” Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации”. Уникальный идентификатор работ (проекта) RFMEFI60117X0015. Идентификатор государственного соглашения 0000000007417PE10002.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ID исследования. Исследование зарегистрировано на международном сайте ClinicalTrials.gov NCT02655718 (NOCA).

Литература/References

- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2017;00:1-66. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Ryabov VV, Gomboeva SB, Shelkovnikova TA, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in differential diagnostics of acute coronary syndrome in patients with non-obstruction coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(12):47-54. (In Russ.) Рябов В.В., Гомбоева С.Б., Шелковникова Т.А. и др. Магнитно-резонансная томография сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома у больных не obstructивным коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(12):47-54. doi:10.15829/1560-4071-2017-12-47-54.
- Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *European Heart Journal*. 2017;38:143-53. doi:10.1093/eurheartj/ehw149.
- Chrysant SG, Chrysant GS. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16(8):559-65. doi:10.1080/14779072.2018.1497974.
- Marti-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;8:126. doi:10.1002/14651858.CD006612.pub5.
- Mukhina PN, Vorobyova NA, Belyakova IV. Genetic polymorphisms in the gene of methyltetrahydrofolate reductase and its impact on plasma homocysteine level and on long-term effects of acute myocardial infarction. *Ekologiya cheloveka*. 2012;10:54-60. (In Russ.) Мухина П.Н., Воробьева Н.А., Белякова И.В. Генетические полиморфизмы метилтетрагидрофолатредуктазы и их влияние на уровень гомоцистеина плазмы крови и на отдаленные результаты течения острого инфаркта миокарда. *Экология человека*. 2012;10:54-60.
- Chen L, Liu L, Hong K, et al. Three Genetic Polymorphisms of Homocysteine-Metabolizing Enzymes and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis Based on 23 Case-Control Studies. *DNA AND CELL BIOLOGY*. 2012;31(2):238-49. doi:10.1089/dna.2011.1281.
- Li X, Weng L, Han B, et al. Association of folate metabolism gene polymorphisms and haplotype combination with pulmonary embolism risk in Chinese Han population. *Mamm Genome*. 2017;28(5-6):220-26. doi:10.1007/s00335-017-9692-9.
- Lu Q, Dai D, Zhao W, et al. Association between polymorphism of MTHFR c.677C>T and risk of cardiovascular disease in Turkish population: a meta-analysis for 2,780 cases and 3,022 controls. *Tumor Biology*. 2013;34(5):2801-17. doi:10.1007/s11033-013-2873-z.
- Lewis SJ, Ebrahim S, Smith GD. Meta-analysis of MTHFR 677C>T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *Biomedical Journal*. 2005;331:1053. doi:10.1136/bmj.38611.658947.55.
- Yang B, Fan S, Zhi X, et al. Prevalence of Hyperhomocysteinemia in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2015;7:74-90. doi:10.3390/nu7010074.
- Debrececi B, Debrececi L. The Role of Homocysteine-Lowering B-Vitamins in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Cardiovascular Therapeutics*. 2014;32:130-8. doi:10.1111/1755-5922.12064.
- Debrececi B, Debrececi L. Why do homocysteine-lowering B vitamin and antioxidant E vitamin supplementations appear to be ineffective in the prevention of cardiovascular diseases? *Cardiovascular therapy*. 2012;30:227-33. doi:10.1111/j.1755-5922.2011.00266.x.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2013;31(7):1281-357. doi:10.1093/eurheartj/ehs151.
- Sharif-Yakan A, Divchev D, Trautwein U, et al. The coronary slow flow phenomena or "cardiac syndrome Y": A review. *Reviews in Vascular Medicine*. 2014;2(4):118-22. doi:10.1016/j.rvm.2014.07.001.
- Momot AP. Modern methods of recognition of thrombotic state. *Izdatel'stvo Altayskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2011. p.137. (In Russ.) Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. *Издательство Алтайского государственного университета*. 2011. с.137.
- Hmimch W, Idrissi HH, Diakite B, et al. Association of C677T, MTHFR and G20210A FII prothrombin polymorphisms with susceptibility to myocardial infarction. *Biomedical Reports*. 2016;5(3):361-6. doi:10.3892/br.2016.717.
- Ocura T, Miyoshi K, Irita J, et al. Hyperhomocysteinemia is one of the risk factors associated with cerebrovascular stiffness in hypertensive patients, especially elderly males. *Scientific Reports*. 2014;4:5663. doi:10.1038/srep05663.
- Dinavahi R, Falkner B. Relationship of homocysteine with cardiovascular disease and blood pressure. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2004;6(9):494-8. doi:10.1111/j.1524-6175.2004.03643.x.
- Pasupathy S, Rodgers S, Tavella R, et al. Risk of Thrombosis in Myocardial Infarction with Non Obstructive Coronary Arteries (MINOCA). *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25:S64. doi:10.1016/j.hlc.2016.06.144.
- Abdel-Salam M, Ibrahim S, Pessar SA, et al. The relationship between serum homocysteine and highly sensitive C-reactive protein levels in children on regular hemodialysis. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2017;28(3):483-90. doi:10.4103/1319-2442.206442.
- Vinukonda G, Mohammad NS, Jain JN. Genetic and environmental influences on total plasma homocysteine and coronary artery disease (CAD) risk among South Indians. *Clinica Chimica Acta*. 2009;405(1-2):127-31. doi:10.1016/j.cca.2009.04.015.

Ассоциация полиморфных вариантов RS1800470 гена трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ (*TGF- $\beta 1$*) с тяжестью коронарного атеросклероза

Брусенцов Д. А., Никулина С. Ю., Шестерня П. А., Чернова А. А.

Цель. Изучить взаимосвязь полиморфных вариантов rs1800470 гена трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ (*TGF- $\beta 1$*) с тяжестью атеросклероза коронарных артерий (КА).

Материал и методы. В исследование включено 256 больных ИМ (216 мужчин и 40 женщин) европеоидной расы в возрасте ≤ 65 лет ($52,1 \pm 8,4$). Геномную ДНК выделяли из венозной крови фенол-хлороформным методом. Полиморфизм rs1800470 гена *TGF- $\beta 1$* тестировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (зонды TaqMan, AB 7900HT). Оценка степени тяжести поражения коронарного русла производилась по протоколу стандартной полипроекционной коронароангиографии с расчетом индекса Gensini.

Результаты. Впервые в сибирской популяции у мужчин доказана взаимосвязь аллеля A rs1800470 гена *TGF- $\beta 1$* с тяжестью коронарного атеросклероза. Носители аллеля A rs1800470 гена *TGF- $\beta 1$* имели отношение шансов (ОШ) многососудистого поражения КА (ОШ = 2,84 (95% ДИ 1,37-5,87), $p=0,004$) и коронарного атеросклероза проксимального типа (ОШ = 2,66 (95% ДИ 1,29-5,47), $p=0,007$). В целом индекс Gensini был значительно выше у носителей рискового аллеля A rs1800470 гена *TGF- $\beta 1$* : генотип AA — $57,33 \pm 41,89$; генотип AG — $52,86 \pm 40,74$; генотип GG — $43 \pm 28,83$ ($p > 0,05$), однако статистически значимыми различия были в верхней квантили ($p=0,028$). Риск тяжелого поражения КА (индекс Gensini > 80 баллов) у носителей аллеля A rs1800470 гена *TGF- $\beta 1$* составило ОШ = 3,64 (95% ДИ 1,06-12,49). У женщин статистически значимой взаимосвязи генотипа rs1800470 гена *TGF- $\beta 1$* с тяжестью поражения КА выявлено не было.

Заключение. Аллель A rs1800470 гена *TGF- $\beta 1$* ассоциирован с тяжестью коронарного атеросклероза у мужчин.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):43–47
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-43-47>

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм, генетика, инфаркт миокарда, ген трансформирующего ростового фактора бета-1, атеросклероз.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия.

Брусенцов Д. А.* — ассистент кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-7618-4884, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Шестерня П. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0001-8652-1410, Чернова А. А. — д.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, ORCID: 0000-0003-2977-1792.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dr.d_89@mail.ru

АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ДИ — доверительный интервал, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, ЛКА — левая коронарная артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ОВ — огибающая ветвь, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОШ — отношение шансов, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ПКА — правая коронарная артерия, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Рукопись получена 23.11.2017

Рецензия получена 09.12.2017

Принята к публикации 24.12.2017

Association of RS1800470 polymorphic variants of the transforming growth factor $\beta 1$ (*TGF- $\beta 1$*) gene with the severity of coronary atherosclerosis

Brusentsov D. A., Nikulina S. Yu., Shesternya P. A., Chernova A. A.

Aim. To study the relationship of rs1800470 polymorphic variants of the transforming growth factor $\beta 1$ (*TGF- $\beta 1$*) gene with the severity of coronary arteries (CA) atherosclerosis.

Material and methods. The study included 256 patients with myocardial infarction (MI) (216 males and 40 females) of a Caucasoid race aged ≤ 65 years ($52,1 \pm 8,4$). Phenol–chloroform extraction was used for separating DNA from venous blood. The rs1800470 polymorphism of *TGF- $\beta 1$* gene was tested using real-time polymerase chain reaction (PCR) (TaqMan probes, AB 7900HT). The assessment of coronary bed lesion severity was made according to the protocol of standard polyprojection coronary angiography with using of Gensini scores.

Results. For the first time in the Siberian population, the relationship of the A rs1800470 allele of the *TGF- $\beta 1$* gene and severity of coronary atherosclerosis has been proved in men. The carriers of the rs1800470 allele A of the *TGF- $\beta 1$* gene had a odds ratio (OR) of the multivessel CA lesion (OR = 2,84 (95% CI 1,37-5,87), $p=0,004$) and proximal type coronary atherosclerosis (OR = 2,66 (95% CI 1,29-5,47), $p=0,007$). In general, the Gensini score was significantly higher in carriers of the risk A rs1800470 allele of the *TGF- $\beta 1$* gene: AA genotype — $57,33 \pm 41,89$; AG genotype — $52,86 \pm 40,74$; GG genotype — $43 \pm 28,83$ ($p > 0,05$), however, the differences were statistically significant in the upper quartile ($p=0,028$). OR of severe damage to CA (Gensini score > 80 points) in carriers of the A rs1800470 allele of the *TGF- $\beta 1$* gene was 3,64 (95% CI 1,06-12,49). In women, no statistically significant correlation of the

rs1800470 genotype of the *TGF- $\beta 1$* gene with the severity of CA lesions was identified.

Conclusion. A rs1800470 allele of *TGF- $\beta 1$* gene is associated with the severity of coronary atherosclerosis in men.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):43–47
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-43-47>

Key words: single nucleotide polymorphism, genetics, myocardial infarction, transforming growth factor beta-1 gene, atherosclerosis.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

Brusentsov D. A. ORCID: 0000-0002-7618-4884, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Shesternya P. A. ORCID: 0000-0001-8652-1410, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792.

Received: 23.11.2017 Revision Received: 09.12.2017 Accepted: 24.12.2017

Результаты широкого внедрения интервенционных вмешательств в лечении инфаркта миокарда (ИМ) позволили в значительной степени изменить ближайшие исходы заболевания [1]. Вместе с тем, общепризнанны ограниченные возможности высоких технологий в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Несмотря на отчетливое снижение смертности от ССЗ в популяции в целом (на 25,5% за период с 2006 по 2014гг) смертность среди лиц молодого возраста остается практически неизменной [2].

Кардинально изменить неблагоприятную ситуацию возможно только посредством комплекса мер первичной профилактики на уровне государства в целом. В предложенной иерархии факторов риска роль генетики как таковой относительно невелика [3]. Однако реализация большинства традиционных факторов риска в значительной степени является генетически детерминированной. В течение последнего десятилетия в геноме открыто большое количество различных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), ассоциированных с ИМ/ИБС. Однако возможность практического применения результатов генотипирования до настоящего времени остается неясной. Существенными ограничениями на этом пути являются неизвестные механизмы реализации эффекта ОНП, открытых в результате полногеномных ассоциативных исследований (GWAS — Genome-Wide Association Study), и высокая распространенность генотипов риска в популяции.

Белок трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (p-TGF $\beta 1$) является медиатором множества важнейших биологических процессов в течение всей жизни человека: пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток, модуляции иммунного ответа, синтеза коллагена. Хроническое воспаление, неоваскуляризация, миокардиальный фиброз являются основными механизмами реализации патологической роли p-TGF- $\beta 1$ при различных ССЗ [4, 5]. Определение атерогенной роли, включая дестабилизацию атеросклеротической бляшки, p-TGF- $\beta 1$ имеет большое не только фундаментальное, но и практическое значение. В отечественных работах была установлена взаимосвязь между уровнем p-TGF- $\beta 1$ и исходами у больных после аорто-коронарного шунтирования (АКШ) [6, 7].

Ген, кодирующий p-TGF- $\beta 1$ — ген трансформирующего ростового фактора бета-1 (*TGF- $\beta 1$*), расположен на 19 хромосоме, содержит 7 экзонов и большое количество интронов. В настоящее время в гене идентифицировано несколько значимых ОНП — rs1800469, rs1800470, rs1800471, rs1800473 [8]. Взаимосвязь полиморфизма (rs1800470) гена *TGF- $\beta 1$* , расположенного в промоторной области гена (C-509T), с развитием “сосудистых катастроф” остается во многом не изученной. В различных популяциях была

показана ассоциация rs1800470 с ИМ/ИБС, однако полученные результаты зачастую были противоречивыми [9, 10]. В России данный вопрос ранее не исследовался. Целью настоящего исследования было изучение взаимосвязи полиморфных вариантов rs1800470 гена *TGF- $\beta 1$* с тяжестью атеросклероза коронарных артерий (КА).

Материал и методы

В исследование включались больные ИМ, удовлетворяющие критериям включения: 1) верифицированный диагноз ИМ; 2) возраст ≤ 65 лет; 3) европеоидная раса; 4) наличие подписанного информированного согласия. Протокол одобрен Этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Всего было включено 256 больных ИМ, в том числе 216 мужчин (84,4%) и 40 женщин (15,6%). Характеристика больных приведена в таблице 1.

Под передней локализацией ИМ принимались передне-перегородочный, верхушки и боковой стенки; непередней — нижний, ниже-боковой и задне-базальный. ИМ правого желудочка был диагностирован у 4 (1,6%) больных. Распределение больных по локализации ИМ и наличию подъема сегмента ST у мужчин и женщин было практически равным, однако у мужчин значительно чаще ИМ сопровождался появлением патологического зубца Q (72,7% и 57,5%, $p=0,053$).

Ангиография коронарных артерий проводилась на аппарате Allura Xper FD10 (Philips). Помимо стандартного протокола полипроекционной коронароангиографии (КАГ), тяжесть поражения коронарного русла оценивалась с помощью простого счета количества пораженных КА, типа поражения (проксимальный или дистальный), а также с использованием индекса Gensini. При расчете количества пораженных коронарных артерий учитывалось только наличие значимых (более 50% просвета) стенозов в десяти сегментах коронарного русла (ствол левой КА, проксимальный, средний и дистальный сегменты каждой из магистральных артерий — правой КА, огибающей ветви и передней межжелудочковой ветви левой КА).

Индекс Gensini рассчитывался по стандартной методике, включавшей пятнадцать сегментов коронарного русла. Помимо вышеописанных, оценивались септальная, первая и вторая диагональные ветви передней нисходящей артерии, ветвь тупого края и задне-нисходящая артерии. Сужению просвета КА до 25% соответствовал 1 балл, 25-50% — 2 балла, 50-75% — 4 балла, 75-90% — 8 баллов, 90-99% — 16 баллов, полной окклюзии — 32 балла (рис. 1). В зависимости от локализации стеноза и типа кровоснаб-

Таблица 1

Характеристика исследуемой группы больных ИМ

	Мужчины	Женщины	Всего
Количество, абс (%)	216 (84,4)	40 (15,6)	256 (100)
Возраст, М±σ	51,46±8,59	55,65±6,52	52,11±8,43
Возраст, Q ₂₅ -Q ₇₅	47,0-58,5	51,0-61,0	48,0-59,0
Сахарный диабет, абс (%)	20 (9,3)	6 (15,0)	26 (10,2)
Гипертоническая болезнь, абс (%)	143 (66,2)	26 (65,0)	169 (66,0)
Курение, абс (%)	161 (74,5)	13 (32,5)	174 (68,0)
Ожирение (ИМТ >30), абс (%)	43 (19,9)	14 (35,0)	57 (22,3)
Характеристика ИМ			
ИМ с подъемом сегмента ST, абс (%)	179 (82,9)	34 (85,0)	213 (83,2)
ИМ без подъема сегмента ST, абс (%)	37 (17,1)	6 (15,0)	43 (16,8)
Передний ИМ, абс (%)	95 (44,0)	20 (50,0)	115 (44,9)
Непередний ИМ, абс (%)	101 (46,8)	17 (42,5)	118 (46,1)
Циркулярный ИМ, абс (%)	20 (9,3)	3 (7,5)	23 (9,0)
Q-волновой ИМ, абс (%)	157 (72,7)	23 (57,5)	180 (70,3)
ИМ без зубца Q, абс (%)	59 (27,3)	17 (42,5)	76 (29,7)
Поражение коронарных артерий			
Однососудистое, абс (%)	76 (35,2)	16 (40,0)	92 (35,9)
Двухсосудистое, абс (%)	76 (35,2)	9 (22,5)	85 (33,2)
Трехсосудистое, абс (%)	51 (23,6)	11 (27,5)	62 (24,2)
Отсутствие атеросклероза КА, абс (%)	13 (6,0)	4 (10,0)	17 (6,6)
Индекс Gensini, М±σ	52,7±39,7	51,8±40,3	52,4±39,8

жения миокарда, полученное значение умножалось на соответствующий коэффициент, равный от 0,5 до 5. Если же имелось несколько стенозов одного сосуда, полученное количество баллов суммировалось [11]. Таким образом, индекс Gensini являлся интегральным показателем тяжести атеросклеротического поражения коронарного русла, учитывающим не только количество, но и гемодинамическую значимость каждого стеноза.

Однососудистое поражение КА имели 92 (35,9%) пациента, двухсосудистое — 85 (33,2%) и трехсосудистое — 62 (24,2%) больных. У 17 (6,6%) пациентов были выявлены интактные КА, у 9 (3,5%) из них причиной развития ИМ была тромботическая окклюзия КА. Расчет индекса Gensini проводился только у пациентов с наличием атеросклероза КА.

Молекулярно-генетические исследования. Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из лейкоцитов венозной крови фенол-хлороформным методом. Полиморфные варианты rs1800470 гена *TGF-β1* тестировали с помощью ПЦР в режиме реального времени в соответствии с протоколом производителя АВ 7900НТ (зонды TaqMan, Applied Biosystems).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS, версия 21.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей, для количественных — в виде

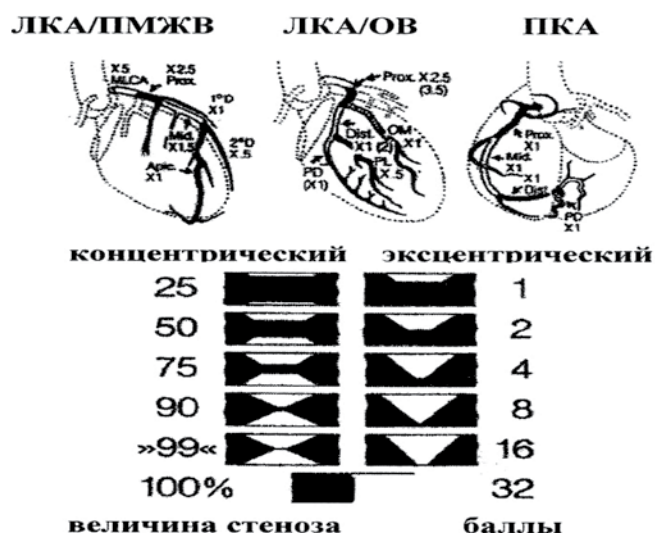


Рис. 1. Расчет индекса Gensini.

средних арифметических (М) и стандартных отклонений (σ). 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 значимости статистических различий по количественным признакам проводили сравнение групп по непараметрическому ранговому

Таблица 2

Ассоциация полиморфных вариантов гена *TGF-β1* (rs1800470) с тяжестью коронарного атеросклероза у мужчин

Генотип	Наличие многососудистого поражения КА		Отсутствие многососудистого поражения КА		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	43	34,4±4,2	25	27,5±4,7	0,350
AG	68	54,4±4,5	42	46,2±5,2	0,290
GG	14	11,2±2,8	24	26,4±4,6	0,007
Аллель А	111	88,8±2,8	67	73,6±4,6	0,004
ОШ [95% ДИ]	2,84 (1,37-5,87)				
Генотип	Проксимальный тип поражения КА		Отсутствие проксимального поражения КА		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	49	32,0±3,8	19	30,2±5,8	0,914
AG	84	54,9±4,0	26	41,3±6,2	0,095
GG	20	13,1±2,7	18	28,6±5,7	0,012
Аллель А	133	86,9±2,7	45	71,4±5,7	0,007
ОШ (95% ДИ)	2,66 [1,29-5,47]				
Генотип	Индекс Gensini >80 баллов		Индекс Gensini ≤80 баллов		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	17	36,2±7,0	46	29,5±3,7	0,491
AG	27	57,4±7,2	79	50,6±4,0	0,514
GG	3	6,4±3,6	31	19,9±3,2	0,051
Аллель А	44	93,6±3,6	125	80,1±3,2	0,030
ОШ (95% ДИ)	3,64 (1,06-12,49)				

критерию Манна-Уитни. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$. Для оценки степени риска по конкретному аллелю или генотипу производили оценку отношения шансов (ОШ) в таблицах сопряженности 2x2 с расчетом 95% доверительных интервалов (ДИ).

Результаты

Частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю у мужчин больных ИМ с многососудистым поражением составила $11,2\% \pm 2,8$ против $26,4\% \pm 4,6$ в группе пациентов без многососудистого поражения ($p = 0,004$). Риск развития (ОШ) многососудистого поражения КА у мужчин носителей аллеля А rs1800470 гена *TGF-β1* составил 2,84 (95% ДИ 1,37-5,87). Подобные показатели получены в отношении стенозирующего поражения проксимальных отделов КА у носителей аллеля А rs1800470 *TGF-β1* — ОШ = 2,66 (95% ДИ 1,29-5,47). Результаты представлены в таблице 2.

Значения индекса Gensini были значительно выше у носителей рискового аллеля А rs1800470 гена *TGF-β1*: генотип — AA $57,3 \pm 41,9$; генотип AG — $52,9 \pm 40,7$; генотип GG — $43,0 \pm 28,8$ ($p > 0,05$). При этом значения среднего в данном случае не в полной мере отражают имеющиеся различия. При сопоставимых медианах (AA/AG/GG = 43/40/42) верхний квартиль (Q_{75}) у носителей аллеля риска А был значимо выше (AA/AG/GG = 82/83/59, $p = 0,028$).

Частота носительства аллеля А у мужчин, имевших значения индекса Gensini более 80 баллов, соста-

вила $93,6\% \pm 3,6$ против $80,1\% \pm 3,2$ среди лиц с менее тяжелым поражением коронарного русла ($p = 0,030$). Риск тяжелого поражения КА (индекс Gensini >80 баллов) у носителей аллеля А rs1800470 гена *TGF-β1* — ОШ = 3,64 (95% ДИ 1,06-12,49).

У женщин взаимосвязи между вариантами rs1800470 гена *TGF-β1* и выраженностью атеросклероза КА не отмечено. Вместе с тем, индекс Gensini был очевидно выше у носителей гомозиготного генотипа по аллелю риска rs1800470 гена *TGF-β1*: генотип — AA $62,0 \pm 49,6$; генотип AG — $47,8 \pm 37,3$; генотип GG — $48,7 \pm 10,9$ ($p > 0,05$). Вероятно, данное обстоятельство объясняется небольшим количеством наблюдений.

Обсуждение

В единственном опубликованном мета-анализе, обобщившем шесть независимых друг от друга исследований и включавшем 5535 пациентов и 2970 человек контрольной группы, была убедительно продемонстрирована взаимосвязь трех ОНП гена *TGF-β1* (rs1800469, rs1800470 и rs1800471) с ИМ и прогрессированием сердечной недостаточности [12]. Однако исходя из цели нашего исследования особенный интерес вызывают зарубежные работы, посвященные изучению атеросклеротического поражения коронарного русла у носителей различных генотипов rs1800470 гена *TGF-β1*. В работе Yang M, et al. (2016) предпринималась попытка оценить функциональную значимость гена *TGF-β1* (rs1800470) и его рецептора типа II — *TGFBR2* (rs6785385

и rs764522). Ангиографическая характеристика КА у 605 человек с подозрением на наличие ИБС проводилась с расчетом индекса Gensini. У мужчин была выявлена ассоциация аллеля T rs1800470 (+T29C) гена *TGF-β1* с тяжестью коронарного атеросклероза: количеством стенозированных КА (трех — 49,3%; двух — 44,1%; одного — 36,9%) и уровнем индекса Gensini (средние значения индекса у носителей генотипов TT/CT/CC составили 34,33±2,23/32,06±4,79/26,90±3,83. В отношении полиморфных вариантов генотипа TGFBR2 статистически значимых различий выявлено не было [13]. Результаты этой работы сопоставимы с нашими данными, а более высокие значения индекса Gensini объясняются контингентом больных.

В двух работах изучалась ассоциация данного ОНП с исходами после стентирования КА. В работе Cruz M, et al. (2015) была доказана ассоциация аллеля риска rs1800470 гена *TGF-β1* с развитием рестеноза стента у 244 больных острым коронарным синдромом (ОШ =2,06, 95% ДИ 1,03-4) [14]. В работе Osadnik T, et al. (2016) у 53 из 265 больных ИБС после имплантации металлического стента, при ангиографическом контроле выявлен значимый стеноз стента (стеноз >50%) в среднем через 444 (140-1055) дня. Рестеноз значительно реже наблюдался у носителей генотипа AA rs1800470 (*TGF-β1*) по сравнению с пациентами, имевшими в генотипе аллель G (ОШ =2,27 (95% ДИ 1,06-4,87), $p=0,030$) [15].

В обеих работах авторами предлагается использование генотипа *TGF-β1* в стратификации риска развития рестеноза после стентирования КА. Однако, обращает внимание их полное противоречие — в мексиканской популяции с высоким риском рестеноза ассоциировался T-аллель rs1800470, в польской — аллель A (аллель T на комплементарной цепи) свидетельствовал о снижении такового. Различием в когортах больных (острый коронарный синдром и стабильная ИБС), характеристикой стента (в первом исследовании были различные стенты, во втором только металлические), на наш взгляд, не могут служить полновесным объяснением. Очевидна важная роль этнической принадлежности участников этих исследований.

Заключение

В российской популяции впервые подтверждена ассоциация аллеля A rs1800470 гена *TGF-β1* с тяжестью коронарного атеросклероза у мужчин. Перспектива последующих исследований может быть связана с определением возможности клинического использования генетических предикторов в стратификации риска больных.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Boytsov SA, Samorodskaya IV. Comparison of myocardial infarction mortality rates in the regions of the Russian Federation in 2006 and 2015. *Profilakticheskaya meditsina*. 2017;20(3):11-6. (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В. Сравнение показателей смертности от инфаркта миокарда в регионах российской федерации в 2006 и 2015 гг. *Профилактическая медицина*. 2017;20(3):11-6.
- Samorodskaya IV, Starinskaya MA, Semyonov VYu, et al. Nosologically and age-stratified mortality structure from cardiovascular diseases in the years 2006 and 2014. *Russ J Cardiol*. 2016;21(6):7-14. (In Russ.) Самородская И.В., Старинская М.А., Семёнов В.Ю. и др. Нозологическая и возрастная структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2014 годах. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(6):7-14.
- Taratukhin EO. Risk Factors Hierarchy. *Russ J Cardiol*. 2017;22(9):28-33. (In Russ.) Таратухин Е.О. Иерархия факторов риска. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(9):28-33.
- Moskalev AV, Rudoy AS, Apchel AV. Characteristics of some immunological aspects of atherogenesis. *Vestnik of Russian military medical Academy*. 2017;1(57):205-9. (In Russ.) Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел А.В. Характеристика отдельных иммунологических аспектов атерогенеза. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2017;1(57):205-9.
- Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, et al. Transforming growth factor β1 (TGFβ1) in physiology and pathology. *Endokrynol Pol*. 2013;64(5):384-96.
- Korzhenovskaya KV, Gavrisheva NA, Panov AV, et al. Transforming growth factor-beta-1 by different clinical course of ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting surgery. *Medical Immunology*. 2010;12(6):521-8. (In Russ.) Корженевская К.В., Гавришева Н.А., Панов А.В. и др. Трансформирующий фактор роста-β1 при различном клиническом течении ишемической болезни сердца после операции коронарного шунтирования. *Медицинская иммунология*. 2010;12(6):521-8.
- Shkorik EV, Markelova EV, Silaev AA, et al. Partisipation of transforming growth factor β1 in the development of complications in patients with coronary heart disease before and after coronary bypass. *Fundamental research*. 2014;7(3):604-9. (In Russ.) Шкорик Е.В., Маркелова Е.В., Силаев А.А. и др. Оценка роли трансформирующего фактора роста β1 в развитии осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования. *Фундаментальные исследования*. 2014;7(3):604-9.
- Barsova RM, Titov BV, Matveeva NA, et al. Contribution of the TGFβ1 gene to myocardial infarction susceptibility. *ACTA Nature*. 2012;4(2):74-9. (In Russ.) Барсова Р.М., Титов Б.В., Матвеева Н.А. и др. Участие гена TGF-β1 в формировании предрасположенности к инфаркту миокарда. *ACTA Nature (русскоязычная версия)*. 2012;4(2):74-9.
- Chen Y, Dawes PT, Packham JC, et al. Interaction between smoking and functional polymorphism in the TGFβ1 gene is associated with ischaemic heart disease and myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):81.
- Cruz M, Fragoso JM, Alvarez-León E, et al. The TGF-β1 and IL-10 gene polymorphisms are associated risk of developing silent Myocardial ischemia in the diabetic patients. *Immunology Letters*. 2013;156(1-2):18-22.
- Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur Heart J*. 2006;27:2632-9.
- Morris DR, Moxon JV, Biros E, et al. Meta-analysis of the association between transforming growth factor-beta polymorphisms and complications of coronary heart disease. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0037878> (25 May 2012).
- Yang M, Zhu M, Tang L, et al. Polymorphisms of TGFβ-1 and TGFBR2 in relation to coronary disease in a Chinese population. *Clinical Biochemistry*. 2016;49(12):873-8.
- Fragoso JM, Zuñiga-Ramos J, Arellano-González M, et al. The T29C (rs1800470) polymorphism of the transforming growth factor-β1 (TGF-β1) gene is associated with restenosis after coronary stenting in Mexican patients. *Experimental and Molecular Pathology*. 2015;98(1):13-7.
- Osadnik T, Strzelczyk JK, Regula R, et al. The Relationships between Polymorphisms in Genes Encoding the Growth Factors TGF-beta 1, PDGFB, EGF, bFGF and VEGF-A and the Restenosis Process in Patients with Stable Coronary Artery Disease Treated with Bare Metal Stent. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0150500> (1 March 2012).

Генетические полиморфизмы матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 и развитие послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста

Рубаненко А. О., Рубаненко О. А., Лимарева Л. В., Щукин Ю. В.

Цель. Оценить ассоциацию между генетическими полиморфизмами матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) и послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП) у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца, подвергающихся коронарному шунтированию.

Материал и методы. В исследование включено 80 пациентов, которые подвергались коронарному шунтированию в 2015-2016 годы. У всех пациентов проводились рутинные лабораторные и инструментальные исследования. У пациентов также изучались генетические полиморфизмы ММП-9 A820G и ТИМП-1 C536T с помощью ПЦР-диагностики. В зависимости от возникновения ПОФП все пациенты были разделены на две группы: в 1 группу включено 56 пациентов без ПОФП (81,8% мужчин, средний возраст 65,9±4,0 лет), во 2 группу — 24 пациента с впервые выявленной фибрилляцией предсердий после операции коронарного шунтирования (87,5% мужчин, средний возраст 67,7±5,4).

Результаты. По данным многофакторного регрессионного анализа отношение шансов развития ПОФП у пациентов со стабильной стенокардией напряжения III функционального класса (ФК) было 1,8 (95% ДИ 0,5-7,5, p=0,4), с хронической сердечной недостаточностью III ФК по NYHA — 0,85 (95% ДИ 0,2-3,5, p=0,55), длительностью ИБС более 20 месяцев — 1,8 (95% ДИ 1,2-8,1, p=0,03), диаметром ЛП менее 39 мм — 4,2 (95% ДИ 1,6-9,5, p<0,0001), аллелем G ММП-9 A820G — 2,6 (95% ДИ 1,2-7,5, p=0,03).

Заключение. У пожилых пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию, диаметр левого предсердия более 39 мм, длительность ишемической болезни сердца более 20 месяцев и наличие G аллеля ММП-9 A820G достоверно ассоциируются с развитием послеоперационной фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: пожилые пациенты, фибрилляция предсердий, коронарное шунтирование, генетические полиморфизмы, матриксная металлопротеиназа-9, тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы-1.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия.

Rubanenko O.A.* — associate professor, PhD, Department of faculty therapy, ORCID: 0000-0001-9351-6177, ResearcherID: I-8490-2015, Rubanenko A.O. — associate professor, PhD, Department of faculty therapy, ORCID: 0000-0002-3996-4689, ResearcherID: N-8413-2016, Limareva L.V. — head of the immunology laboratory, Dr.Sci.Biol., Department of faculty therapy, ORCID: 0000-0003-4529-5896, Shchukin Yu. V. — head of propaedeutics therapy department, Department of faculty therapy, MD, ORCID: 0000-0003-0387-8356, ResearcherID: P-9959-2015.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
olesya.rubanenko@gmail.com

AF — atrial fibrillation, CABG — coronary artery bypass graft, CAD — coronary artery disease, CI — confidence interval, DNA — Deoxyribonucleic acid, ECG — electrocardiography, LA — left atrium, MMP-9 — matrix metalloproteinase-9, NYHA — New York Heart Association, POAF — postoperative atrial fibrillation, TIMP-1 — tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1.

Рукопись получена 20.07.2018
Рецензия получена 05.09.2018
Принята к публикации 01.10.2018

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):48–52
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-48-52>

Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and development of postoperative atrial fibrillation in elderly patients

Rubanenko O. A., Rubanenko A. O., Limareva L. V., Shchukin Yu. V.

Aim. The aim of the study was to assess the association of genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) with atrial fibrillation development in elderly patients with coronary artery disease (CAD), undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

Material and methods. Studied were 80 patients who underwent CABG in 2015-2016 years. In all the patients routine laboratory and instrumental tests were performed. Patients also underwent genetic polymorphisms of MMP-9 A820G and TIMP-1 C536T estimation with polymerase chain reaction. According to occurrence of postoperative atrial fibrillation (POAF) all the patients were divided into two groups: 1 group comprised 56 patients without POAF (81,8% males, mean age 65,9±4,0 years), 2 group — 24 patients with first detected episode of AF after CABG (87,5% males, mean age 67,7±5,4).

Results. According to results of multivariate regression analysis the odds ratio of POAF development in patients with stable angina grade III was 1,8 (95% CI 0,5-7,5, p=0,4), NYHA III — 0,85 (95% CI 0,2-3,5, p=0,55), history of CAD more than 20 months — 1,8 (95% CI 1,2-8,1, p=0,03), LA diameter more than 39 mm — 4,2 (95% CI 1,6-9,5, p<0,0001), allele G MMP-9 A820G — 2,6 (95% CI 1,2-7,5, p=0,03).

Conclusion. In elderly patients undergoing coronary artery bypass graft surgery left atrial diameter more than 39 mm, history of coronary artery disease more than

20 months and the presence of G allele of MMP-9 A820G are significantly associated with postoperative atrial fibrillation occurrence.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):48–52
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-48-52>

Key words: elderly patients, atrial fibrillation, coronary artery bypass graft, genetic polymorphisms, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Samara state medical university, Samara, Russia.

Rubanenko O.A. ORCID: 0000-0001-9351-6177, ResearcherID: I-8490-2015, Rubanenko A.O. ORCID: 0000-0002-3996-4689, ResearcherID: N-8413-2016, Limareva L.V. ORCID: 0000-0003-4529-5896, Shchukin Yu. V. ORCID: 0000-0003-0387-8356, ResearcherID: P-9959-2015.

Received: 20.07.2018 **Revision Received:** 05.09.2018 **Accepted:** 01.10.2018

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmia in clinical practice and is accompanied by significantly increased risk of cardioembolic stroke development. AF occurs in 18-40% elderly patients after cardiac surgery and is associated with thromboembolic complications and also with heart failure progression in postoperative period [1, 2].

Usually AF is initiated and sustained by abnormal impulse, which requires structural and electrically active substrate. Atrial fibrosis is a key component in atrial remodeling, thereby playing an important role in AF development [3]. Biomarkers of collagen formation which include matrix metalloproteinases (e.g. MMP-9) and their tissue inhibitors (e.g. TIMP-1) also present in atria may cause AF development [4].

The studies of genomic associations identified 9 sensitivity regions on 8 gene chromosomes coding transcriptional factors involved in cardiovascular disease development which are responsible for ionic channels expression and also for others signal molecules, which may cause AF development [5].

In spite of epidemiological studies that revealed several genetic factors of AF development, genetic determinants of this arrhythmia remains to some extent unclear, especially in patients undergoing CABG.

Genetic polymorphisms of MMP-9, that lead to increase of concentration and also activity of MMP-9, may model humans perception of atrial fibrillation [6]. Some authors state that elevated levels of MMP-9 are associated with an increasing of AF incidents [4].

Transcription TIMP-1 gene is induced with pro-inflammatory cytokines (interleukin-1, interleukin-6, TNF- α), TGF- β 1 and phorbol ethers. Many physiological functions of TIMP-1 are closely tied with functions of matrix metalloproteinases and improper production of MMP-9 and TIMP-1 is associated with severity of cardiovascular diseases [7]. Nevertheless the data from different studies about the role of TIMP-1 and MMP-9 genetic polymorphisms in POAF development in patients undergoing CABG remains uncertain.

Aim. To evaluate the association of genetic polymorphisms of MMP-9 and TIMP-1 with postoperative AF in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery.

Material and methods

Studied were 80 patients with coronary artery disease who underwent coronary artery bypass graft (CABG) surgery in 2015 year. Inclusion criteria were age over 60 years, stable angina and signed informed consent. Exclusion criteria were valvular heart disease, renal and liver disorders, oncology diseases, stroke, coagulopathy, history of atrial fibrillation, thyroid diseases.

This study was performed according to the standards of Good Clinical Practice and also the Helsinki Declaration. Study protocol was approved by local ethic committee. All the patients enrolled in the study signed informed consent.

All the patients underwent routine laboratory and instrumental tests. Echocardiography was performed with Logiq-7 (USA) in M-, B- and D- modes. CABG was performed on-pump or off-pump. After median sternotomy, routine unicaval two stage venous cannulation and aortic cannulation was performed for cardiopulmonary bypass. After ante- and retrograde cardioplegia protocol, cross-clamp was placed. The primary study end point was new onset of AF after CABG.

DNA isolation was performed from venous blood with "DNA-express-blood" kit ("LYTECH", Russia). Genotyping of MMP-9 A8202G and TIMP-1 C536T was performed with allele specific amplification with diagnostic kits ("LYTECH", Russia). PCR was performed on thermal cycler C-1000 ("BIORAD", USA) with electrophoresis in 2% agarose gel. The results of electrophoresis were evaluated with transilluminator "GelDoc" ("BIORAD", USA).

Genotype AA of MMP-9 A8202G matches "wild type" genotype, AG — heterozygous genotype and GG — homozygous genotype. Genotype CC of TIMP-1 C536T matches "wild type" genotype, CT — heterozygous genotype and TT — homozygous genotype.

All the patients were divided into two groups according to POAF development after CABG surgery: 1 group comprised 56 patients without POAF (81,8% males, mean age $65,9 \pm 4,0$ years), 2 group — 24 patients with first detected episode of AF after CABG (87,5% males, mean age $67,7 \pm 5,4$). AF registration was performed with 12 channel ECG Monitor in intensive care unit.

Statistical analysis was performed in Statistica 6.1 software (StatSoft inc., USA). Quantitative variables are shown as mean $\pm$ standard deviation. In order to compare two independent groups we used Mann-Whitney U test. We used logistic regression analysis for odds ratio calculation. We also performed ROC-analysis in order to calculate sensitivity and specificity. Differences were considered significant at p value less than 0,05.

Results

Patients characteristics are shown in table 1.

AF occurred at mean on $4,6 \pm 3,4$ days after CABG. In the 1 group the II grade of stable angina was significantly more frequent than in patients of the 2 group (32,1% vs 12,5%, $p=0,009$). Patients of the 2 group had significantly longer history of CAD ($87,2 \pm 72,4$ months vs $46,9 \pm 31,4$ months, $p=0,03$), more often — NYHA III (45,8% vs 12,5%, $p=0,01$) and larger LA diameter ($43,8 \pm 3,5$ mm vs $37,5 \pm 3,9$ mm, $p<0,001$) than patients of the 1 group. On the other hand patients of the 1 group more often had NYHA II than patients of the 2 group (87,5% vs 54,2%; $p=0,01$). Left coronary artery stenosis more often was found in patients of the 2 group (25,0% vs 16,1%, $p=0,04$). Off-pump CABG was performed more often in patients of the 1 group (17,9% vs 8,3%, $p=0,04$).

Genotypes distribution fulfilled expectations of Hardy-Weinberg equilibrium. Genotype AA MMP-9

Table 1

Clinical and instrumental indicators of patients enrolled in the study

		Group 1 (n=56)	Group 2 (n=24)	p
Males, n (%)		45 (81,8%)	21 (87,5%)	0,13
Age, years		65,9±4,0	67,7±5,4	0,13
Smokers, n (%)		23 (41,1%)	9 (37,5%)	0,24
Body mass index		29,7±4,8	29,5±4,2	0,65
Stable angina	I	0 (0%)	0 (0%)	1,0
	II	18 (32,1%)	3 (12,5%)	0,009
	III	30 (53,6%)	19 (75,0%)	0,28
	IV	0 (0%)	0 (0%)	1,0
History of myocardial infarction, n (%)		37 (66,1%)	17 (70,8%)	0,46
History of CAD, months		46,9±31,4	87,2±72,4	0,03
Hypertension, n (%)		57 (98,3%)	24 (100,0%)	0,52
Diabetes mellitus, n (%)		10 (18,0%)	7 (29,2%)	0,37
NYHA	I	0 (0%)	0 (0%)	1,0
	II	49 (87,5%)	13 (54,2%)	0,01
	III	7 (12,5%)	11 (45,8%)	0,01
	IV	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Transient ischemic attack/stroke, n (%)		7 (12,5%)	5 (20,8%)	0,08
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)		6 (10,7%)	3 (12,5%)	0,66
Medical treatment before surgery	β blockers, n (%)	44 (78,6%)	21 (87,5%)	0,29
	ACE inhibitors /ARBs, n (%)	42 (75,0%)	20 (83,3%)	0,63
	calcium channel blockers, n (%)	12 (21,4%)	9 (37,5%)	0,71
	nitrates, n (%)	33 (59,0%)	17 (70,8%)	0,22
	diuretics, n (%)	29 (51,8%)	12 (50,0%)	0,58
	statins, n (%)	41 (73,2%)	14 (58,3%)	0,09
	aspirin, n (%)	49 (87,5%)	22 (91,7%)	0,36
clopidogrel, n (%)		26 (46,4%)	10 (41,7%)	0,12
Left atrium, mm		37,5±3,9	43,8±3,5	<0,001
Left ventricle end-systolic dimension, (mm)		35,3±7,5	37,3±7,7	0,34
Left ventricle end-diastolic dimension, (mm)		53,2±6,4	55,7±6,8	0,12
Left ventricle end-systolic volume, (ml)		58,7±15,4	53,9±8,6	0,53
Left ventricle end-diastolic volume, (ml)		129,5±34,9	128,7±21,6	0,82
Left ventricle ejection fraction, %		55,6±10,3	57,9±9,7	0,49
Left ventricle posterior wall, (mm)		10,8±1,4	10,4±2,3	0,47
Interventricular septum, (mm)		11,3±1,8	11,8 ±2,2	0,09
Left coronary artery stenosis ≥50%, n (%)		9 (16,1%)	6 (25,0%)	0,04
Off-pump, n (%)		10 (17,9%)	2 (8,3%)	0,04
Aortic cross clamping time, min		35,2±13,5	36,5±17,7	0,81
Time of artificial circulation		59,7±17,5	60,8±16,4	0,57
Time of ischemia, min		15,4±7,4	14,8±7,9	0,36
Number of grafts		2,6±0,9	2,7±0,9	0,47
Glomerular filtration rate, ml/min/1,73 m ² (CKD-EPI)		74,1±16,6	76,8±17,5	0,54
Mean hospital stay, days		17,6±3,8	17,1±3,5	0,66

A8202G was found in 39,3% patients of the 1 group and in 16,7% patients of the 2 group ($p=0,04$), genotype AG — in 44,6% and 54,1% respectively ($p=0,4$), genotype GG — in 16,1% and 29,2% respectively ($p=0,06$). Genotype CC TIMP-1 C536T was found in 98,2% and 100% patients in 1 and 2 group respectively ($p=0,72$), genotype CT — in 1,8% patients of the 1 group. We did not find genotype TT among the patients of 1 or 2 group (table 2).

According to the multivariate analysis (figure 1) odds ratio of POAF development in patients with stable angina grade III was 1,8 (95% confidence interval (CI) 0,5-7,5, $p=0,4$), NYHA III — 0,85 (95% CI 0,2-3,5, $p=0,55$), history of CAD more than 20 months — 1,8 (95% CI 1,2-8,1, $p=0,03$), LA diameter more than 39 mm — 4,2 (95% CI 1,6-9,5, $p<0,0001$), allele G of MMP-9 A8202G — 2,6 (95% CI 1,2-7,5, $p=0,03$). Other indicators such as off-pump and left coronary

Table 2

Genetic polymorphisms of MMP-9 and TIMP-1

		1 group (n=56)	2 group (n=24)	p
MMP-9 A8202G	genotype AA, n (%)	22 (39,3%)	4 (16,7%)	0,04
	genotype AG, n (%)	25 (44,6%)	13 (54,1%)	0,4
	genotype GG, n (%)	9 (16,1%)	7 (29,2%)	0,06
	allele G, n (%)	34 (67,9%)	20 (83,3%)	0,02
TIMP-1 C536T	genotype CC, n (%)	53 (98,2%)	24 (100%)	0,72
	genotype CT, n (%)	2 (1,8%)	0 (0%)	0,72
	genotype TT, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0

Table 3

Sensitivity and specificity in predicting of AF development in patients undergoing CABG surgery

Indicator	AUC	Sensitivity	Specificity	+LR	-LR	p
History of CAD >20 months	0,76	89%	60%	2,7	0,2	0,003
LA diameter >39 mm	0,92	77%	83%	4,2	0,37	<0,001
allele G MMP-9	0,67	85%	37%	1,7	0,43	0,02

Notation: +LR — positive likelihood ratio, -LR — negative likelihood ratio.

artery stenosis became insignificant with p value much more than 0,05.

Table 3 shows sensitivity and specificity of different indicators in predicting POAF development in patients undergoing CABG surgery.

History of CAD more than 20 months had the highest sensitivity and the lowest negative likelihood ratio. LA diameter more than 39 mm had the highest specificity and positive likelihood ratio.

Discussion

In our investigation the prevalence of AF after CABG surgery was 30%, which matches the other authors data [8].

We showed that patients with POAF had longer history of CAD and also higher NYHA class of heart failure, that is in many ways similar to Kotecha D, et al. (2016) [9]. In our study LA diameter showed significantly association with occurrence of AF after CABG surgery, which is comparable to Parsaee M, et al. (2014) [10], but is different from Jakubova M, et al. (2012), who did not find significant differences between LA diameter in patients with POAF as compared to patients without POAF [11]. We showed that LA diameter was independent predictor of AF development after CABG surgery because the p value remained significant according to multivariate regression analysis. The other significant indicator in POAF development was also history of CAD. Our data is comparable to Parsaee M, et al. (2014) [10].

One of important factors which have an influence on AF development is artificial circulation. We found that patients with POAF had more often on-pump CABG surgery as compared to patients without POAF ($p=0,04$), but this factor was insignificant according to multivariate regression analysis. Literature data for this factor is con-

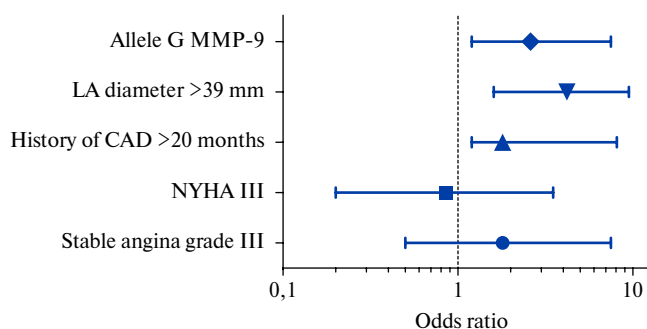


Figure 1. Odds ratio of POAF development in patients undergoing CABG surgery.

troversial: Davoodi S, et al. (2014) showed that patients with POAF had more often on-pump CABG surgery as compared to patients without POAF (6% vs 3%, $p=0,028$) [12] but on the other side Wittwer T, et al. [13] showed that incidence of POAF was compared in patients with on-pump and off-pump surgery.

We did not find any significant differences in hospital bed days in patients who underwent CABG which is compared to Davoodi S, et al. (2014) [12] and is different from the data of Philip F, et al. (2014) who showed that patients with POAF had more bed days as compared to patients without POAF [1].

Nowadays we know that genetic polymorphisms may influence AF occurrence [13]. Several studies demonstrated the influence of genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases on AF occurrence [5]. MMP-9 is from the family of endopeptidase which participate in extracellular matrix degradation. Myocardial fibrosis formation is to some extent due to disbalance of matrix metalloproteinase activity and their inhibitors. This process leads to extracellular matrix collagen remodeling and also to heart chambers dilatation [3].

Myocardial expression of TIMP-1 and TIMP-2 is stimulated in chronic pressure overload and is linked to interstitial fibrosis [14].

MMP-9 is produced with inflammatory cells and expressed in damaged arteries and acts as systemic inflammation marker [4]. The role of inflammation in AF development was shown in several genetic studies [6, 15]. Inflammatory factors may lead to structural atrial remodeling which leads to initiation and maintenance of AF. Inflammatory infiltrates, necrosis and fibrosis of cardiomyocytes were found in atrial bioplate material in patients with AF [14]. Tissue metalloproteinase inhibitors are the proteins which inhibit MMP activity and maintain the balance between destruction and matrix formation.

In our study we showed that allele G MMP-9 A8202G was associated with POAF ($p=0.04$). That is why we suggest that in patients with G allele (AG and GG genotype) the risk of POAF after CABG surgery occurrence is significantly higher comparing with patients with AA genotype.

Conclusion

In elderly patients undergoing coronary artery bypass graft surgery left atrial diameter more than 39 mm, history of coronary artery disease more than 20 months and the presence of G allele of MMP-9 A820G are significantly associated with postoperative atrial fibrillation occurrence.

Conflicts of Interest. The authors state no conflict of interests.

Литература/References

- Philip F, Becker M, Galla J, et al. Transient post-operative atrial fibrillation predicts short and long term adverse events following CABG. *CardiovascDiagnTher*. 2014;4(5):365-72. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2014.09.02.
- Rubanenko OA, Fatenkov OV, Khokhlunov SM. Predictors of new-onset atrial fibrillation in elderly patients with coronary artery disease after coronary artery bypass graft. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2016;13:444-9 doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.05.017.
- Rahmutula D, Zhang H, Wilson EE, Olgin JE. Absence of NPR-C Attenuates TGF- β 1 Induced Selective Atrial Fibrosis and Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2018 Sep 18. doi:10.1093/cvr/cvy224. [Epub ahead of print].
- Huxley RR, Lopez FL, MacLehose RF, et al. Novel association between plasma matrix metalloproteinase-9 and risk of incident atrial fibrillation in a case-cohort study: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *PLoS One*. 2013;8(3):e59052. doi:10.1371/journal.pone.0059052.
- Lubitz S, Lunetta K, Lin H, et al. Novel genetic markers with atrial fibrillation in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1200-10. doi:10.1016/j.jacc.2013.12.015.
- Doñate Puertas R, Millat G, Ernens I, et al. Atrial Structural Remodeling Gene Variants in Patients with Atrial Fibrillation. *Biomed Res Int*. 2018;2018:4862480. doi:10.1155/2018/4862480. eCollection 2018.
- Mayer F, Falk M, Huhn R, et al. Matrixmetalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Immunohistochemical markers in the diagnosis of lethal myocardial infarctions? *Forensic Sci Int*. 2018;288:181-8. doi:10.1016/j.forsciint.2018.04.039.
- Thorén E, Hellgren L, Granath F, et al. Postoperative atrial fibrillation predicts cause-specific late mortality after coronary surgery. *Scand Cardiovasc J*. 2014;48(2):71-8. doi:10.3109/14017431.2014.880793.
- Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, et al. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol*. 2016;203:660-6. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.220.
- Parsaee M, Moradi B, Esmaeilzadeh M, et al. New onset atrial fibrillation after coronary artery bypasses grafting; an evaluation of mechanical left atrial function. *Arch Iran Med*. 2014;17(7):501-6. doi:0141707/AIM.0011.
- Jakubova M, Mitro P, Stancak B, et al. The occurrence of postoperative atrial fibrillation according to different surgical settings in cardiac surgery patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15:1007-12. doi:10.1093/icvts/ivs361.
- Davoodi S, Karimi A, Ahmadi SH, et al. Early outcome of off-pump versus on-pump coronary revascularization. *Pan Afr Med J*. 2014;17:309. doi:10.11604/pamj.2014.17.309.1723.
- Wittwer T, Sabashnikov A, Rahmanian PB, et al. Less invasive coronary artery revascularization with a minimized extracorporeal circulation system: preliminary results of a comparative study with off-pump-procedures. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8:75. doi:10.1186/1749-8090-8-75.
- Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(5):425-35. doi:10.1016/j.jacep.2017.03.002.
- Kertai MD, Li YJ, Ji Y, et al. Genome-wide association study of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery. *Am Heart J*. 2015;170(3):580-90. doi:10.1016/j.ahj.2015.06.009.

Прогнозирование нарушений сердечной проводимости с использованием методов математического анализа

Никулина С. Ю.¹, Чернова А. А.¹, Третьякова С. С.¹, Никулин Д. А.^{1,2}

Цель. Изучить возможности использования генотипов гена *TBX5* в качестве независимых переменных для прогнозирования развития идиопатических нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости у лиц восточно-сибирской популяции.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 260 пациентов с идиопатическими нарушениями атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости и 263 человека контрольной группы. Среди пациентов с идиопатическими нарушениями сердечной проводимости (НСП) 71 пациент имел атриовентрикулярную блокаду (АВБ), 84 пациента — блокаду правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) и 105 пациентов имели блокаду левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Среди пациентов с идиопатическими НСП лиц мужского пола — 136, женского пола — 124. Средний возраст лиц с НСП составил 40,72±18,35 лет. В группе контроля 135 мужчин и 128 женщин. Средний возраст лиц контрольной группы 41,34±17,26 лет. Пациентам проведено клинико-инструментальное обследование (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиоскопия, велоэргометрия, холтеровское мониторирование ЭКГ, коронароангиография, магнитно-резонансная томография сердца, сцинтиграфия миокарда) и молекулярно-генетическое исследование генотипов гена *TBX5*. Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ "Excel 2010", "Statistica for Windows 7.0" и "SPSS 20". В качестве методов математического анализа данных использовались "деревья решений" и множественная логистическая регрессия.

Результаты. Генотип AA гена *TBX5* снижает риск развития АВБ в группе женщин. Наличие генотипов AA и AG является протективным фактором развития БЛНПГ. Доля вероятности возникновения БЛНПГ, полученная методом логистической регрессии — 34,3%. Полученная модель с вероятностью 97,3% предсказывает отсутствие БЛНПГ. Развитие БЛНПГ было правильно предсказано в 9,3% наблюдений.

Заключение. Генотипы гена *TBX5* могут использоваться в качестве независимой переменной для прогнозирования нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости.

Ключевые слова: нарушения сердечной проводимости, прогнозирование, "деревья решений", логистическая регрессия.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России, Красноярск, Россия.

Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Чернова А. А. — д.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, руководитель Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики НИИ молекулярной медицины и патофизиологии, с.н.с. НИИ молекулярной медицины и патофизиологии, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Третьякова С. С.* — соискатель кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0003-0529-3001, Никулин Д. А. — к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации, врач-терапевт, ORCID: 0000-0003-1591-035X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
treyakova-svet@mail.ru

АВБ — атриовентрикулярная блокада, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, НСП — нарушения сердечной проводимости, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 19.08.2018

Рецензия получена 15.09.2018

Принята к публикации 22.09.2018

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):53–58

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-53-58>

Prediction of cardiac conduction disorders using the methods of mathematical analysis

Nikulina S. Yu.¹, Chernova A. A.¹, Tretyakova S. S.¹, Nikulin D. A.^{1,2}

Aim. To study the possibility of using the genotypes of the *TBX5* gene as independent variables for predicting the development of idiopathic disorders of atrioventricular and intraventricular conduction in individuals of the East Siberian population.

Material and methods. The study involved 260 patients with idiopathic disorders of atrioventricular and intraventricular conduction and 263 people in the control group. Among patients with idiopathic cardiac conduction disorders (CCD), 71 patients had atrioventricular block (AVB), 84 patients had right His bundle branch block (RBBB) and 105 patients had left His bundle branch block (LBBB). Among patients with idiopathic CCDs 136 were men, 124 — women. The mean age of persons with CCD was 40,72±18,35 years. There were 135 men and 128 women in the control group. The mean age of the control group was 41,34±17,26 years. The patients underwent a clinical and instrumental examination (electrocardiography (ECG), echocardiography, bicycle ergometry, Holter ECG monitoring, coronary angiography, magnetic resonance imaging of the heart, myocardial scintigraphy) and molecular genetic testing of the *TBX5* genotypes. Statistical processing of the material was carried out using the Excel 2010, Statistica for Windows 7.0 and SPSS 20 software.

Results. The AA genotype of the *TBX5* gene reduces the risk of AVB in the group of women. The presence of AA and AG genotypes is a protective factor in the development of LBBB. The risk of LBBB, obtained by the method of logistic regression, was 34,3%. The resulting model predicts the absence of LBBB with a likelihood of 97,3%. The development of LBBB was correctly predicted in 9,3% of observations.

Conclusion. The genotypes of the *TBX5* gene can be used as an independent variable to predict disorders of atrioventricular and intraventricular conduction.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):53–58

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-53-58>

Key words: cardiac conduction disorders, prediction, "decision trees", logistic regression.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk;

²The Federal Siberian Research Clinical Centre under the Federal Medical Biological Agency, Krasnoyarsk, Russia.

Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Tretyakova S. S. ORCID: 0000-0003-0529-3001, Nikulin D. A. ORCID: 0000-0003-1591-035X.

Received: 19.08.2018 **Revision Received:** 15.09.2018 **Accepted:** 22.09.2018

Прогнозирование развития той или иной патологии имеет большое значение в первичной профилактике и ранней диагностике заболевания, а также существенным образом влияет на его исход. Знание основных предикторов нарушений сердечной проводимости может использоваться для предупреждения или замедления прогрессирования патологии путем воздействия на патогенетические механизмы и факторы риска развития заболевания. В том случае, когда повлиять на возникновение нарушений сердечной проводимости (НСП) не представляется возможным, прогнозирование развития патологии позволяет своевременно предпринять необходимые меры для предотвращения неблагоприятных исходов заболевания и повышения качества жизни пациента.

Одним из наиболее доступных и перспективных методов прогнозирования развития заболеваний является генетическое тестирование пациента. В отношении нарушений сердечной проводимости в качестве генетического маркера патологии интерес представляет ген транскрипционного фактора *TBX5*. В последние годы была доказана ассоциация генотипов указанного гена с различными типами НСП в различных популяциях.

Так, в китайской популяции Zang X, et al. (2013) была обнаружена статистически значимая ассоциация rs3825214 гена *TBX5* с нарушением атриовентрикулярной проводимости ($P=0,035$, ОШ=0,494) [1]. Nata Y, et al. (2016) установили вариации гена *TBX5*, ассоциированные с фиброзированием проводящей системы сердца [2]. В европейской популяции также продемонстрирована роль генных вариантов *TBX5* в регулирующих элементах в проводящей системе сердца [3]. Pfeufer A, et al. (2010) представили мета-анализ исследований геномных ассоциаций интервала PQ в семи популяционных европейских исследованиях с общим количеством обследуемых 28517 человек. Были идентифицированы девять локусов, ассоциированных с интервалом PQ, один из них располагался рядом с *TBX5* [4]. Полногеномное исследование 13031 афроамериканцев и проведенный мета-анализ подтвердили взаимосвязь продолжительности комплекса QRS на ЭКГ, отражающего внутрижелудочковую проводимость, и однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs7312625 гена *TBX5*. Результаты исследования согласуются с данными, полученными ранее при исследовании генотипов европейской популяции [5]. Полиморфизм rs7312625 гена *TBX5* в афроамериканской популяции также тесно связан с продолжительностью интервала PR. Исследование включало 6247 пациентов и 2,8 млн ОНП. Полученные результаты коррелируют с данными по европейской и азиатской популяциям [6].

Несмотря на доказанные ассоциации полиморфизмов гена *TBX5* с нарушением атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости в европей-

ской, азиатской и афро-американской популяциях, остается нерешенным вопрос о возможности использования генотипов гена *TBX5* в качестве прогностических предикторов развития указанных патологий у лиц восточно-сибирской популяции.

Цель: изучить возможности использования генотипов гена *TBX5* в качестве независимых переменных для прогнозирования развития идиопатических нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости у лиц восточно-сибирской популяции.

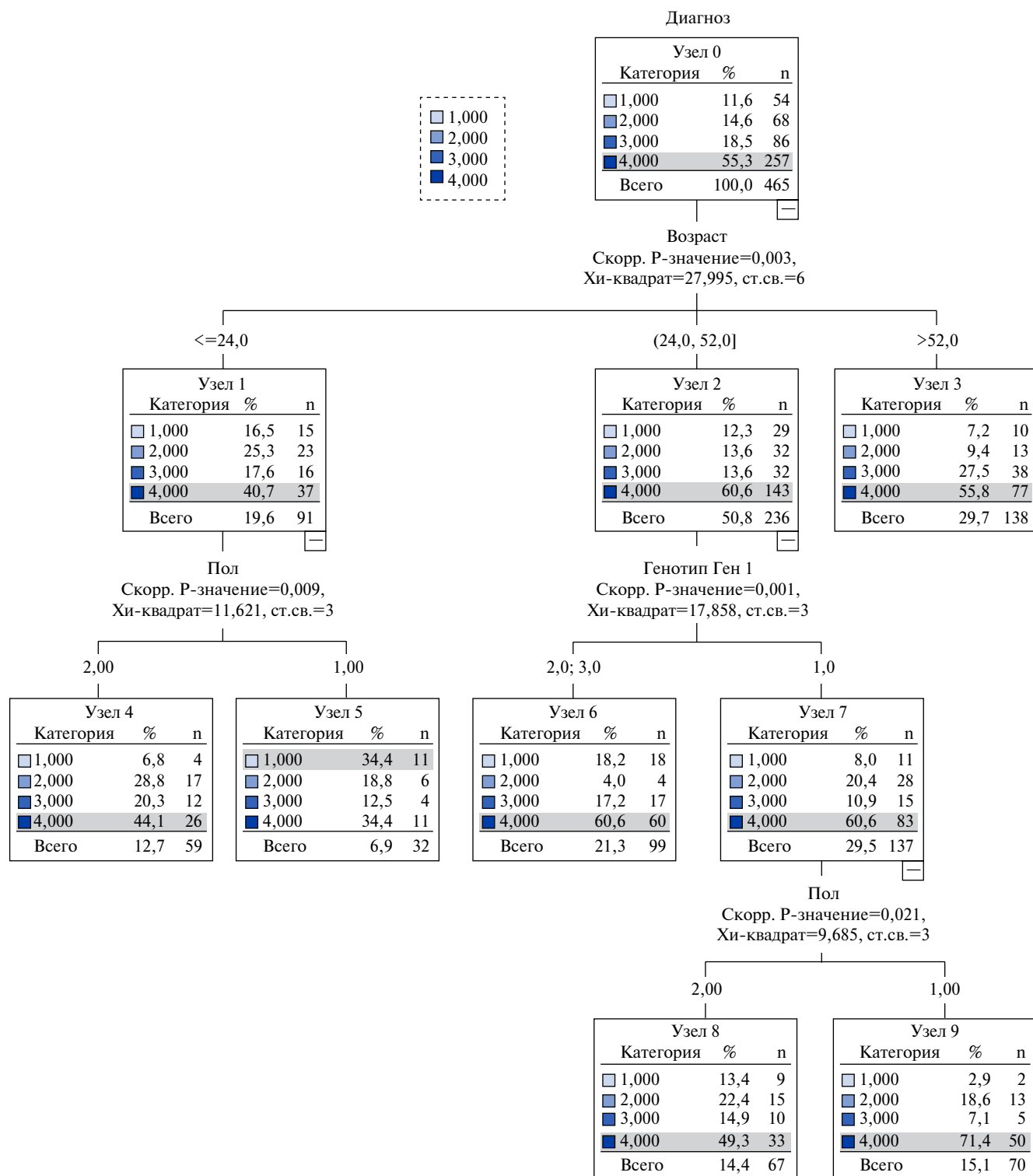
Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании принимали участие 260 пациентов с идиопатическими нарушениями атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости и 263 человека контрольной группы. Среди пациентов с идиопатическими НСП 71 пациент имели атриовентрикулярную блокаду (АВБ), 84 пациента — блокаду правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) и 105 пациентов имели блокаду левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Среди пациентов с идиопатическими НСП лиц мужского пола — 136, женского пола — 124. Средний возраст лиц с НСП составил $40,72 \pm 18,35$ лет, средний возраст мужчин с НСП — $39,69 \pm 18,53$ лет, средний возраст женщин с НСП — $41,82 \pm 18,07$ лет. В группе контроля 135 мужчин и 128 женщин. Средний возраст лиц контрольной группы $41,34 \pm 17,26$ лет, средний возраст мужчин группы контроля $41,00 \pm 18,12$ лет, средний возраст женщин группы контроля $43,00 \pm 18,08$ лет.

Пациентам, участвующим в исследовании, было проведено клинко-инструментальное обследование в условиях КГБУЗ КМКБ № 20 им. И.С. Берзона и ФГБУ ФЦССХ г. Красноярска, включающее электрокардиографию, эхокардиоскопию, велоэргометрию, холтеровское мониторирование ЭКГ, по показаниям проводили коронароангиографию, магнитно-резонансную томографию сердца, сцинтиграфию миокарда. Контрольная группа представлена лицами без сердечно-сосудистых заболеваний, обследованных в рамках международных проектов “HAPIEE”, “MONICA”.

Молекулярно-генетический анализ лиц основной и контрольной групп осуществлялся на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ “НИИТПМ” СО РАН (г. Новосибирск). Выделение



Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ “Excel 2010”, “Statistica for Windows 7.0” и “SPSS 20”. Нормальность распределения количественных показателей определялась с помощью критерия Шапиро-Уилкса. В том случае, если распределение величин соответствовало нормальному, использовались показатели среднего значения и стандартной ошибки среднего, а для оценки достоверности использовали критерий Стьюдента. Если распределение величин не соответствовало нормальному, использовались показатели медианы и квартилей. Для определения значимости различий при попарном сравнении применялся критерий Манна-Уитни. При оценке качественных показателей описательная статистика представлена процентными долями и стандартной ошибкой. Достоверность различий качественных показателей оценивалась с помощью критерия χ^2 или критерия Фишера (при ожидаемых частотах менее 5).

В качестве методов математического анализа данных использовались “деревья решений” и множественная логистическая регрессия. Построение логистической регрессионной модели осуществлялось методом пошагового включения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов по оценке значения коэффициента детерминации R^2 , показывающего долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной. Проверка значимости модели осуществлялась при помощи критерия χ^2 . При значении $p < 0,05$, гипотеза о незначимости модели отвергалась. Соответствие модели использованным данным характеризовали с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешева. При $p > 0,05$ принималась гипотеза о согласованности модели. Интерпретация параметров логистической регрессии производилась на основе величины $\exp(b)$: если коэффициент b является положительным, то $\exp(b)$ больше 1 и шансы наступления прогнозируемого события возрастают, отрицательное значение коэффициента b указывает на снижение шансов ($\exp(b) < 1$). Чувствительность и специфичность предикторов оценивалась при помощи ROC-анализа. Количественная интерпретация результатов проводилась по ROC-кривым с оценкой показателя AUC (Area under ROC curve — площадь под ROC-кривой).

Результаты

Для прогнозирования развития нарушений атрио-вентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости нами был использован метод “деревья решений”. В качестве целевой (зависимой) переменной рассматривались диагнозы, а в качестве предикторов пол, возраст, генотипы и аллели полиморфизмов исследуемых генов. Для уточнения классификации в дочерних узлах использовались фильтры для зависимой переменной и предикторов. Для устранения излиш-

ней детализации используется процедура отсечения ветвей — прунинг.

Первый шаг построения дерева решений по методу CHAID состоял из включения целевой переменной “диагноз” и предикторов “генотипов” (ген *TBX5*, сочетание генотипов, пол и возраст).

Модель “деревья решений” для прогнозирования идиопатических нарушений сердечной проводимости с учетом генотипов гена *TBX5* представлена на рисунке 1.

В результате можно говорить о наличии дополнительных рисков возникновения АВБ у женщин в возрасте до 25 лет. Генотип АА гена *TBX5* снижает риск развития АВБ в группе женщин. Процент корректно предсказанных значений по АВБ составил 20,4%.

На основании данных, полученных при анализе “деревьев решений” проведено математическое моделирование способом логистической регрессии.

Модель логистической регрессии может быть представлена математически в виде зависимости логарифма шанса наступления прогнозируемого события (логита) от линейной комбинации факторных переменных. Соответственно, вероятность прогнозируемого события может быть выражена через следующее уравнение:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n)}}$$

где, p — вероятность прогнозируемого события, e — математическая константа 2,72, b_0 — константа модели, b_1 — коэффициент при независимой переменной x_1 , показывающий изменение логарифмических шансов, вызванное единичным изменением переменной, n — порядковый номер предиктора, включенного в уравнение.

Проводилось построение моделей логистической регрессии с поочередным включением каждого предиктора.

Статистически значимая регрессионная модель была получена для БЛНПГ.

Зависимая переменная закодирована следующим образом: БЛНПГ(3) — 0, контроль (4) — 1.

Полученная модель логистической регрессии описана на втором шаге пошагового алгоритма включения факторов. Объединенные тесты для коэффициентов модели показывают ее статистическую значимость $p < 0,01$. Значение $-2\log$ правдоподобия показывает, что данный параметр изменился с 379,3 на первом шаге до 373,3 на втором шаге. R^2 Нэйджелкера (коэффициент детерминации модели) составил 34,3% дисперсии зависимой переменной, объясняемой факторами, включенными в модель.

В таблице классификации (табл. 1) представлены прогнозируемые значения зависимой переменной по уравнению регрессии и фактические наблюдаемые значения. Общая процентная доля корректно предсказанных значений составляет 75%.

Таблица 1

Классификация

Наблюдаемые			Предсказанные		
			Диагноз	Контроль	% правильных
Шаг 1	Диагноз	БЛНПГ	0	86	0,0
		Контроль	0	257	100,0
	Общая процентная доля				74,9
Шаг 2	Диагноз	БЛНПГ	8	78	9,3
		Контроль	7	250	97,3
	Общая процентная доля				75,2

Таблица 2

Сводные данные по регрессионной модели развития идиопатических БЛНПГ

		В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	ст. св.	Значения	Exp (В)	95% ДИ для EXP(В)	
								Нижняя	Верхняя
Шаг 1	Генотип гена <i>TBX5</i>			80,870	2	0,000			
	AA	1,289	0,172	55,978	1	0,000	3,628	2,588	5,085
	AG	0,988	0,198	24,893	1	0,000	2,686	1,822	3,959
Шаг 2	возраст	-0,016	0,007	5,804	1	0,016	0,984	0,971	0,997
	Генотип гена <i>TBX5</i>			32,639	2	0,000			
	AA	2,029	0,361	31,596	1	0,000	7,605	3,749	15,429
	AG	1,659	0,349	22,595	1	0,000	5,256	2,652	10,420

Значения коэффициентов модели представлены в таблице 2. Все коэффициенты значимы по критерию Вальда и оказывают влияние на зависимую переменную.

Таким образом, вероятность возникновения идиопатической БЛНПГ может быть представлена следующим уравнением:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \frac{1}{1 + e^{-(-0,016x_1 + 2,029x_2 + 1,659x_3)}}$$

где p — вероятность возникновения БЛНПГ, x_1 — Возраст ($b_1 = -0,016$), x_2 — генотип AA гена *TBX5* ($b_2 = 2,029$), x_3 — генотип AG гена *TBX5* ($b_3 = 1,659$).

Доля вероятности возникновения БЛНПГ, сложившаяся под влиянием указанных признаков — 34,3%.

Полученная модель с вероятностью 97,3% предсказывает отсутствие БЛНПГ. Развитие БЛНПГ было правильно предсказано в 9,3% наблюдений.

Данная модель может использоваться в качестве дополнительного средства при прогнозировании развития БЛНПГ. В частности, фактором риска развития БЛНПГ является увеличение возраста, наличие генотипов AA и AG является протективным фактором.

Обсуждение

В современной литературе представлены различные методы прогнозирования нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости,

основанные на математическом анализе определенных клинических параметров пациента. Так, например, Горбатовым Ю. Н. и др. (2002) разработан способ прогнозирования развития нарушений сердечной проводимости путем проведения эпикардиального электрофизиологического исследования и сравнения значений эффективных рефрактерных периодов [7]. Панфилов С. В. и др. (2002) для оценки электрических свойств различных отделов атрио-вентрикулярного соединения предложили использовать значение индекса рефрактерности, рассчитанного по результатам программированной предсердной и желудочковой электрокардиостимуляции [8]. Глуховский М. Л. и Провоторов В. М. (2009) также используют чреспищеводное электрофизиологическое исследование для прогнозирования атриовентрикулярной блокады [9]. Бодин О. Н. и др. (2014) запатентовали способ прогнозирования АВБ с использованием специально разработанной компьютерной системы с возможностью моделирования электрической активности сердца. В основе способа лежит анализ электрокардиосигнала и геометрических параметров сердца [10]. По мнению Гупало Е. М. и др. (2015), для прогнозирования НСП у больных без клинко-инструментальных признаков органического заболевания необходимо выявление аутоиммунных и воспалительных процессов в миокарде [11]. Следует отметить, что перечисленные методы оценки вероятности возник-

новения НСП сложно использовать в повседневной клинической практике, так как большинство из них требует наличия определенной аппаратуры, длительных математических расчетов и зачастую сопряжено с инвазивными вмешательствами. К недостаткам указанных способов также можно отнести отсутствие возможности влияния на процесс развития прогнозируемой патологии. В сравнении с указанными методами прогнозирования, генетическое тестирование пациента для выявления предрасположенности к заболеваниям имеет некоторые преимущества. Например, генетическое тестирование проводится однократно, так как генотип пациента стабилен и не требует переоценки генетических факторов риска в течение жизни, что снижает стоимость диагностики. Кроме того, при генетическом тестировании пациент подвергается только забору крови из периферической вены, а исследование образцов проводится централизованно в лабораториях, что повышает доступность применения метода в лечебных учреждениях и обеспечивает безопасность для пациента. Наконец, наиболее важным преимуществом исследования генетических предикторов является возможность управления развитием патологии

в будущем. В результате ряда работ уже были доказаны возможности управления процессами морфогенеза и регенерации миокарда воздействием на ген транскрипционного фактора *TBX5* [12-15].

Таким образом, исследование генотипов гена *TBX5* в будущем может использоваться не только для прогнозирования НСП, но и для воздействия на патогенетические механизмы развития заболевания.

Заключение

Генотипы гена *TBX5* могут использоваться в качестве независимой переменной для прогнозирования нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости. Генотип АА гена *TBX5* снижает риск развития АВБ. Фактором риска развития БЛНПГ является увеличение возраста, наличие генотипов АА и АГ является протективным фактором. Доля вероятности возникновения идиопатической БЛНПГ, прогнозируемая методом логистической регрессии, составила 34,3%.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Zang X, Zhang S, Xia Y, et al. SNP rs3825214 in *TBX5* is associated with lone atrial fibrillation in Chinese Han population. *PLoS. One*. 2013;8(5):e64966. doi:10.1371/journal.pone.0064966.
2. Hata Y, Kinoshita K, Mizumaki K, et al. Postmortem genetic analysis of sudden unexplained death syndrome under 50 years of age: A next-generation sequencing study. *Heart Rhythm*. 2016;13(7):1544-51. doi:10.1016/j.hrthm.2016.03.038.
3. Duijvenboden K van, Ruijter JM, Christoffels VM. Gene regulatory elements of the cardiac conduction system. *Brief. Funct. Genomics*. 2014;13(1):28-38. doi:10.1093/bfpg/elt031.
4. Pfeufer A, Noord C van, Marciante KD, et al. Genome-wide association study of PR interval. *Nat. Genet*. 2010;42(2):153-9. doi:10.1038/ng.517.
5. Evans DS, Avery CL, Nalls MA, et al. Fine-mapping, novel loci identification, and SNP association transferability in a genome-wide association study of QRS duration in African Americans. *Hum. Mol. Genet*. 2016;25(19):4350-68. doi:10.1093/hmg/ddw284.
6. Smith JG, Magnani JW, Palmer C, et al. Genome-wide association studies of the PR interval in African Americans. *PLoS. Genet*. 2011;7(2):e1001304. doi:10.1371/journal.pgen.1001304.
7. Panfilov SV, Gorbatush YuN, Stenin G. Effect of surgical correction of heart defects in the electrophysiological properties of the myocardium. *Bulletin of Arrhythmology*. 2002;25:111. (In Russ.) Панфилов С.В., Горбатов Ю.Н., Стенин В.Г. Влияние хирургической коррекции пороков сердца на электрофизиологические свойства миокарда. *Вестник аритмологии*. 2002;25:111.
8. Panfilov SV, Turov AN, Gorbatush JuN. Electrophysiological predictors of postoperative cardiac arrhythmias. *Bulletin of the Bakulev them. A.H. Bakuleva RAMS Cardiovascular diseases*. 2002;5:173. (In Russ.) Панфилов С.В., Туров А.Н., Горбатов Ю.Н. Электрофизиологические предикторы развития послеоперационных нарушений ритма сердца. *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания*. 2002;5:173.
9. Provotorov VM, Gluhovskij ML. A method of quantitative evaluation of atrioventricular conduction in patients with metabolic syndrome. *Systems analysis and management in biomedical systems*. 2009;8(3):728-9. (In Russ.) Провоторов В.М., Глуховский М.Л. Способ количественной оценки атриовентрикулярного проведения у пациентов с метаболическим синдромом. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2009;8(3):728-9.
10. Bodin ON. Predicting the emergence of AV-blockade by building a recovery model of the heart. *Fundamental and applied researches: challenges and results*. 2014;13:91-5. (In Russ.) Бодин О.Н. Прогнозирование возникновения АВ-блокад путем построения модели восстановления сердца. *Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты*. 2014;13:91-5.
11. Gupalo EM, Mironova NAh, Malkina TA, et al. The role of inflammation in the development of rhythm and conduction disorders. *Siberian medical journal*. 2015;30(1):16-21. (In Russ.) Гупало Е.М., Миронова Н.А., Малкина Т.А. и др. Роль воспаления в развитии нарушений ритма и проводимости. *Сибирский медицинский журнал*. 2015;30(1):16-21.
12. Wang Q, Song JW, Liu Y, Zhao XX. Involvement of Wnt pathway in ethanol-induced inhibition of mouse embryonic stem cell differentiation. *Alcohol*. 2017;58:13-18. doi:10.1016/j.alcohol.2016.11.006.
13. Jiang XY, Feng YL, Ye LT, et al. Inhibition of Gata4 and *TBX5* by Nicotine-Mediated DNA Methylation in Myocardial Differentiation. *Stem. Cell. Reports*. 2017;8(2):290-304. doi:10.1016/j.stemcr.2016.12.016.
14. Darwich R, Li W, Yamak A, et al. KLF13 is a genetic modifier of the Holt-Oram syndrome gene *TBX5*. *Hum. Mol. Genet*. 2017;26(5):942-54. doi:10.1093/hmg/ddx009.
15. Wang D, Zhai G, Ji Y, et al. MicroRNA 10a Targets T-box 5 to Inhibit the Development of Cardiac Hypertrophy. *Int. Heart. J*. 2017;58(1):100-6. doi:10.1536/ihj.16-020.

Исследование ассоциаций полиморфизмов генов *KCNN2* и *NOS1AP* с внезапной сердечной смертью

Орлов П. С.^{1,2,3}, Иваношук Д. Е.^{1,2,3}, Иванова А. А.¹, Малютин С. К.¹, Новосёлов В. П.⁴, Воевода М. И.^{1,2,3}, Максимов В. Н.^{1,2,3}

Цель. Изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов: *KCNN2* (rs13184658, rs10076582, rs338625) и *NOS1AP* (rs12567209, rs348624, rs3751284, rs12143842) с внезапной сердечной смертью (ВСС) и определение их блоков сцепления.

Материал и методы. Дизайн исследования построен по типу случай-контроль. Группа мужчин умерших ВСС (n=278) сформирована с использованием критериев Европейского общества кардиологов. Контрольная группа (n=274), сопоставимая по возрасту и полу была подобрана из банка ДНК международных исследовательских проектов MONICA и HAPIEE. Генотипирование проводилось с использованием ПЦР в реальном времени. Для оценки неравновесия групп сцепления между парами ОНП использовался коэффициент D'. Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. Относительный риск ВСС вычисляли как отношение шансов с использованием двустороннего точного критерия Фишера и критерия хи-квадрат по Пирсону. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Для изучаемых ОНП гена *NOS1AP* получены следующие статистически значимые различия по частотам генотипов: rs12567209 GG vs AA+AG ОШ=1,76 (ДИ 1,07-2,9) $p=0,026$, rs3751284 CC vs CC+TT ОШ=0,68 (ДИ 0,47-0,97) $p=0,037$, rs12143842 CC vs CT+TT ОШ=0,54 (ДИ 0,38-0,75) $p=0,0004$. При рассмотрении аллелей ОНП гена *NOS1AP* получены следующие статистически значимые различия: rs12567209 A vs G ОШ=0,58 (ДИ 0,36-0,93) $p=0,025$ и rs12143842 C vs T ОШ=0,6 (ДИ 0,46-0,79) $p=0,0004$. При дальнейшей обработке показано, что локусы rs12143842 и rs12567209 сцеплены между собой ($D' = 1$). При рассмотрении полученного блока сцепления между rs12143842 и rs12567209 получены следующие данные: TG vs CG+CA ОШ=1,64 (ДИ 1,25-2,16) $p=0,0004$.

Заключение. ОНП (rs13184658, rs10076582, rs33862) гена *KCNN2* и rs348624 гена *NOS1AP*, вероятно, не участвуют в формировании ВСС у лиц г. Новосибирска. rs12143842, rs12567209 и rs3751284 *NOS1AP* ассоциированы с ВСС. Дальнейшие исследования целесообразны в отношении rs12143842 и rs3751284 гена *NOS1AP*, так как rs12567209 сцеплен с rs12143842.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):59–63
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-59-63

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, *KCNN2*, *NOS1AP*, ОНП, rs13184658, rs10076582, rs338625, rs12567209, rs348624, rs3751284, rs12143842.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 17-29-06026, а также частично бюджетными проектами № 0324-2016-0002 и № 0324-2017-0048.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск; ²ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск; ³ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск; ⁴ГБУЗ Новосибирской области Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы, Новосибирск, Россия.

Орлов П. С. — н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-9371-2178, Иваношук Д. Е. — н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-0403-545X, Иванова А. А. — к.м.н., м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-9460-6294, Малютин С. К. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466, Новосёлов В. П. — д.м.н., профессор, начальник, ORCID: 0000-0002-6312-5543, Воевода М. И. — д.м.н., академик РАН, директор, ORCID: 0000-0001-9425-413X, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dinara2084@mail.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, *KCNN2* — potassium intermediate/small conductance calcium-activated channel, subfamily N, member 2, *NOS1AP* — nitric oxide synthase 1 (neuronal) adaptor protein.

Рукопись получена 03.09.2018

Рецензия получена 19.09.2018

Принята к публикации 26.09.2018

Association of polymorphisms *KCNN2* and *NOS1AP* with sudden cardiac death

Orlov P. S.^{1,2,3}, Ivanoshchuk D. E.^{1,2,3}, Ivanova A. A.¹, Malyutina S. K.¹, Novosyolov V. P.⁴, Voevoda M. I.^{1,2,3}, Maximov V. N.^{1,2,3}

Aim. Assessment of the associations of mononucleotide polymorphisms (MNP) of genes: *KCNN2* (rs13184658, rs10076582, rs338625) and *NOS1AP* (rs12567209, rs348624, rs3751284, rs12143842), with sudden cardiac death (SCD), and evaluation of the clutch units.

Material and methods. The study designed as a case-control. Group of males, died SCD (n=278) was formed according with the European Cardiology Society criteria. The controls (n=274), matched by age and gender, was collected from DNA of international research projects MONICA and HAPIEE. Genomic sequencing was done with real time PCR. For inequtation assessment of the clutch groups within the MNP pairs, the D' coefficient was in use. Comparison of the groups by the rates of genotypes and alleles was done with a contingency tables and Chi-square by Pearson. Relative SCD risk was calculated as an odds ratio with Fischer criteria and Chi-square. The differences were noted as significant with $p < 0,05$.

Results. For the assessed MNPs gene *NOS1AP* the following significant differences in genotypes frequencies were found: rs12567209 GG vs AA+AG OR=1,76 (CI 1,07-2,9) $p=0,026$, rs3751284 CC vs CC+TT OR=0,68 (CI 0,47-0,97) $p=0,037$, rs12143842

CC vs CT+TT OR=0,54 (CI 0,38-0,75) $p=0,0004$. For alleles of the gene *NOS1AP* the following significant differences were found: rs12567209 A vs G OR=0,58 (CI 0,36-0,93) $p=0,025$ and rs12143842 C vs T OR=0,6 (CI 0,46-0,79) $p=0,0004$. In further assessment it was shown that the loci rs12143842 and rs12567209 are clutched ($D' = 1$). In evaluation of the clutch block for rs12143842 and rs12567209 the following was found: TG vs CG+CA OR=1,64 (CI 1,25-2,16) $p=0,0004$.

Conclusion. MNPs (rs13184658, rs10076582, rs33862) of the gene *KCNN2* and rs348624 gene *NOS1AP*, probably, does not play role in SCD in Novosibirsk population. rs12143842, rs12567209 and rs3751284 *NOS1AP* are associated with SCD. Further studies needed to assess rs12143842 and rs3751284 of gene *NOS1AP*, as the rs12567209 is clutched with rs12143842.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):59–63

http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-59-63

Key words: sudden cardiac death, *KCNN2*, *NOS1AP*, MNP, rs13184658, rs10076582, rs338625, rs12567209, rs348624, rs3751284, rs12143842.

Funding. Supported by the grants of RFRF № 17-29-06026, and partially the state assignments № 0324-2016-0002 and № 0324-2017-0048.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹SRI of Therapy and Prevention Medicine — branch of the Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics of SD RAS, Novosibirsk; ²Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SD RAS, Novosibirsk; ³Novosibirskiy National Research State University, Novosibirsk; ⁴Novosibirsk Regional Clinical Bureau of Forensic Medicine, Novosibirsk, Russia.

Orlov P. S. ORCID: 0000-0001-9371-2178, Ivanoshchuk D. E. ORCID: 0000-0002-0403-545X, Ivanova A. A. ORCID: 0000-0002-9460-6294, Malyutina S. K. ORCID: 0000-0001-6539-0466, Novosyolov V. P. ORCID: 0000-0002-6312-5543, Voevoda M. I. ORCID: 0000-0001-9425-413X, Maximov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

Received: 03.09.2018 **Revision Received:** 19.09.2018 **Accepted:** 26.09.2018

Проблема внезапной сердечной смерти (ВСС) заключается во внезапности развития фатального исхода и сложности его предотвращения. Выделяют несколько факторов риска развития ВСС, основными из которых являются удлинение интервала QT на электрокардиограмме и отягощенный семейный анамнез. Последнее указывает на существенный вклад в развитие ВСС генетической компоненты [1]. Молекулярно-генетические исследования показали, что гены, ассоциированные с удлинением QT, также ассоциированы с развитием ВСС [2]. К таким генам относятся ген *KCNN2* (Potassium intermediate/small conductance calcium-activated channel, subfamily N, member 2) [3] и ген *NOS1AP* (Nitric oxide synthase 1 (neuronal) adaptor protein) [1].

Ген *KCNN2* локализован на длинном плече пятой хромосомы в позиции 5q22.3 и кодирует белок, состоящий из 579 аминокислотных оснований [4]. В полипептиде присутствуют 6 трансмембранных доменов, представленных альфа-спиральными трансмембранными доменами, а также интро-мембранный домен, представленный порообразующей субъединицей. Белковый продукт гена *KCNN2* является гетеро олигомером, состоящим из 4 канальных субъединиц, каждая из которых связывается с субъединицей кальмодулина. Экспрессия гена показана для большинства тканей, кроме гладкомышечной мускулатуры, сетчатки глаза и тимуса [4]. Белок гена *KCNN2* относится к кальций-активируемым калиевым каналам малой проводимости (SK), которые отвечают за гиперполяризационное последствие нейронов в центральной нервной системе [4]. Показано увеличение экспрессии этого белка при сердечной недостаточности, так как он играет важную роль в реполяризации желудочков [5]. Обнаружена связь некоторых однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *KCNN2* с желудочковой тахикардией [6], удлинением интервала QT [3] и развитием аневризм при синдроме Кавасаки [7]. Для rs13184658, rs10076582 гена *KCNN2* ОНП показана связь с желудочковой тахикардией [6].

Белок *NOS1AP* является цитозольным. Он связывает сигнальную молекулу pNOS и тем самым регулирует активацию нейрональной NO-синтазы [8]. В эксперименте на модельных животных показано, что нейрональная NO-синтаза изменяет сер-

дечную сократимость и играет роль в сердечной деполяризации [9]. Белковый продукт гена *NOS1AP* содержит 506 аминокислот и имеет молекулярную массу в 56.2 KDa. Из структурно значимых доменов в белке присутствуют coiled coil домен-регион взаимодействия с NOS1. Белок экспрессируется в большом количестве тканей, кроме костного мозга, гладкомышечной мускулатуры, сетчатки и тимуса [10]. Сам ген локализован на длинном плече 1 хромосомы (1q23.3). Ранее в литературе показана связь как интронных, так и экзонных ОНП гена *NOS1AP* с удлинением интервала QT [11], идиопатической вентрикулярной тахикардией [12] и ВСС [1, 9, 13]. Ассоциация rs12567209, rs348624, rs3751284, rs12143842 гена *NOS1AP* с ВСС обнаружена в различных этнических группах [1, 9, 13].

Таким образом, основываясь на данных литературы, нами были взяты в анализ следующие ОНП: rs13184658, rs10076582 гена *KCNN2* (rs338625 был взят в исследование для уточнения границ блока сцепления в нашей популяции, так как по литературным данным в китайской популяции находится в неравновесии по сцеплению с rs13184658 с частотой 95% [6]). И rs12567209, rs348624, rs3751284, rs12143842 гена *NOS1AP*.

Целью данного исследования является изучение ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов: *KCNN2* (rs13184658, rs10076582, rs338625) и *NOS1AP* (rs12567209, rs348624, rs3751284, rs12143842) с внезапной сердечной смертью, и определение характера неравновесия по сцеплению в изучаемых локусах.

Материал и методы

Дизайн исследования был построен по типу случай-контроль. Исследование одобрено Этическим комитетом НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. Группа ВСС (n=278, средний возраст 53,0±9,2 лет, мужчины) сформирована с использованием критериев Европейского общества кардиологов [14]. В группу ВСС включены лица, умершие вне лечебно-профилактических учреждений на территории Октябрьского района г. Новосибирска, после проведения судебно-медицинского исследования причинной смерти которых была признана сердечная патология. Основные патологоанатомические диагнозы

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей гена *KCNN2* по исследованным ОНП

ОНП	Генотипы/ Аллели	Контрольная группа		ВСС		ОШ (95% ДИ)	P
		n	%	n	%		
rs13184658	AA	34	12,4	24	8,7	0,67 (0,39-1,17)	0,167
	AG	121	44,2	119	43,1	0,96 (0,68-1,34)	0,863
	GG	119	43,4	133	48,2	1,21 (0,87-1,7)	0,267
	A	189	34,5	167	30,3	0,82 (0,64-1,06)	0,139
	G	359	65,5	385	69,7	1,21 (0,94-1,56)	0,139
rs10076582	CC	58	21,2	49	17,8	0,80 (0,52-1,22)	0,333
	CT	131	48	141	51,1	1,13 (0,81-1,58)	0,495
	TT	84	30,8	86	31,2	1,02 (0,71-1,46)	0,927
	C	247	45,2	239	43,3	0,92 (0,72-1,17)	0,544
	T	299	54,8	313	56,7	1,08 (0,85-1,37)	0,544
rs338625	AA	45	16,4	31	11,2	0,64 (0,39-1,04)	0,084
	AG	122	44,5	135	48,6	1,18 (0,84-1,64)	0,349
	GG	107	39,1	112	40,3	1,05 (0,75-1,48)	0,794
	A	212	38,7	197	35,4	0,87 (0,68-1,11)	0,289
	G	336	61,3	359	64,6	1,15 (0,9-1,47)	0,289

лиц, включенных в группу ВСС: острая коронарная недостаточность и острая недостаточность кровообращения, удовлетворяющие критериям ВСС Европейского общества кардиологов. Из группы были исключены лица, находящиеся в состоянии алкогольного и наркотического опьянения, которое могло спровоцировать развитие летального исхода. Также исключены лица с патологоанатомическими диагнозами гипертрофическая кардиомиопатия, острый инфаркт миокарда. Поскольку инфаркт миокарда не относится к ВСС по МКБ-10, а ВСС, развившаяся по причине кардиомиопатии, является отдельной этиологической группой ВСС. В ходе проведения аутопсии у умерших забиралась ткань миокарда массой 5-10 г, которая хранилась в дальнейшем при температуре -20° С до этапа выделения ДНК. Контрольная группа (n=274, средний возраст 52,9±9,1 лет, мужчины) подобрана по полу и возрасту из банка ДНК международных исследовательских проектов Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease (MONICA) и Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe (HAPIEE). В ходе проведения исследований у участников забиралась венозная кровь в пробирки с ЭДТА, которая хранилась в дальнейшем при температуре -20° С до этапа выделения ДНК. Выделение ДНК выполняли методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда и венозной крови.

Генотипирование групп ВСС и контроля по ОНП генов: *KCNN2* (rs13184658, rs10076582, rs338625) и *NOS1AP* (rs12567209, rs348624, rs3751284, rs12143842) проводилось с использованием ПЦР в реальном времени с детекцией по конечной точке с использованием наборов TaqMan (TermoFisher USA), и набором реактивов для проведения полимеразной цепной

реакции в реальном времени (Биолабмикс, Россия) на приборе StepOnePlus (TermoFisher USA) в соответствии с рекомендациями фирмы производителя.

Для расчета неравновесия групп сцепления (linkage disequilibrium) между парами полиморфных локусов с помощью коэффициента D' использовалась программа Haploview 4.2. [6]. Тест на соответствие частот генотипов равновесия Харди-Вайнберга проводили с использованием метода хи-квадрат. Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырехпольных таблиц применяли точный двусторонний критерий Фишера с поправкой Йейтса на непрерывность. Относительный риск ВСС вычисляли как отношение шансов (ОШ) с использованием двустороннего точного критерия Фишера и критерия хи-квадрат по Пирсону. Различия считались достоверными при уровне значимости p<0,05.

Дизайн исследования, генотипирование по выбранным ОНП проводился при поддержке гранта РФФИ № 17-29-06026. Хранение и содержание биобанка было частично поддержано бюджетными проектами № 0324-2016-0002 и № 0324-2017-0048.

Результаты

Распределение частот генотипов полиморфизмов гена *KCNN2* rs13184658, rs10076582, rs338625 и *NOS1AP* rs12567209, rs348624, rs3751284, rs12143842 в контрольной выборке соответствовало распределению Харди-Вайнберга.

Для всех изучаемых ОНП гена *KCNN2* (rs13184658, rs10076582, rs338625) нами не было найдено каких-либо статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей между группой ВСС и контроль-

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей гена *NOS1AP* по исследованным ОНП

ОНП	Генотипы/Аллели	Контрольная группа		ВСС		ОШ (95% ДИ)	P
		n	%	n	%		
rs12567209	AA	1	0,4	0	0	1 (0,99-1,01)	0,498
	AG	46	16,8	29	10,5	0,58 (0,34-0,96)	0,035
	GG	227	82,8	247	89,5	1,76 (1,07-2,9)	0,026
	A	48	8,6	29	5,3	0,58 (0,36-0,93)	0,025
	G	500	91,4	523	94,7	1,73 (1,08-2,79)	0,025
rs348624	CC	220	80,6	234	84,2	1,28 (0,83-1,99)	0,314
	CT	51	18,7	42	15,1	0,78 (0,50-1,21)	0,306
	TT	2	0,7	2	0,7	0,98 (0,14-7,02)	1
	C	491	89,9	510	91,7	1,24 (0,82-1,87)	0,347
	T	55	9,1	46	8,3	0,81 (0,53-1,21)	0,347
rs3751284	CC	102	37,2	79	28,4	0,68 (0,47-0,97)	0,037
	CT	133	48,5	157	56,4	1,38 (0,98-1,92)	0,073
	TT	39	14,2	42	15,1	1,07 (0,67-1,72)	0,81
	C	337	61,5	315	56,7	0,82 (0,64-1,04)	0,112
	T	211	38,5	241	43,3	1,22 (0,96-1,55)	0,112
rs12143842	CC	171	62,4	131	47,1	0,54 (0,38-0,75)	0,0004
	CT	91	33,2	123	44,2	1,60 (1,13-2,25)	0,009
	TT	12	4,4	24	8,6	2,06 (1,01-4,21)	0,057
	C	433	79	385	69,2	0,60 (0,46-0,79)	0,0004
	T	115	21	171	30,8	1,67 (1,27-2,2)	0,0004

Таблица 3

Частоты гаплотипов генов *KCNN2* и *NOS1AP* по исследованным ОНП

Ген/ОНП/Аллель		Контрольная группа		ВСС		ОШ (95% ДИ)	P
		n	%	n	%		
<i>KCNN2</i>							
rs13184658	rs338625						
G	G	303	55,5	322	58,5	1,13 (0,89-1,44)	0,329
G	A	54	9,9	62	11,3	1,16 (0,79-1,7)	0,492
A	G	32	5,8	33	6	1,03 (0,62-1,69)	1
A	A	157	28,8	133	24,2	0,79 (0,60-1,03)	0,087
<i>NOS1AP</i>							
rs1214384	rs12567209						
C	G	384	70,3	356	64,5	0,77 (0,60-0,99)	0,04
C	A	48	8,8	29	5,2	0,58 (0,36-0,93)	0,025
T	G	114	20,9	167	30,3	1,64 (1,25-2,16)	0,0004

ной группой (табл. 1). При обработке полученных данных в программе Haploview 4.2 обнаружено, что локусы rs13184658 и rs338625 сцеплены между собой ($D' = 0,71$). Также для изученных гаплотипов нами не были получены какие-либо статистически достоверные ассоциации.

Для изучаемых ОНП гена *NOS1AP* были получены следующие статистически значимые различия по частотам генотипов: rs12567209 AG vs AA+GG ОШ = 0,58 (ДИ (доверительный интервал) 0,34-0,96) $p=0,035$ и GG vs AA+AG ОШ = 1,76 (ДИ 1,07-2,9) $p=0,026$, rs3751284 CC vs CC+TT ОШ = 0,68 (ДИ 0,47-0,97) $p=0,037$, rs12143842 CC vs CT+TT ОШ = 0,54 (ДИ

0,38-0,75) $p=0,0004$, CT vs CC+TT ОШ = 1,6 (ДИ 1,13-2,25) $p=0,009$. Для rs348624 нами не было показано каких-либо статистически значимых различий по частотам генотипов между группой ВСС и контрольной группой. При рассмотрении аллелей ОНП гена *NOS1AP* были получены следующие статистически значимые различия: rs12567209 A vs G ОШ = 0,58 (ДИ 0,36-0,93) $p=0,025$ и rs12143842 C vs T ОШ = 0,6 (ДИ 0,46-0,79) $p=0,0004$. Для rs348624 и rs3751284 нами не было показано каких-либо статистически значимых различий по частотам аллелей между группой ВСС и контрольной группой (табл. 2). При обработке полученных данных в программе Haploview 4.2

было показано, что локусы rs12143842 и rs12567209 сцеплены между собой ($D' = 1$). При рассмотрении полученного блока сцепления между rs12143842 и rs12567209 были получены следующие данные: CG vs TG+CA ОШ = 0,77 (ДИ 0,6-0,99) $p = 0,04$, TG vs CG+CA ОШ = 1,64 (ДИ 1,25-2,16) $p = 0,0004$ и CA vs CG+TG ОШ = 0,58 (ДИ 0,36-0,93) $p = 0,025$ (табл. 3).

Обсуждение

При изучении связи rs13184658, rs10076582, rs338625 гена *KCNN2* с вентрикулярной тахикардией в популяции Хан Китая были получены статистически значимые различия между больными и контролем, на основе чего было высказано предположение о вовлечении этих ОНП в развитие ВСС [6], однако в нашем исследовании эти ассоциации не подтвердились. Вероятнее всего это обусловлено отличиями в блоках сцепления у европеоидов ($D' = 0,71$) и монголоидов ($D' = 0,95$) для исследованных ОНП [6]. Возможно, в зависимости от расовой принадлежности и дополнительных внешних факторов в формировании патологии существенны различные сочетания ОНП гена *KCNN2*. Таким образом, rs13184658, rs10076582, rs338625 маловероятно являются участниками формирования ВСС в нашей популяции, но, возможно, другие высокочастотные ОНП гена *KCNN2* могут быть перспективными для исследования и вносить вклад в развитие изучаемой патологии.

Для всех исследованных ОНП гена *NOS1AP*, кроме rs348624, нами была показана ассоциация с возникновением ВСС. Ранее вовлеченность этого ОНП в развитие ВСС и шизофрении показана в популяции Китая [2, 15]. В соответствии с полученными нами данными и результатами исследований в других популяциях, мы предполагаем, что вероятнее всего, rs348624 не участвует в формировании ВСС в популяции г. Новосибирска.

Ассоциация rs12567209, rs12143842 и rs3751284 с развитием внезапной смерти и удлинённым интервалом QT была выявлена ранее в Китае [2, 11-13]. В нашем исследовании показана корреляция этих ОНП с риском возникновения ВСС. При гаплотипическом анализе выявлено 95% сцепление между rs12567209 и rs12143842, но не с rs3751284. Однако, анализ обоих ОНП нецелесообразен для оценки рисков возникновения ВСС, т.к. при оценке гаплотипов вариант rs12567209 не увеличивает ни показатели относительного риска, ни статистической достоверности относительно одиночного rs12143842. Кроме того, стоит заметить, что статистическая достоверность и показатели относительного риска убывают в ряду rs12143842, rs12567209, rs3751284, rs348624. Таким образом, перспективными прогностическими маркерами для ВСС, на наш взгляд, являются rs12143842 и rs3751284 гена *NOS1AP*.

Заключение

Полиморфизмы rs13184658, rs10076582, rs338625 гена *KCNN2* и rs348624 гена *NOS1AP*, вероятно, не участвуют в развитии ВСС у лиц г. Новосибирска. rs12143842, rs12567209 и rs3751284 гена *NOS1AP* ассоциированы с возникновением ВСС. Перспективными прогностическими маркерами для оценки индивидуального риска возникновения ВСС являются rs12143842 и rs3751284 гена *NOS1AP*.

Финансирование. Работа поддержана грантом РФФИ № 17-29-06026, а также частично бюджетными проектами № 0324-2016-0002 и № 0324-2017-0048.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Crotti L, Monti MC, Insolia R, et al. NOS1AP is a genetic modifier of the long-QT syndrome. *Circulation*. 2009;27;120(17):1657-63. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.879643.
- Huang L, Yu Y, Chen Y, et al. Association of common variants in NOS1AP gene with sudden unexplained nocturnal death syndrome in the southern Chinese Han population. *Int J Legal Med*. 2014;128(6):933-8. doi:10.1007/s00414-014-0973-5.
- Ko JS, Guo S, Hassel J, et al. Ondansetron Blocks Wildtype and p.F503L Variant Small Conductance Calcium Activated Potassium Channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018. doi:10.1152/ajpheart.00479.2017.
- Adelman JP, Maylie J, Sah P. Small-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels: form and function. *Annu Rev Physiol*. 2012; 74:245-69. doi:10.1146/annurev-physiol-020911-153336.
- Yu CC, Corr C, Shen C, et al. Small conductance calcium-activated potassium current is important in transmural repolarization of failing human ventricles. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015; 8:667-76. doi:10.1161/CIRCEP.114.002296.
- Yu CC, Chia-Ti T, Chen PL, et al. KCNN2 polymorphisms and cardiac tachyarrhythmias. *Medicine*. 2016;95:e4312. doi:10.1097/MD.0000000000004312.
- Kim JJ, Park YM, Yoon D, et al. Identification of KCNN2 as a susceptibility locus for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease using genome-wide association analysis. *J Hum Genet*. 2013; 58:521-5. doi:10.1038/jhg.2013.43.
- Huang Y, Lian J, Huang RS, et al. Positive association between rs10918859 of the NOS1AP gene and coronary heart disease in male Han Chinese. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2013;1(17):25-9. doi:10.1089/gtmb.2012.0254.
- Kao W, Arking D, Post W, et al. Genetic variations in nitric oxide synthase 1 adaptor protein are associated with sudden cardiac death in US white community-based populations. *Circulation*. 2009;119(7):940-51. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791723.
- Li LL, Melero-Fernandez de Mera RM, Chen J, et al. Unexpected heterodivalent recruitment of NOS1AP to nNOS reveals multiple sites for pharmacological intervention in neuronal disease models. *J. Neurosci*. 2015;35:7349-64. doi:10.1523/JNEUROSCI.0037-15.2015.
- Shah SA, Herrington DM, Howard TD, et al. Associations between NOS1AP single nucleotide polymorphisms (SNPs) and QT interval duration in four racial/ethnic groups in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013 Jan;18(1):29-40. doi:10.1111/anec.12028.
- Zhang R, Chen F, Yu H, et al. The genetic variation rs12143842 in NOS1AP increases idiopathic ventricular tachycardia risk in Chinese Han populations. *Sci Rep*. 2017;21(7):8356. doi:10.1038/s41598-017-08548-z.
- Huang J, Wang X, Hao B, et al. Genetic variants in KCNE1, KCNQ1, and NOS1AP in sudden unexplained death during daily activities in Chinese Han population. *J Forensic Sci*. 2015;60(2):351-6. doi:10.1111/1556-4029.12687.
- Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Giornale Italiano di Cardiologia*. 2016;17(2):108-70. doi:10.1714/2174.23496.
- Fang C, Tang W, Tang RQ, et al. Family-based association studies of CAPON and schizophrenia in the Chinese Han population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;132(5):1210-3. doi:10.1016/j.pnpbp.2008.03.007.

Однонуклеотидные варианты rs6582147, rs10010305, rs2136810, rs17797829 как новые молекулярно-генетические маркеры внезапной сердечной смерти

Иванова А.А.¹, Максимов В.Н.^{1,2}, Моисеева Д.И.², Малютин С.К.^{1,2}, Новоселов В.П.³, Воевода М.И.¹

Цель. Подтверждение ассоциации с внезапной сердечной смертью (ВСС) однонуклеотидных полиморфизмов rs6582147, rs10010305, rs2136810, rs17797829, выявленных как наиболее вероятные кандидатные маркеры в собственном полногеномном ассоциативном исследовании.

Материал и методы. Группа ВСС (n=360, средний возраст 53,0±9,2 лет, мужчины — 76,9%, женщины — 23,1%) сформирована с использованием критериев ВСС Европейского общества кардиологов. Контрольная группа (n=402, средний возраст 52,9±9,1 лет, мужчины — 69,7%, женщины — 30,3%) подобрана по полу и возрасту из банка ДНК международных исследований MONICA, HAPIEE. ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Результаты. Генотип GT rs6582147 ассоциирован с протективным эффектом в отношении ВСС (ОШ =0,671, 95% ДИ 0,496-0,909, p=0,011), а генотип GG — с повышенным риском ВСС (ОШ =1,598, 95% ДИ 1,195-2,135, p=0,002), с наибольшим развитием эффекта в группе мужчин старше 50 лет (p<0,05). Генотип СТ полиморфизма rs10010305 ассоциирован с ВСС в группе мужчин (ОШ =1,773, 95% ДИ 1,085-2,897, p=0,027), в группе мужчин старше 50 лет (p<0,05) и в группе лиц старше 50 лет без разделения по полу (ОШ =1,719, 95% ДИ 1,038-2,847, p=0,041). Генотип GG rs2136810 ассоциирован с повышенным риском ВСС (ОШ =1,372, 95% ДИ 1,005-1,871, p=0,049), в группе лиц старше 50 лет генотип GA rs2136810 ассоциирован с протективным эффектом в отношении ВСС (ОШ =0,642, 95% ДИ 0,422-0,976, p=0,045). В группе женщин генотип GG rs17797829 является протективным в отношении ВСС (ОШ =0,392, 95% ДИ 0,203-0,760, p=0,007), в группе женщин старше 50 лет кроме генотипа GG с ВСС ассоциирован генотип AA этого же полиморфизма (ОШ =2,739, 95% ДИ 2,176-3,448, p=0,020).

Заключение. Однонуклеотидные полиморфизмы rs6582147, rs10010305, rs2136810, rs17797829, выявленные в собственном полногеномном ассоциативном исследовании, подтвердили ассоциацию с ВСС по результатам реплицирующего исследования.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):64–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-64-69>

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, GWAS, rs6582147, rs10010305, rs2136810, rs17797829.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке стипендии Президента Российской Федерации для молодых ученых и аспирантов, осуществ-

ляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики (СП-625.2018.4).

Конфликт интересов: не заявлен.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность академику РАН Юрию Петровичу Никитину за предоставленную возможность сформировать контрольную группу на материале когорт HAPIEE и MONICA.

¹НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск; ²ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ³Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы, Новосибирск, Россия.

Иванова А.А.* — к.м.н., м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-9460-6294, Максимов В.Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, профессор кафедры медицинской генетики и биологии медико-профилактического факультета, ORCID: 0000-0002-7165-4496, Моисеева Д.И. — ординатор, ORCID: 0000-0002-9814-2159, Малютин С.К. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466, Новоселов В.П. — д.м.н., профессор, начальник, ORCID: 0000-0002-6312-5543, Воевода М.И. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0001-9425-413X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

ivanova_a_a@mail.ru

HAPIEE — Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe, MONICA — Multinational MONitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

Рукопись получена 10.07.2018

Рецензия получена 05.09.2018

Принята к публикации 12.09.2018

Single nucleotide variants rs6582147, rs10010305, rs2136810, rs17797829 as new molecular genetic markers of sudden cardiac death

Ivanova A.A.¹, Maksimov V.N.^{1,2}, Moiseeva D.I.², Malyutina S.K.^{1,2}, Novoselov V.P.³, Voevoda M.I.¹

Aim. To confirm association between sudden cardiac death (SCD) and single nucleotide polymorphisms rs6582147, rs10010305, rs2136810, rs17797829, identified as the most likely candidate markers.

Material and methods. The SCD group (n=360, mean age 53,0±9,2 years, men — 76,9%, women — 23,1%) was formed using the SCD criteria of the European Society of Cardiology. The control group (n=402, mean age 52,9±9,1 years, men — 69,7%, women — 30,3%) was selected by gender and age from the DNA bank of international studies MONICA, HAPIEE. DNA is separated by phenol-chloroform extraction. Genotyping was performed by polymerase chain reaction followed by analysis of restriction fragment length polymorphism.

Results. The GT rs6582147 genotype is associated with a protective effect on SCD (OR=0,671, 95% CI 0,496-0,909, p=0,011), and the GG genotype with an increased

risk of SCD (OR=1,598, 95% CI 1,195-2,135, p=0,002). The greatest effect was in the group of men over 50 years old (p<0,05). The CT rs10010305 genotype is associated with SCD in the group of men (OR=1,773, 95% CI 1,085-2,897, p=0,027), in the group of men over 50 years old (p<0,05) and in the group of people over 50 years old without separation according to sex (OR=1,719, 95% CI 1,038-2,847, p=0,041). The GG rs2136810 genotype is associated with an increased risk of SCD (OR=1,372, 95% CI 1,005-1,871, p=0,049); in the group of people over 50, the GA rs2136810 genotype is associated with a protective effect against SCD (OR=0,642, 95% CI 0,422-0,976, p=0,045). In the group of women, the GG rs17797829 genotype is protective for SCD (OR=0,392, 95% CI 0,203-0,760, p=0,007), in the group of women over 50, except for the GG genotype, the AA genotype of the same polymorphism is associated (OR=2,739, 95% CI 2,176-3,448, p=0,020).

Conclusion. According to the results of study, single nucleotide polymorphisms rs6582147, rs10010305, rs2136810, rs17797829 confirmed the association with SCD.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):64–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-64-69>

Key words: sudden cardiac death, GWAS, rs6582147, rs10010305, rs2136810, rs17797829.

Funding. The study was carried out with the support of a scholarship of RF President for young scientists and postgraduates realizing advanced research and development works in priority areas for the modernization of the Russian economy (SP-625.2018.4).

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Acknowledgments. The authors express their deep gratitude to RAS academician Yuri P. Nikitin for the opportunity to form a control group based on the material of the HAPIEE and MONICA cohorts.

¹SRI of Therapy and Prevention Medicine — branch of FSBSI Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SD RAS, Novosibirsk; ²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ³Novosibirsk Oblast Clinical Bureau of Forensic Expertise, Novosibirsk, Russia.

Ivanova A.A. ORCID: 0000-0002-9460-6294, Maksimov V.N. ORCID: 0000-0002-7165-4496, Moiseeva D.I. ORCID: 0000-0002-9814-2159, Malyutina S.K. ORCID: 0000-0001-6539-0466, Novoselov V.P. ORCID: 0000-0002-6312-5543, Voevoda M.I. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

Received: 10.07.2018 **Revision Received:** 05.09.2018 **Accepted:** 12.09.2018

Согласно критериям Европейского общества кардиологов, внезапная сердечная смерть (ВСС) определяется, как нетравматический, неожиданный летальный исход, наступивший в течение 1 часа со времени манифестации симптомов у вероятно здорового индивида. При отсутствии свидетелей временной интервал увеличивается до 24 часов, с момента, когда умершего видели последний раз живым и в стабильном состоянии. Причиной ВСС может быть врожденное или приобретенное потенциально фатальное заболевание сердца, известное при жизни умершего; сердечная или сосудистая аномалия, выявленная в ходе аутопсии, и, вероятно, приведшая к летальному исходу. В случае если причина внезапной смерти не установлена после проведения качественного судебно-медицинского исследования, наиболее вероятной причиной ВСС считают аритмию [1]. Частота ВСС в США достигает уровня 250–300 тыс. смертей в год, средняя ежегодная частота ВСС в индустриально развитых странах рассчитана как 50–100 на 100 тыс. человек. Таким образом, эпидемиологические данные делают ВСС крупной проблемой современного здравоохранения [2]. Кроме того, проблема ВСС имеет и социальный аспект, поскольку среди молодых людей частота ВСС составляет 1,3–8,5 случаев на 100 тыс. молодых людей [3]. Причинами ВСС в возрасте до 35 лет являются миокардиты, заболевания клапанов сердца, врожденные аномалии коронарных артерий, кардиомиопатии, наследственные каналопатии [2, 4]. До 30% ВСС у молодых наступают из-за наследственных аритмий (синдром удлиненного, укороченного интервала QT, синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия). В старшем возрасте на первый план выходит ишемическая болезнь сердца. Выживаемость лиц с ВСС по-прежнему остается невысокой, даже при нахождении в лечебно-профилактическом учреждении [2].

С целью модернизации системы диагностики и профилактики ВСС активно изучаются молекулярно-генетические маркеры данной нозологии.

Современные исследования проводятся высокотехнологичными новейшими методами молекулярно-генетического анализа, что позволяет получить большее количество новой информации в кратчайшие сроки. Однако полученные такими методами результаты сопряжены с необходимостью обязательной дальнейшей проверки с целью подтверждения полученных ассоциаций и связей.

По результатам собственного полногеномного ассоциативного исследования ВСС был получен перечень вероятных кандидатных полиморфизмов ВСС. Исследование проведено в центре “Биоинженерия” РАН на платформе Illumina Omni1S-8v1H12, содержащей 1,2 млн маркеров с использованием пулированной ДНК 200 мужчин умерших ВСС и пулированной ДНК 200 мужчин — участников проекта Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe (HAPIEE) по схеме “случай–контроль” [5]. Полученные в ходе полногеномных ассоциативных исследований результаты требуют обязательной валидации в исследованиях дизайна “случай–контроль” с использованием рутинных методов молекулярно-генетического анализа для исключения ложноположительного включения в перечень кандидатных маркеров нозологии. Целью данного исследования является подтверждение ассоциации с ВСС однонуклеотидных полиморфизмов rs6582147, rs10010305, rs2136810, rs17797829, включенных в перечень наиболее вероятных кандидатных маркеров ВСС по результатам собственного полногеномного ассоциативного исследования.

Материал и методы

Дизайн исследования построен по принципу “случай–контроль”.

Группа ВСС (n=360, средний возраст 53,0±9,2 лет, мужчины — 76,9%, женщины — 23,1%) сформирована с использованием критериев Европейского общества кардиологов [1]. В группу ВСС включены лица, умершие вне лечебно-профилактических учреждений на территории Октябрьского района г. Новосибирска, после проведения судебно-медицинского

исследования причиной смерти которых была признана сердечная патология. Основные патологоанатомические диагнозы лиц включенных в группу ВСС: острая коронарная недостаточность и острая недостаточность кровообращения, которые удовлетворяют критериям ВСС Европейского общества кардиологов. Из группы исключены лица, находящиеся в состоянии алкогольного и наркотического опьянения, которое могло спровоцировать развитие летального исхода. Также исключены лица с патологоанатомическими диагнозами гипертрофическая кардиомиопатия, острый инфаркт миокарда. Поскольку инфаркт миокарда не относится к ВСС по МКБ-10, а ВСС, развившаяся по причине кардиомиопатии, является отдельной этиологической группой ВСС со своими кандидатными маркерами. В ходе проведения аутопсии у умерших забирались ткань миокарда массой 5-10 г, которая хранилась в дальнейшем при температуре -20° С до этапа выделения ДНК.

Контрольная группа (n=402, средний возраст 52,9±9,1 лет, мужчины — 69,7%, женщины — 30,3%) подобрана по полу и возрасту из банка ДНК международных исследовательских проектов Multinational MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease (MONICA) и Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe (HAPIEE). В ходе проведения исследований у участников забиралась венозная кровь в пробирки с ЭДТА, которая хранилась в дальнейшем при температуре -20° С до этапа выделения ДНК.

Выделение ДНК выполняли методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда и венозной крови [6].

Генотипирование по исследуемым однонуклеотидным полиморфизмам выполняли методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 5% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием (EtBr).

Для генотипирования по rs6582147 использовали праймеры: 5'-ATCCTAATAACCTTGAATC-3'(F) и 5'-TGGCCTGAATTCTTATAAA-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-НСI (pH 9,0) 75 мМ, (NH₄)₂SO₄ 20 мМ, Tween-20 0,01%, 3,0 мМ MgCl₂, по 0,8 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности Taq-ДНК-полимеразы ("СибЭнзим", Новосибирск). Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 33 цикла, включающих денатурацию 95° С 30 сек, отжиг праймеров 46° С 30 сек и элонгацию 72° С 30 сек. Рестрикцию проводили с 10 единицами активности рестриктазы TaqI ("СибЭнзим", Новосибирск). Размер продукта амплификации 97 п.н. После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 97 п.н., при GG генотипе — продукты

78 п.н. и 19 п.н., при гетерозиготном генотипе TG все перечисленные продукты: 97 п.н., 78 п.н., 19 п.н.

Для генотипирования по rs10010305 использовали праймеры: 5'- АТТГТГТГТААТГТАГАГТА-3'(F) и 5'-АТТССАТСААСАГА-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: 10 мкл 2,5 кратной смеси для ПЦР-РВ №М-428 (ЗАО "Синтол"), 3,0 мМ MgCl₂, по 0,8 мМ каждого праймера. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 35 цикла, включающих денатурацию 95° С 30 сек, отжиг праймеров 58° С 30 сек и элонгацию 72° С 30 сек. Рестрикцию проводили с 10 единицами активности рестриктазы RsaI ("СибЭнзим", Новосибирск). Размер продукта амплификации 93 п.н. После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 93 п.н., при CC генотипе — продукты 74 п.н. и 19 п.н., при гетерозиготном генотипе ТС все перечисленные продукты: 93 п.н., 74 п.н., 19 п.н.

Для генотипирования по rs2136810 использовали праймеры: 5'- CACAAGTTTCCTTAAAATCG-3'(F) и 5'-СТТТСТТСТТСТТСТТСТ-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: 10 мкл БиоМастер HS-Taq ПЦР-Color (2×) (ООО БИОЛАБМИКС, Новосибирск), 1,0 мМ MgCl₂, по 0,6 мМ каждого праймера. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 35 цикла, включающих денатурацию 95° С 30 сек, отжиг праймеров 50° С 30 сек и элонгацию 72° С 20 сек. Рестрикцию проводили с 10 единицами активности рестриктазы TaqI ("СибЭнзим", Новосибирск). Размер продукта амплификации 96 п.н. После проведения рестрикции при генотипе GG детектировался продукт 96 п.н., при AA генотипе — продукты 78 п.н. и 18 п.н., при гетерозиготном генотипе AG все перечисленные продукты: 96 п.н., 78 п.н., 18 п.н.

Для генотипирования по rs17797829 использовали праймеры: 5'- CCCGCTTCAGAGGGAGTGTAAC-3'(F) и 5'-TGGGAGGCCCAAGCTCTGAAT-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-НСI (pH 9,0) 75 мМ, (NH₄)₂SO₄ 20 мМ, Tween-20 0,01%, 3,5 мМ MgCl₂, по 0,8 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности Taq-ДНК-полимеразы ("СибЭнзим", Новосибирск). Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 33 цикла, включающих денатурацию 95° С 30 сек, отжиг праймеров 48° С 30 сек и элонгацию 72° С 30 сек. Рестрикцию проводили с 10 единицами активности рестриктазы HinfI ("СибЭнзим", Новосибирск). Размер продукта амплификации 135 п.н. После проведения рестрикции при генотипе AA детектировался продукт 135 п.н., при GG генотипе — продукты 117 п.н. и 18 п.н., при гетерозиготном генотипе GA все перечисленные продукты: 135 п.н., 117 п.н., 18 п.н.

Полученные результаты статистически обработаны с помощью пакета программ SPSS 16.0, опреде-

Таблица 1

Частоты генотипов rs6582147, rs2136810, rs10010305, rs17797829 в группе ВСС и контрольной группе

	Генотип	Группа ВСС		Контрольная группа	
		n	%	n	%
rs6582147	ТТ	29	8,2	43	10,7
	GT*	106	29,9	156	38,8
	GG*	220	62,0	203	50,5
rs2136810	GG*	255	70,8	239	63,9
	GA	90	25,0	118	31,6
	AA	15	4,2	17	4,5
rs10010305	ТТ	1	0,3	6	1,5
	CT*	68	19,1	56	14,4
	CC	287	80,6	326	84,0
rs17797829	AA	12	3,4	11	2,8
	GA	87	24,9	79	20,2
	GG	251	71,7	302	77,0

Примечание: n — число индивидов, * — указывает на статистически значимые различия.

лены частоты генотипов, изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов в группе ВСС и контрольной группе, в контрольной группе с использованием критерия хи-квадрат оценено соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга. Сравнение групп по частотам генотипов выполнено с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырёхпольных таблиц применен точный двусторонний критерий Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. Относительный риск ВСС по конкретному аллелю или генотипу вычислен как отношение шансов (ОШ) с использованием точного двухстороннего критерия Фишера и критерия хи-квадрат по Пирсону. В качестве уровня значимости использовали $p < 0,05$.

С целью оценки вклада однонуклеотидных полиморфизмов в развитие ВСС в контрольной группе изучена ассоциация с выбранными полиморфизмами ряда антропометрических (систолическое, диастолическое, пульсовое артериальное давление, частота сердечных сокращений, индекс массы тела, окружность талии) и биохимических параметров (концентрация липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, общего холестерина, глюкозы). В группе ВСС проверена ассоциация полиморфизмов с данными морфологического исследования (масса сердца, толщина межжелудочковой перегородки, левого и правого желудочка). Нормальность распределения параметров проверена с помощью теста Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении дальнейшие расчеты проведены с использованием теста ANOVA, при отклонении от нормального распределения использован тест Крускала-Уоллиса. В качестве уровня значимости также использовали $p < 0,05$.

Таблица 2

Толщина межжелудочковой перегородки в группе ВСС в зависимости от генотипа rs6582147

Генотип	Толщина межжелудочковой перегородки Ме (Q25-Q75), см
GT	1,5 (1,2-1,875)
TT + GG	1,25 (1,1-1,475)

Примечание: Ме — медиана, Q25 — 25-й процентиль, Q75 — 75-й процентиль.

Таблица 3

Индекс массы тела в контрольной группе в зависимости от генотипа rs2136810

Генотип	Индекс массы тела, Ме (Q25-Q75), кг/м ²
AA	30,02 (28,26-32,40)
GG+GA	26,42 (23,74-29,91)

Примечание: Ме — медиана, Q25 — 25-й процентиль, Q75 — 75-й процентиль.

До начала исследований участниками проектов (MONICA, HAPIEE) были подписаны информированные согласия, в том числе, на молекулярно-генетическое исследование. Исследование выполнено с разрешения Локального Этического Комитета.

Результаты

В контрольной группе эмпирическое распределение частот генотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs6582147 и rs2136810 соответствуют ожидаемому согласно равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 2,43$; 0,25, соответственно, $p > 0,05$). Критерий хи-квадрат для однонуклеотидных полиморфизмов rs10010305, rs17797829 выходит за границы уровня статистической значимости ($\chi^2 = 3,68$; 4,09, соответственно, $p < 0,05$).

По частотам генотипов однонуклеотидного полиморфизма rs6582147 обнаружены статистически значимые различия между группой ВСС и контрольной группой (табл. 1). Доля носителей генотипа GT однонуклеотидного полиморфизма rs6582147 значимо меньше в группе ВСС по сравнению с контрольной группой (ОШ = 0,671, 95% ДИ 0,496-0,909, $p = 0,011$), а доля носителей генотипа GG полиморфизма значимо больше в группе ВСС по сравнению с контрольной группой (ОШ = 1,598, 95% ДИ 1,195-2,135, $p = 0,002$). Статистическая значимость полученных результатов сохраняется в старшей возрастной группе (старше 50 лет) (GT vs GG+TT: ОШ = 0,598, 95% ДИ 0,405-0,883, $p = 0,011$; GG vs GT+TT: ОШ = 1,732, 95% ДИ 1,193-2,513, $p = 0,005$), группе мужчин (GT vs GG+TT: ОШ = 0,632, 95% ДИ 0,439-0,909, $p = 0,013$; GG vs GT+TT: ОШ = 1,918, 95% ДИ 1,289-2,565, $p = 0,001$), группе мужчин старше 50 лет (GT vs GG+TT: ОШ = 0,550, 95% ДИ 0,344-0,880, $p = 0,014$;

GG vs GT+TT: ОШ =1,925, 95% ДИ 1,231-3,008, $p=0,005$).

Кроме того, в группе ВСС найдена ассоциация полиморфизма rs6582147 с толщиной межжелудочковой перегородки ($p=0,013$) (табл. 2). У носителей генотипа GT толщина межжелудочковой перегородки больше, чем у носителей генотипа TT и GG ($p=0,004$).

Частота генотипа GG однонуклеотидного полиморфизма rs2136810 выше в группе ВСС по сравнению с контрольной группой (ОШ =1,372, 95% ДИ 1,005-1,871, $p=0,049$) (табл. 1), у лиц старше 50 лет частота генотипа GA в группе ВСС значимо ниже, чем в контрольной группе (ОШ =0,642, 95% ДИ 0,422-0,976, $p=0,045$).

У носителей генотипа AA полиморфизма rs2136810 в группе контроля индекс массы тела больше, чем у носителей генотипа GG и GA ($p=0,011$) (табл. 3).

Носители генотипа CT однонуклеотидного полиморфизма rs10010305 статистически чаще встречаются в группе ВСС по сравнению с контрольной группой (ОШ =1,773, 95% ДИ 1,085-2,897, $p=0,027$) (табл. 1). Данная закономерность также значима в группе лиц старшего возраста (ОШ =1,719, 95% ДИ 1,038-2,847, $p=0,041$) и в группе мужчин старше 50 лет (ОШ =2,169, 95% ДИ 1,114-4,224, $p=0,023$).

В группе женщин вероятность встретить носительниц генотипа GG однонуклеотидного полиморфизма rs17797829 меньше в группе ВСС по сравнению с контрольной группой (ОШ =0,392, 95% ДИ 0,203-0,760, $p=0,007$). В группе женщин старше 50 лет кроме статистической значимости по частотам генотипа GG зафиксировано статистически значимое различие по частотам генотипа AA (ОШ =2,739, 95% ДИ 2,176-3,448, $p=0,020$).

В группе ВСС отмечено статистически значимое различие между носителями разных генотипов полиморфизма rs17797829 по величине значения массы сердца ($p=0,042$). У носителей генотипа AA масса сердца значимо меньше ($299,2\pm 31,79$ г) по сравнению с носителями генотипов GA и GG ($420,25\pm 105,95$ г).

Обсуждение

Однонуклеотидные полиморфизмы rs6582147, rs10010305, rs2136810, rs17797829 являются новыми молекулярно-генетическими маркерами ВСС, которые были выявлены при проведении собственного полногеномного ассоциативного исследования.

Согласно результатам проведенного подтверждающего исследования “случай-контроль”, генотип GT однонуклеотидного полиморфизма rs6582147 связан с протективным эффектом в отношении ВСС, а генотип GG полиморфизма ассоциирован с повышенным риском ВСС. При этом полученная ассоциация при разделении групп по полу и возрасту сохраняется в группе старше 50 лет, группе мужчин и группе мужчин старше 50 лет. Кроме того, в группе ВСС найдена

ассоциация генотипа GT полиморфизма rs6582147 с большей толщиной межжелудочковой перегородки по сравнению с носителями генотипов TT и GG. Толщина межжелудочковой перегородки не является единственным и строго специфичным критерием какого-либо патологоанатомического диагноза, поэтому делать вывод об ассоциации полиморфизма rs6582147 с гипертрофической кардиомиопатией или гипертрофией миокарда другого генеза пока преждевременно, тем более, учитывая факт, что лица с патологоанатомическим диагнозом “гипертрофическая кардиомиопатия” были исключены из группы ВСС.

Генотип CT однонуклеотидного полиморфизма rs10010305 выявлен как генотип риска ВСС в группе мужчин, группе лиц старшего возраста и группе мужчин старше 50 лет.

Генотип GG однонуклеотидного полиморфизма rs2136810 ассоциирован с повышенным риском ВСС, генотип GA полиморфизма ассоциирован с протективным эффектом в отношении ВСС в группе лиц старше 50 лет. Генотип AA полиморфизма rs2136810 в группе контроля ассоциирован с более высоким индексом массы тела, чем у носителей генотипа GG и GA.

В группе женщин генотип GG однонуклеотидного полиморфизма rs17797829 является протективным в отношении ВСС. В группе женщин старше 50 лет кроме генотипа GG с ВСС ассоциирован генотип AA полиморфизма, который является генотипом риска ВСС. У носителей генотипа AA полиморфизма rs17797829 масса сердца значимо меньше по сравнению с носителями генотипов GA и GG. Группа женщин, включенная в исследование, является малочисленной, поэтому ассоциация варианта rs17797829 с ВСС, полученная исключительно в женской группе, требует дополнительных исследований на выборках большей численности.

Изученные однонуклеотидные полиморфизмы rs6582147 (g.73760514T>G), rs10010305 (g.12047294C>T), rs17797829 (g.6896606G>A) локализованы в межгенных пространствах 4 (rs10010305, rs17797829) и 12 (rs6582147) хромосом. Многочисленные мировые исследования показали, что генетические варианты в РНК-некодирующих регионах ассоциированы с заболеваниями человека. Однако до сих пор определить точный механизм вклада интронных и межгенных однонуклеотидных полиморфизмов в развитие заболеваний не представляется возможным. Уровень экспрессии некодирующих РНК транскриптов во многих исследованиях показал тканевую и временную специфичность, что подтверждает существование строгой регуляции экспрессии данных участков. Доказано, что аномальная экспрессия некоторых РНК-некодирующих регионов тесно коррелирует с формированием злокачественных новообразова-

ний, метастатической активностью. Кроме того, многие межгенные и интронные однонуклеотидные полиморфизмы локализованы рядом или непосредственно в регуляторных регионах. То есть, такие полиморфизмы могут быть связаны с регуляторными элементами и влиять на патогенез заболеваний [7].

Однонуклеотидный полиморфизм rs2136810 (g.36007345A>G) локализован в гене *ARAP2* (4p14). Ген *ARAP2* (ArfGAP with RhoGAP domain, ankyrin repeat and PH domain 2, 4p14) кодирует протеин centaurin-delta-1, который играет роль в локальной адгезии и регуляции динамики местной адгезии [8].

С точки зрения полученной ассоциации параметров судебно-медицинского исследования (масса сердца, толщина межжелудочковой перегородки), антропометрических параметров (индекс массы тела) с изучаемыми однонуклеотидными полиморфизмами необходимо продолжить исследование в отношении связи полиморфизмов с нозологиями, имеющими отношение к данным параметрам. Поскольку на данный момент полученные ассоциации, вероятнее всего, не имеют отношения к ВСС, а являются случайной находкой. Например, гипертрофия миокарда является фактором риска ВСС [9], но согласно полученным данным, генотип GT однонуклеотидного полиморфизма rs6582147 является одновременно и протективным в отношении ВСС, и ассоциирован с большей толщиной межжелудочковой перегородки.

Так как изучаемые нами однонуклеотидные полиморфизмы ранее не были включены по данным научной литературы в какие-либо научно-исследовательские проекты, можно сделать вывод, что впервые

изучена ассоциация rs6582147, rs10010305, rs2136810, rs17797829 с ВСС и показано, что исследуемые однонуклеотидные полиморфизмы действительно являются молекулярно-генетическими маркерами ВСС.

Заключение

Однонуклеотидные полиморфизмы rs6582147, rs10010305, rs2136810, rs17797829, выявленные как наиболее вероятные кандидатные полиморфизмы в собственном полногеномном ассоциативном исследовании, подтвердили ассоциацию с ВСС по результатам проведенного исследования “случай-контроль”.

Найдена ассоциация однонуклеотидного полиморфизма rs6582147 с толщиной межжелудочковой перегородки в группе ВСС, rs2136810 — с индексом массы тела в контрольной группе, rs17797829 — с массой сердца в группе ВСС.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность академику РАН Юрию Петровичу Никитину за предоставленную возможность сформировать контрольную группу на материале когорт HAPIEE и MONICA.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке стипендии Президента Российской Федерации для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики (СП-625.2018.4).

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2015;17(11):1601-87. Doi:10.1093/europace/euv319.
2. Garcia-Elias A, Benito B. Ion Channel Disorders and Sudden Cardiac Death. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3). Pii:E692. Doi:10.3390/ijms19030692.
3. White JL, Chang AM, Cesar S, et al. Can sudden cardiac death in the young be predicted and prevented? Lessons from autopsy for the emergency physician. *Emergencias*. 2018;30(3):194-200.
4. Razuin R, Nurquin F, Shahidan MN, et al. Sudden cardiac death with triple pathologies: A case report. *Egypt Heart J*. 2017;69(2):157-60. Doi:10.1016/j.ehj.2017.02.001.
5. Babenko VN, Maksimov VN, Kulakova EV, et al. Genome-wide snp allelotyping of human cohorts by pooled DNA samples. *Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii*. 2014;18(4-2):847-55. (In Russ.) Бабенко В.Н., Максимов В.Н., Кулакова Е.В. и др. Полногеномный анализ пулированных выборок ДНК когорт человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2014;18(4-2):847-55.
6. Sambrook J, Russell DW. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc*. 2006;2006(1). Pii:pdb.prot4455. doi:10.1101/pdb.prot4455.
7. Márki S, Göblös A, Szlávics E, et al. The rs13388259 Intergenic Polymorphism in the Genomic Context of the BCYRN1 Gene Is Associated with Parkinson's Disease in the Hungarian Population. *Parkinsons Dis*. 2018;2018:9351598. Doi:10.1155/2018/9351598. eCollection 2018. Doi:10.1155/2018/9351598.
8. Chaudhari A, Håversen L, Mobini R, et al. ARAP2 promotes GLUT1-mediated basal glucose uptake through regulation of sphingolipid metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1861(11):1643-51. Doi:10.1016/j.bbalip.2016.07.009.
9. Shijahto EV, Arutjunov GP, Belenkov JuN, et al. Recommendations for risk assessment and prevention of sudden cardiac death *Archive of internal medicine*. 2013;(4):5-15. (In Russ.) Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Национальные Рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. *Архив внутренней медицины*. 2013;(4):5-15.

Проверка ассоциации новых полиморфизмов с внезапной сердечной смертью у мужчин

Максимов В. Н.^{1,2}, Иванова А. А.¹, Орлов П. С.¹, Иваношук Д. Е.¹, Малютин С. К.^{1,2}, Новосёлов В. П.^{2,3}, Воевода М. И.^{1,2}

Цель. Проверить ассоциацию новых полиморфизмов с внезапной сердечной смертью (ВСС) у мужчин.

Материал и методы. Группа ВСС (278 образцов) была сформирована с использованием критериев внезапной сердечной смерти Всемирной организации здравоохранения и Европейского общества кардиологов. Аутопсийный материал был набран у внезапно умерших вне лечебно-профилактических учреждений мужчин, подвергшихся судебно-медицинскому исследованию по стандартному протоколу. Средний возраст в группе ВСС 53,2±8,7 года. Группа контроля (n=274) была подобрана по полу и возрасту из банка ДНК, сформированного во время проведения международных исследований MONICA и HAPIEE. Средний возраст мужчин в группе контроля 53,1±8,3 года. Геномную ДНК выделяли из ткани миокарда и венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизмы rs10503929, rs7121, rs6730157, rs11720524, rs7737692, rs7521023 тестировали с помощью ПЦР в реальном времени. Инсерционно-делеционные полиморфизмы rs10692285 и rs3917 генотипировали с помощью ПЦР с фланкирующими праймерами с последующим электрофорезом в полиакриламидном геле. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 13.0.

Результаты. При сравнении частот генотипов rs7121 в исследуемых группах г. Новосибирска обнаружено увеличение доли носителей генотипа CC в группе с ВСС, ОШ =1,6 (95% ДИ 1,1-2,2; p=0,025). Носительство генотипа ID rs10692285 снижает вероятность развития ВСС, ОШ =0,6 (95% ДИ 0,4-0,9; p=0,014). А носительство генотипа ID rs3917 повышает вероятность развития ВСС, ОШ =1,5 (95% ДИ 1,1-2,2; p=0,020).

Заключение. С ВСС ассоциированы rs7121 гена *GNAS*, rs10692285 гена *RYS2* и rs3917 гена *COL1A2*. Полиморфизмы: rs10503929, rs6730157, rs11720524, rs7737692, rs7521023 не вносят существенного вклада в развитие ВСС у мужчин г. Новосибирска.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск; ² ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ³ ГБУЗ Новосибирской области Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы, Новосибирск, Россия.

Максимов В. Н.* — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, профессор кафедры медицинской генетики и биологии медико-профилактического факультета, ORCID: 0000-0002-7165-4496, Иванова А. А. — к.м.н., м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-9460-6294, Орлов П. С. — н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-9371-2178, Иваношук Д. Е. — н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-0403-545X, Малютин С. К. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466, Новосёлов В. П. — д.м.н., профессор, начальник, ORCID: 0000-0002-6312-5543, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0001-9425-413X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): medik11@mail.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарный атеросклероз, ОКС — острый коронарный синдром, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений, HAPIEE — Health, Alcohol and Psychosocial factors in Eastern Europe, MONICA — Multinational MONitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease.

Рукопись получена 03.09.2018

Рецензия получена 15.10.2018

Принята к публикации 22.09.2018

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):70–75

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-70-75>

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, однонуклеотидный полиморфизм, rs10503929, rs7121, rs6730157, rs11720524, rs7737692, rs7521023, rs10692285 и rs3917.

Финансирование. Работа поддержана грантом РФФИ № 17-29-06026, а также частично бюджетными проектами № 0324-2016-0002 и № 0120.0502961.

Association study of new polymorphisms with sudden cardiac death in men

Maksimov V. N.^{1,2}, Ivanova A. A.¹, Orlov P. S.¹, Ivanoshuk D. E.¹, Malyutina S. K.^{1,2}, Novosyolov V. P.^{2,3}, Voevoda M. I.^{1,2}

Aim. To study the association of new polymorphisms with sudden cardiac death (SCD) in men.

Material and methods. The SCD group (n=278) was formed using guidelines of the World Health Organization and the European Society of Cardiology. The autopsy material was taken from the men who died suddenly outside the prevention and treatment facilities who underwent medicolegal examination according to a standard protocol. The average age in the SCD group was 53,2±8,7 years. The control group (n=274) was selected by sex and age from the DNA bank formed during the international studies of MONICA and HAPIEE. The mean age of men in the control group was 53,1±8,3 years. Genomic DNA was separated from myocardial tissue and venous blood by the method of phenol-chloroform extraction. Rs10503929, rs7121, rs6730157, rs11720524, rs7737692, rs7521023 polymorphisms were tested using real-time PCR. The insertion-deletion polymorphisms rs10692285 and rs3917 were genotyped by PCR with flanking primers followed by polyacrylamide gel electrophoresis. Statistical analysis was performed using the SPSS 13.0 software package.

Results. By comparison the frequencies of rs7121 genotypes in the studied groups of Novosibirsk, an increase in the proportion of CC genotype carriers in the group

with SCD (OR=1,6, 95% CI 1,1-2,2; p=0,025) was found. The carriage of the rs10692285 ID genotype reduces the risk of SCD (OR=0,6, 95% CI 0,4-0,9; p=0,014). A carriage of the rs3917 ID genotype increases the risk of SCD (OR=1,5, 95% CI 1,1-2,2; p=0,020).

Conclusion. The rs7121 of the *GNAS* gene, the rs10692285 of the *RYS2* gene, and the rs3917 of the *COL1A2* gene are associated with SCD. Rs10503929, rs6730157, rs11720524, rs7737692, rs7521023 polymorphisms do not associate with SCD in the men of Novosibirsk.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):70–75

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-70-75>

Key words: sudden cardiac death, single nucleotide polymorphism, rs10503929, rs7121, rs6730157, rs11720524, rs7737692, rs7521023, rs10692285 and rs3917.

Funding. This work was supported by RFBR grant № 17-29-06026, as well as partially by budget projects № 0324-2016-0002 and № 0120.0502961.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹SRI of Therapy and Prevention Medicine — branch of FSBSI Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SD RAS, Novosibirsk; ²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ³Novosibirsk Oblast Clinical Bureau of Forensic Expertise, Novosibirsk, Russia.

Maksimov V.N. ORCID: 0000-0002-7165-4496, Ivanova A.A. ORCID: 0000-0002-9460-6294, Orlov P.S. ORCID: 0000-0001-9371-2178, Ivanoshchuk D.E. ORCID: 0000-0002-0403-545X, Malyutina S.K. ORCID: 0000-0001-6539-0466, Novosyolov V.P. ORCID: 0000-0002-6312-5543, Voevoda M.I. 0000-0001-9425-413X.

Received: 03.09.2018 **Revision Received:** 15.10.2018 **Accepted:** 22.09.2018

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является очень актуальной и значимой проблемой современной медицины [1-6]. В настоящее время ведется огромное количество исследований молекулярно-генетической основы данной нозологии [7-9]. Остаются популярными исследования дизайна “случай-контроль”. Список полиморфизмов, которые имеют отношение к развитию ВСС, достаточно велик и постоянно пополняется за счет вновь выявленных полиморфизмов в ходе крупных зарубежных и российских исследований. Как и для любого другого мультифакториального заболевания, существует разница во вкладе исследуемых полиморфизмов и мутаций генов в развитие ВСС для разных возрастных, половых, этнических групп, что требует углубленной и разносторонней проверки исследуемых генетических маркеров на разных выборках лиц. Найденные в ходе исследований маркеры ВСС могут помочь в разработке алгоритмов оценки предрасположенности к ВСС, что может быть использовано при медико-генетическом консультировании [10-12].

С использованием выборки (340 человек) лиц, умерших внезапной смертью, из крупного проекта Oregon Sudden Unexpected Death Study (Oregon-SUDS) и контрольной группы (342 человека) проведено молекулярно-генетическое исследование, целью которого было изучить ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) связанных с эпилепсией и шизофренией с ВСС. В исследование включили 17 молекулярно-генетических маркеров шизофрении и эпилепсии. Выявлено, что минорный аллель С rs10503929 (с.866T>C, p.Met289Th, частота аллеля С в популяции около 0,13 (ExAC)) гена *NRG1* ассоциирован с ВСС. Ген *NRG1* (neuregulin 1, 8p12) кодирует мембранный гликопротеин, который ответственен за межклеточные сигнальные пути и играет критическую роль в росте и развитии многих систем органов. Для подтверждения полученной ассоциации дополнительно проведено генотипирование ОНП в группе 1853 человек из исследования Harvard Cohort SCD Study. Полученные результаты также подтвердили выявленную ассоциацию rs10503929 гена *NRG1* с ВСС. Однако связь была выявлена только в двух подгруппах (Physician's Health Study I и II), которые состояли исключительно из мужчин [8].

На базе того же проекта Oregon-SUDS выявлен еще один ОНП, ассоциированный с ВСС. В первой части исследования были изучены полиморфизмы трех генов *GNB3*, *GNAQ*, *GNAS* в отношении ассоциа-

ции с желудочковой тахикардией. Во второй части ОНП, показавшие связь с аритмией, были проверены в отношении ассоциации с ВСС в группе 1335 участников проекта Oregon-SUDS. Полиморфизм rs7121 (с.393C>T, p.Ile131=) гена *GNAS* (GNAS complex locus, 20q13.32) показал свою ассоциацию с ВСС [7].

В исследовании GWAS (genome-wide association study) с использованием группы из 948 лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) умерших ВСС (Oregon-SUDS) и группы контроля из 3050 лиц с ИБС (Wellcome Trust Case-Control Consortium (WTCCC)) показана ассоциация G аллеля rs6730157 (с.1924-851A>G, частота аллеля А в популяции около 0,16 (1000 Genomes)) гена *RAB3GAP1* и С аллеля rs2077316 (с.981+5892A>C, частота редкого аллеля С в популяции около 0,02 (1000 Genomes)) гена *ZNF365* с ВСС [8]. Ген *RAB3GAP1* (RAB3 GTPase activating protein catalytic subunit 1, 2q21.3) кодирует каталитическую субъединицу активирующего протеина Rab GTP-азы. Кодированный белок регулирует активность членов семейства Rab3 и малых G протеинов. Ген *ZNF365* (zinc finger protein 365, 10q21.2) кодирует несколько изоформ с разными функциями и экспрессией [9].

В Китае найдена ассоциация полиморфизма rs10692285 (с.*893_*894insACAA) гена *RYR2* с риском внезапной смерти. В исследование включены лица без фатальных заболеваний, умершие ненасильственной смертью, состояние здоровья которых оценивалось окружающими за 24 часа до смерти как стабильное и не вызывающее опасений. Полиморфизм представляет собой делецию/инсерцию четырех пар нуклеотидов в 3'UTR-регионе гена *RYR2*. Ген *RYR2* (ryanodine receptor 2 (cardiac), 1q43) кодирует рианодинорецептор, найденный в саркоплазматическом ретикулуме сердечной мышцы. Кодированный белок — один из компонентов кальциевого канала. Мутации в гене приводят к развитию индуцированной стрессом полиморфной желудочковой тахикардии и аритмогенной правожелудочковой дисплазии [13]. В другом китайском исследовании обнаружили ассоциацию rs3917 (I/D полиморфизм 7 п.н. около 3'UTR гена *COL1A2*) с ВСС [14].

Полиморфизм rs11720524 (с.-52-562 C>G, частота редкого аллеля G в популяции около 0,26 (1000 Genomes)) гена *SCN5A* показал ассоциацию с ВСС в исследовании “случай-контроль” в Венгрии. Носители CC генотипа этого полиморфизма достоверно чаще встречаются в группе ВСС, по сравнению с контрольной группой. При анализе подгрупп выяв-

лено, что ассоциация полиморфизма с BCC более выражена в группе больных с ИБС [15]. Известно, что полиморфизм rs11720524 гена ассоциирован с фибрилляцией желудочков [16]. Ген *SCN5A* (sodium voltage-gated channel alpha subunit 5, 3p22.2) кодирует α -субъединицу натриевого канала. Дефекты гена связаны с развитием синдрома удлиненного интервала QT (LQT3) [17].

Ген *LPCAT1* (lysophosphatidylcholine acyltransferase 1, 5p15.33) кодирует фермент, играющий роль в метаболизме фосфолипидов. В крупном исследовании, проведенном в Сиэтле с использованием технологии BeadArray (Illumina, San Diego, CA) на группе 2160 человек с внезапной остановкой сердца и группе контроля из 2615 человек показана ассоциация rs7737692 (с.*2228+371C>T, частота аллеля C в популяции около 0,37 (1000 Genomes)) гена *LPCAT1* с внезапной остановкой сердца. Обнаружено, что редкий аллель полиморфизма связан со сниженным риском внезапной остановки сердца [18].

Ген *CASQ2* (calsequestrin 2, 1p13.1) кодирует протеин, который является главным кальций-связывающим белком терминальной цистерны саркоплазматического ретикула сердца мускулатуры. ОНП rs7521023 (с.*482C>T, частота аллеля C в популяции около 0,30 (1000 Genomes)) гена *CASQ2* ассоциирован с внезапной остановкой сердца на фоне ишемической болезни сердца вследствие желудочковых аритмий в исследовании “случай-контроль” [19].

Следует отметить, что BCC ответственна за значительную долю внезапной смерти у молодых людей. В судебной медицине многие случаи внезапной смерти остаются необъясненными после проведения качественного судебно-медицинского исследования. В большинстве случаев эти смерти связаны с наследственными каналопатиями, такими как синдромы удлиненного, укороченного интервала QT, синдром Бругада и другие. С современными ДНК-технологиями, такими как секвенирование следующего поколения (NGS), можно исследовать большое количество генов, экзом или даже геном, и таким образом, увеличить вероятность установления причины смерти. Поэтому, молекулярно-генетическое тестирование может быть успешно применено не только при медико-генетическом консультировании и практике врача-кардиолога, но и в судебной медицине [20].

Попытка выявить причинные мутации BCC была проведена в клинике Майо, США. В исследование методом полноэкзомного секвенирования и ген-специфичного анализа 117 генов-кандидатов внезапной смерти были включены 14 случаев внезапной смерти по неизвестной причине. Для каждого случая было выявлено 12758 ± 2016 несинонимичных замен. Восемь ультраредких вариантов отсутствуют в доступных экзомных базах данных (D4301N, I22160T, 9928_9929insE гена *TTN*, T171M гена *CACNA1C*,

A1744S гена *MYH7*, A189T гена *JPH2*, S434Y гена *VCL*, H4552R гена *RYR2*). Например, мутация D4301N гена *TTN* выявлена в случае внезапно умершей во сне женщины в возрасте 25 лет, смерть которой по данным аутопсии была расценена как аритмическая, при судебно-медицинском исследовании обнаружены очаги миокардиального фиброза и гипертрофия кардиомиоцитов. А мутация I22160T гена *TTN* обнаружена в случае 29-летнего мужчины умершего при неизвестных обстоятельствах, по данным аутопсии причиной летального исхода явилась ИБС, отмечено сужение просвета и утолщение стенки коронарных артерий. Таким образом, выявленные мутации, вероятно, могут являться причиной развития внезапного летального исхода [21].

Следовательно, посмертное молекулярно-генетическое исследование с использованием найденных генетических маркеров поможет уменьшить количество лиц умерших по необъясненным причинам по данным судебно-медицинского исследования. А использование знаний о причинной мутации, вызвавшей смерть пробанда, поможет провести грамотную профилактическую работу и предупредить развитие BCC у его ближайших родственников.

Материал и методы

Группа BCC была сформирована в период с 1999 по 2014 гг с использованием критериев BCC Всемирной организации здравоохранения и Европейского Общества Кардиологов. Аутопсийный материал (278 образцов) был набран у внезапно умерших вне лечебно-профилактических учреждений жителей Октябрьского района г. Новосибирска, подвергшихся судебно-медицинскому исследованию, которое было проведено по стандартному протоколу на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области “Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы”. Средний возраст лиц, включенных в группу BCC, составил $53,2 \pm 8,7$ года. С учётом ограниченной информации о времени развития летального исхода, в группу BCC включены случаи смерти, развившиеся в течение одного часа или в течение не более 24 часов при отсутствии свидетелей смерти и расценённых по данным судебно-медицинского исследования как смерть сердечного генеза. Основные патологоанатомические диагнозы протоколов судебно-медицинского исследования лиц, включенных в группу BCC — острая коронарная недостаточность и острая недостаточность кровообращения. Критерии исключения из группы BCC: наличие морфологических изменений ткани сердца характерных для инфаркта миокарда, кардиомиопатий. Умершие с морфологическими изменениями, характерными для инфаркта, исключены из группы BCC, так как согласно МКБ-10 смерть

Таблица 1

Краткая информация по полиморфизмам, отобранном для анализа

№	ОНП	Ген	Частота редкого аллеля	Автор, год
1	rs7121	<i>GNAS</i>	0,45	Wieneke H, 2016
2	rs10503929	<i>NRG1</i>	0,13	Huertas-Vazquez A, 2013
3	rs11720524	<i>SCN5A</i>	0,26	Marcas B, 2015
4	rs7521023	<i>CASQ2</i>	0,30	Refaat MM, 2014
5	rs7737692	<i>LPCAT1</i>	0,37	Lemaitre RN, 2014
6	rs6730157	<i>RAB3GAP1</i>	0,16	Huertas-Vazquez A, 2013
7	rs10692285	<i>RYR2</i>	0,25	Wang S, 2017
8	rs3917	<i>COL1A2</i>	0,21	Yin Z, 2017

вследствие ИМ не относится к ВСС. А умершие ВСС с морфологическими изменениями характерными для кардиомиопатий являются отдельной этиологической группой ВСС, для которой изучаются собственные молекулярно-генетические маркеры. Кроме того, из группы исключены лица, находившиеся в состоянии алкогольного, наркотического опьянения, которое могло послужить причиной развития летального исхода или способствовать развитию летального исхода на фоне имеющейся сердечно-сосудистой патологии. В ходе проведения судебно-медицинского исследования у умерших забиралась ткань миокарда массой 5-10 г, которая в дальнейшем хранилась при температуре -20° С до этапа выделения ДНК. Группа контроля (жители того же района города, n=274) была подобрана по полу и возрасту из банка ДНК, сформированного во время проведения международных исследований MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) и HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) [22, 23]. Средний возраст лиц, включенных в группу контроля 53,1±8,3 года. У лиц, включенных в исследования HAPIEE и MONICA, осуществлялся забор венозной крови. Пробирки с кровью хранились при температуре -20° С до этапа выделения ДНК.

Геномную ДНК выделяли из ткани миокарда и венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. После анализа новых публикаций о результатах ассоциативных исследований ВСС в проект были включены 8 полиморфизмов (табл. 1). Полиморфизмы rs10503929, rs7121, rs6730157, rs11720524, rs7737692, rs7521023 тестировали с помощью ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе StepOnePlus. Инсерционно-делеционные полиморфизмы rs10692285 и rs3917 генотипировали с помощью ПЦР с фланкирующими праймерами с последующим электрофорезом в полиакриламидном геле.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 13.0. Первым этапом

определяли соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе (по критерию хи-квадрат). Потом рассчитывали частоты генотипов и аллелей, изучаемых ОНП в исследуемых группах. Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырёхпольных таблиц применяли точный двусторонний критерий Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. Относительный риск ВСС по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов с использованием точного двухстороннего критерия Фишера и критерия хи-квадрат по Пирсону. В качестве уровня значимости использовали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Частоты генотипов rs10503929, rs7121, rs6730157, rs11720524, rs7737692, rs7521023, rs10692285 и rs3917 в контрольной группе находятся в равновесии Харди-Вайнберга.

Полиморфизм rs7121 гена *GNAS*, первоначально показавший связь с желудочковой тахикардией, впоследствии был проверен на ассоциацию с ВСС в проекте Oregon-SUDS с положительным результатом, ОШ = 1,52; ДИ 1,10-2,13 [7]. При сравнении частот генотипов в исследуемых группах г. Новосибирска обнаружено увеличение доли носителей генотипа CC в группе с ВСС, ОШ = 1,6 (95% ДИ 1,1-2,2; $p = 0,025$) (табл. 2).

В Китае найдена ассоциация полиморфизма rs10692285 (с.*893_894insACAA) гена *RYR2* с риском внезапной смерти [13]. Полиморфизм представляет собой делецию/инсерцию четырех пар нуклеотидов в 3'UTR-регионе гена *RYR2*, кодирующего белок, который играет важную роль в регулировании внутриклеточного потока кальция и процессах сокращения/возбуждения. По нашим расчётам, носительство генотипа ID снижает вероятность развития ВСС, ОШ = 0,6 (95% ДИ 0,4-0,9; $p = 0,014$). Частоты генотипов в обеих группах представлены в таблице 2.

Таблица 2

Частоты генотипов полиморфизмов в группе с ВСС и в контрольной группе

ОНП	Генотипы	Контроль		ВСС		p
		n	%	n	%	
rs7121	CC	71	26,2	95	35,4	0,066
	CT	141	52,0	123	45,9	
	TT	59	21,8	50	18,7	
rs10503929	CC	13	4,8	14	5,4	0,338
	CT	85	31,4	95	37,0	
	TT	173	63,8	148	57,6	
rs11720524	CC	117	43,2	107	39,6	0,460
	CG	129	47,6	130	48,1	
	GG	25	9,2	33	12,2	
rs7521023	AA	90	32,8	86	31,4	0,932
	AG	125	45,6	127	46,4	
	GG	59	21,5	61	22,3	
rs7737692	AA	106	39,1	106	39,0	0,883
	AG	130	48,0	127	46,7	
	GG	35	12,9	39	14,3	
rs6730157	AA	32	11,9	28	10,8	0,923
	AG	122	45,2	117	45,2	
	GG	116	43,0	114	44,0	
rs10692285	II	19	7,3	23	9,9	0,035
	ID	93	35,5	58	25,0	
	DD	150	57,3	151	65,1	
rs3917	II	101	40,9	84	32,8	0,058
	ID	106	42,9	137	53,5	
	DD	40	16,2	35	13,7	

В другом китайском исследовании обнаружили ассоциацию rs3917 (I/D полиморфизм 7 п.н. около 3'UTR гена *COL1A2*) с ВСС. Результаты, полученные в Новосибирске, подтверждают ассоциацию rs3917 с ВСС: носительство генотипа ID повышает вероятность развития ВСС, ОШ = 1,5 (95% ДИ 1,1-2,2; $p=0,020$). Частоты генотипов в обеих группах представлены в таблице 2. Полиморфизм rs3917 регулирует экспрессию гена *COL1A2*, уровень мРНК у носителей генотипа II в 1,83 раза выше, чем у носителей генотипа ID [14]. Каким образом это влияет на риск фатального исхода в виде ВСС, остаётся неясным. Согласно информации, представленной в базе наследственных заболеваний человека (OMIM), мутации в этом гене приводят к развитию 6 патологических фенотипов: 2 типа синдрома Элерса-Данлоса, 3 типа несовершенного остеогенеза и постменопаузальный остеопороз. Понятие о плейотропном действии гена используется давно, но пока мало исчерпывающей информации такого рода, даже о хорошо изученных генах. В одной из новых публикаций на эту тему показана ценность комплексного картирования генетических взаимодействий для полноценного изучения функции гена. Но авторы отмечают при этом, что широкомасштабные карты гене-

тических взаимодействий для человека пока не созданы [24].

При анализе частот генотипов rs10503929, rs6730157, rs11720524, rs7737692, rs7521023 не получено достоверных различий между группами, хотя по результатам зарубежных исследований эти ОНП ассоциированы с ВСС. То есть из 8 полиморфизмов, взятых в анализ, на основании данных исследований, выполненных на разных этнических и расовых группах, удалось подтвердить ассоциацию с ВСС только для трёх полиморфизмов (rs7121, rs3917, rs10692285). Это подтверждает необходимость реплицирующих исследований на разных этнических группах. Принадлежность к одной расовой группе не всегда означает повышение вероятности воспроизведения результатов. Так, из трёх полиморфизмов, ассоциированных с ВСС в Новосибирске, два полиморфизма (rs3917 и rs10692285) были найдены в исследованиях, выполненных в Китае (монголоидная раса). Конечно, пока ассоциативные исследования ВСС не дошли до серьёзных попыток создания рискметра, но для других мультифакториальных заболеваний такие попытки делаются, например, в новой статье авторы разработали полигенные оценки генома для пяти рас-

пространенных заболеваний. Подход выявляет 8,0, 6,1, 3,5, 3,2 и 1,5% населения с более чем трехкратным увеличением риска развития ИБС, фибрилляции предсердий, диабета 2 типа, неспецифического язвенного колита и рака молочной железы, соответственно. Для ИБС эта распространенность в 20 раз выше, чем частота носительства редких моногенных мутаций, дающих сопоставимый риск. Авторы считают, что настало время рассмотреть и обсудить вопрос о включении полигенного прогноза риска в клиническую помощь [25]. Хочется думать, что со временем и для ВСС будут разработаны алгоритмы такой оценки.

Литература/References

- Shljahto EV, Arutjunov GP, Belenkov JuN, Ardashov AV. Recommendations for risk assessment and prevention of sudden cardiac death Archive of internal medicine. 2013;(4):5-15. (In Russ.) Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., Ардашев А. В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. Архив внутренней медицины. 2013;(4):5-15.
- Revishvili ASH, Neminushchiy NM, Batalov RYe, et al. All-Russian clinical guidelines for controlling the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, prevention and first aid Vestnik aritmologii. 2017;89:2-104. (In Russ.) Ревишвили А. Ш., Неминуший Н. М., Баталов Р. Е., и др. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи Вестник аритмологии. 2017;89:2-104.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). G Ital Cardiol. 2016;17(2):108-70.
- Buxton AE, Waks JW, Shen C, Chen PS. Risk stratification for sudden cardiac death in North America — current perspectives. J Electrocardiol. 2016;49(6):817-23. doi:10.1016/j.jelectrocard.2016.07.018.
- Garg A. Primary prevention of sudden cardiac death — Challenge the guidelines. Indian Heart J. 2015;67(3):203-6. doi:10.1016/j.ihj.2015.04.016.
- Zhang S. Sudden cardiac death in China: current status and future perspectives. Europace. 2015;17(Suppl 2):ii14-8. doi:10.1093/europace/euv143.
- Wieneke H, Svendsen JH, Lande J, et al. Polymorphisms in the GNAS Gene as Predictors of Ventricular Tachyarrhythmias and Sudden Cardiac Death: Results From the DISCOVERY Trial and Oregon Sudden Unexpected Death Study. J Am Heart Assoc. 2016;5(12).
- Huertas-Vazquez A, Nelson CP, Guo X, et al. Novel loci associated with increased risk of sudden cardiac death in the context of coronary artery disease. PLoS One. 2013;8(4):e59905. doi:10.1371/journal.pone.0059905.
- Huang J, Wang X, Hao B, et al. Genetic variants in KCNE1, KCNQ1, and NOS1AP in sudden unexplained death during daily activities in Chinese Han population. J Forensic Sci. 2015;60(2):351-6. doi:10.1111/1556-4029.12687.
- Winkel BG, Jabbari R, Tfelt-Hansen J. How to prevent SCD in the young? Int J Cardiol. 2017;237:6-9. doi:10.1016/j.ijcard.2017.03.083.
- Faragli A, Underwood K, Priori SG, Mazzanti A. Is There a Role for Genetics in the Prevention of Sudden Cardiac Death? J Cardiovasc Electrophysiol. 2016;27(9):1124-32. doi:10.1111/jce.13028.
- Kunutsor SK, Kurl S, Zaccardi F, Laukkanen JA. Baseline and long-term fibrinogen levels and risk of sudden cardiac death: A new prospective study and meta-analysis. Atherosclerosis. 2016;245:171-80. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.020.
- Wang S, Zhang Z, Yang Y, et al. An insertion/deletion polymorphism within 3'UTR of RYR2 modulates sudden unexplained death risk in Chinese populations. Forensic Sci Int. 2017;270:165-72. doi:10.1016/j.forsciint.2016.12.005.
- Yin Z, Guo Y, Zhang J, et al. Association between an indel polymorphism in the 3'UTR of COL1A2 and the risk of sudden cardiac death in Chinese populations. Leg Med (Tokyo). 2017 Sep;28:22-6. doi:10.1016/j.legalmed.2017.07.006.
- Marcas B, Dénes R, Vörös K, et al. A Common Polymorphism of the Human Cardiac Sodium Channel Alpha Subunit (SCN5A) Gene Is Associated with Sudden Cardiac Death in Chronic Ischemic Heart Disease. PLoS One. 2015;10(7):e0132137. doi:10.1371/journal.pone.0132137.
- Jabbari R, Glinge C, Jabbari J, et al. A Common Variant in SCN5A and the Risk of Ventricular Fibrillation Caused by First ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. PLoS One. 2017 Jan 13;12(1):e0170193. doi:10.1371/journal.pone.0170193.
- Thongnak C, Limprasert P, Tangviriyapaiboon D, et al. Exome Sequencing Identifies Compound Heterozygous Mutations in SCN5A Associated with Congenital Complete Heart Block in the Thai Population. Dis Markers. 2016;2016:3684965. doi:10.1155/2016/3684965.
- Lemaitre RN, Johnson CO, Hesselson S, et al. Common variation in fatty acid metabolic genes and risk of incident sudden cardiac arrest. Heart Rhythm. 2014 Mar;11(3):471-7. doi:10.1016/j.hrthm.2014.01.008.
- Refaat MM, Aouizerat BE, Pullinger CR, et al. Association of CASQ2 polymorphisms with sudden cardiac arrest and heart failure in patients with coronary artery disease. Heart Rhythm. 2014;11(4):646-52. doi:10.1016/j.hrthm.2014.01.015.
- Hertz CL, Christiansen SL, Ferrero-Miliani L, et al. Next-generation sequencing of 34 genes in sudden unexplained death victims in forensics and in patients with channelopathic cardiac diseases. Int J Legal Med. 2015;129(4):793-800.
- Narula N, Tester DJ, Paulmichl A, et al. Post-mortem Whole exome sequencing with gene-specific analysis for autopsy-negative sudden unexplained death in the young: a case series. Pediatr Cardiol. 2015;36(4):768-78.
- MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. World's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979-2002. Edited by Hugh Tunstall-Pedoe (with 64 other contributors for the WHO MONICA Project) - WHO, Geneva, 2003. 237 p.
- HAPIEE Study <http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee.html>
- Horlbeck MA, Xu A, Wang M, et al. Mapping the Genetic Landscape of Human Cells. Cell. 2018 Aug 9;174(4):953-67.e22. doi:10.1016/j.cell.2018.06.010.
- Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. Nat Genet. 2018 Aug 13. doi:10.1038/s41588-018-0183-z.
- Loporcaro CG, Tester DJ, Maleszewski JJ, et al. Confirmation of cause and manner of death via a comprehensive cardiac autopsy including whole exome next-generation sequencing. Arch Pathol Lab Med. 2014;138(8):1083-9. doi:10.5858/arpa.2013-0479-SA.

Заключение

С ВСС ассоциированы rs7121 гена *GNAS*, rs10692285 гена *RYR2* и rs3917 гена *COL1A2*. Полиморфизмы: rs10503929, rs6730157, rs11720524, rs7737692, rs7521023 не вносят существенного вклада в развитие ВСС у мужчин г. Новосибирска.

Финансирование. Работа поддержана грантом РФФИ № 17-29-06026, а также частично бюджетными проектами № 0324-2016-0002 и № 0120.0502961.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Генетические факторы риска синдрома цитолиза при терапии обострений хронических сердечно-сосудистых заболеваний

Кох Н. В.^{1,2}, Воронина Е. Н.^{1,2}, Ефремова Т. В.², Солдатова Г. С.², Лифшиц Г. И.^{1,2}

Цель. Оценить клинические, биохимические и генетические факторы риска развития синдрома цитолиза гепатоцитов у пациентов с сочетанием стеатогепатоза и обострением хронической сердечно-сосудистой патологии.

Материал и методы. В исследование включены 74 пациента с хроническим сердечно-сосудистым заболеванием (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь) проходившие лечение в отделении кардиологического стационара ЦКБ СО РАН с нормальным исходным уровнем трансаминаз (АСТ и АЛТ), из них у 12 человек на 10-12 день лечения отмечено повышение трансаминаз более чем в 3 раза. Всем пациентам проводились лечебные и диагностические мероприятия в соответствии с медицинскими стандартами, действующими на территории РФ. Сверх стандартов было проведено генотипирование полиморфных локусов генов семейства цитохрома P450 в лаборатории фармакогеномики ИХБФМ СО РАН методом ПЦР в реальном времени. Все участники исследования дали письменное информированное согласие.

Результаты. Не выявлено достоверной корреляции между синдромом цитолиза и фенотипическими параметрами: пол, возраст, индекс массы тела. Подтверждена положительная корреляция стеатогепатоза с абдоминальным ожирением и индексом массы тела. Не выявлено достоверной корреляции между синдромом цитолиза и клиническими и биохимическими факторами риска: коморбидность и показатели липидного профиля. Присутствие минорных аллелей генов системы цитохрома P-450 — *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19* у пациента с стеатогепатозом повышает риск синдрома цитолиза на фоне проводимой терапии ССЗ.

Заключение. Фармакогенетическое тестирование полиморфных вариантов генов цитохрома P-450 — *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19* целесообразным рекомендовать пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями из группы высокого риска лекарственного поражения печени для персонализированного подхода к терапии.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):76–82

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-76-82>

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, фармакогенетика, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19*.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины" СО РАН, Новосибирск; ²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия.

Кох Н. В.* — врач генетик, н.с., ассистент кафедры клинической биохимии медицинского факультета, ORCID: 0000-0001-6374-1728, Воронина Е. Н. — к.б.н., н.с., старший преподаватель, ORCID: 0000-0002-3405-6980, Ефремова Т. В. — врач кардиолог, ORCID: 0000-0002-3230-3861, Солдатова Г. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-2927-852X, Лифшиц Г. И. — д.м.н., зав. лабораторией персонализированной медицины, профессор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-9048-7710.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Natalikokh@gmail.com

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПП — лекарственные поражения печени, ЛС — лекарственное средство, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НЛР — нежелательные лекарственные реакции, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СЖК — свободные жирные кислоты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, УЗИ ОБП — ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ОХС — общий холестерин, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Рукопись получена 14.08.2018

Рецензия получена 21.09.2018

Принята к публикации 28.09.2018

Genetic risk factors of cytolysis syndrome in the treatment of recrudescence of chronic cardiovascular diseases

Koch N. V.^{1,2}, Voronina E. N.^{1,2}, Efremova T. B.², Soldatova G. S.², Lifshitz G. I.^{1,2}

Aim. To assess the clinical, biochemical, and genetic risk factors for the development of hepatocyte cytolysis syndrome in patients with a combination of fatty liver disease and recrudescence of chronic cardiovascular pathology.

Material and methods. The study included 74 patients with chronic cardiovascular disease (coronary heart disease, chronic heart failure, hypertension) treated in the cardiology department of the Central Clinical Hospital of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences with a normal baseline transaminase level (AST and ALT); 12 of them have increasing of transaminase level on 10-12 days. All patients underwent therapeutic and diagnostic procedures in accordance with the medical standards in Russian Federation. Genotyping of polymorphic loci of the genes of the cytochrome P450 family was carried out using real-time polymerase chain reaction (PCR).

Results. There was no significant correlation between cytolysis syndrome and phenotypic characteristics: gender, age, body mass index. A positive correlation of fatty liver disease with abdominal obesity and body mass index was confirmed. There was no significant correlation between cytolysis syndrome and clinical and biochemical risk factors: comorbidity and lipid profile. The presence of minor allele of cytochrome P-450 — *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19* genes in a patient with fatty liver disease increases the risk of cytolysis syndrome during CVD therapy.

Conclusion. Pharmacogenetic testing of polymorphic variants of cytochrome P-450 — *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19* genes is advisable to recommend to patients with cardiovascular diseases and high-risk of liver disorders for a personalized approach to therapy.

Russian Journal of Cardiology. 2018; 23 (10):76–82

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-76-82>

Key words: hepatic drugs, drug-induced liver injury, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19*.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SD RAS, Novosibirsk;
²Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia.

Koch N. V. ORCID: 0000-0001-6374-1728, Voronina E. N. ORCID: 0000-0002-3405-6980, Efremova T. B. ORCID: 0000-0002-3230-3861, Soldatova G. S. ORCID: 0000-0002-2927-852X, Lifshits G. I. ORCID: 0000-0001-9048-7710.

Received: 14.08.2018 **Revision Received:** 21.09.2018 **Accepted:** 28.09.2018

Гепатотоксические реакции на лекарственные средства (ЛС) занимают важное место в структуре нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и влияют на заболеваемость и смертность населения. Лекарственные поражения печени (ЛПП) могут вызывать более 1200 ЛС [1]. По данным широкомасштабных исследований, проведенных в США, ЛПП встречаются у 2-5% стационарных больных. Учитывая, что ЛПП часто протекают субклинически, истинную их частоту определить затруднительно.

Как правило, ЛПП сопровождаются синдромом цитолиза, что отражается на лабораторных параметрах — повышении в крови печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП), а также содержания билирубина. ЛПП необходимо диагностировать в как можно более ранние сроки, так как продолжающийся прием лекарственных препаратов, предположительно вызвавших поражение печени, способен многократно усилить тяжесть клинических проявлений и существенно повлиять на исход заболевания в целом.

Риск ЛПП повышается при сочетании нескольких неблагоприятных факторов. Среди факторов риска ЛПП — исходное состояние печени (наличие хронического заболевания печени); сочетание нескольких нозологий у пациента, требующих длительного совместного приема препаратов; пол, возраст, характер биотрансформации применяемых препаратов и их доза.

Применение ЛС, которые преимущественно метаболизируются в печени, чаще ассоциируется с повышением уровня АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, печеночной недостаточностью, трансплантацией печени и летальными исходами, чем применение ЛС с другим путем метаболизма. При одновременном приеме 5 препаратов вероятность развития побочных эффектов составляет 4%, 5-10 препаратов — 10%, 10-16 препаратов — 28%.

У пожилых людей часто замедлен метаболизм и выведение лекарств из организма из-за уменьшения объема печеночной паренхимы и снижения в ней кровотока.

Отдельно стоят генетические факторы риска — ферментопатии, нарушающие физиологический механизм детоксикации ксенобиотиков (в частности, конкретных действующих веществ лекарственных средств).

Стеатогепатоз является одним из фоновых заболеваний, повышающих риск ЛПП. Стеатогепатоз — начальная стадия неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), часто развивается при метаболическом синдроме и сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с прогрессированием атеросклероза [2, 3]. Избыточное накопление свободных жирных кислот (СЖК) приводит к “липо-

токсическому стрессу” — повреждающему действию липидов на клетки печени. Избыточное содержание СЖК, особенно, насыщенных, оказывает повреждающее действие на эндоплазматический ретикулум и соответственно к нарушению “созревания” вновь образованных полипептидов. Происходит накопление полипептидов с измененным строением и активация адаптивного ответа, направленного на их разрушение. При чрезмерном разрушении этих белков и срыве адаптационных механизмов начинается цепь молекулярных событий, приводящая к программированной гибели клетки. [4]. С другой стороны, при развитии окислительного стресса в гепатоцитах при жировой болезни печени происходит активация транскрипционного фактора NF- κ B с последующей выработкой провоспалительных цитокинов [5]. Защитным действием при этом могут обладать ненасыщенные жирные кислоты, эссенциальные фосфолипиды, антиоксиданты, силимарин, гиполипидемические средства, глитазоны [6].

У многих больных стеатогепатоз никогда не прогрессирует до стадии развития некротически-воспалительных изменений и фиброза. Ввиду этого возникает предположение, что, помимо стеатоза (“первого толчка”), для развития стеатогепатита требуется наличие некоторых других факторов (“второго толчка”). Дополнительным толчком, способствующим повышению свободных радикалов, способных вызывать окислительный стресс и синдром цитолиза, может стать применение некоторых препаратов. Например, амиодарон накапливается в митохондриях и не только подавляет окисление жирных кислот, способствуя возникновению стеатогепатоза, но и нарушает перенос электронов в дыхательной цепи, что способствует продукции супероксид-анионов, вызывающих реакции перекисного окисления липидов и развитие стеатогепатита.

К генетическим факторам риска ЛПП относятся неблагоприятные аллельные варианты генов системы цитохрома P450, участвующие в биотрансформации многих лекарственных средств, прежде всего, молекулы *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP3A* и др. Для каждого из этих генов известны аллельные варианты, изменяющие активность фермента и приводящие к снижению их активности и замедлению выведения ЛС из организма пациента или повышению активности и ускорению метаболизма ЛС. При этом одновременное применение двух и более препаратов, в метаболизме которых участвует “медленный” вариант цитохрома, усугубляет риск ЛПП. Помимо субстратов, некоторые препараты могут изменять гепатотоксический потенциал других ЛС путем индукции или ингибирования отдельных подклассов ферментов цитохрома P450, что также может приводить к накоплению токсичных метаболитов. Существует международный интернет ресурс с бесплатным досту-

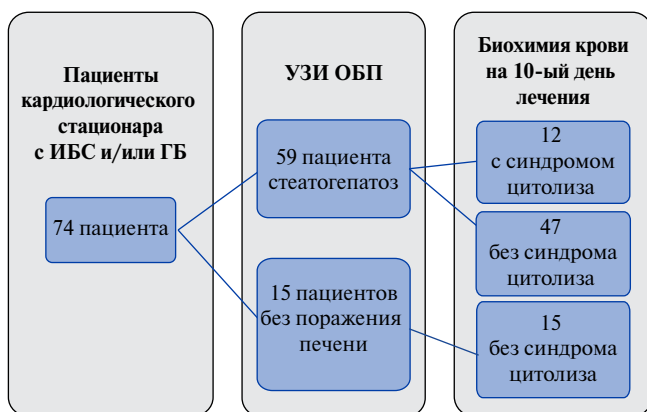


Рис. 1. Распределение по группам пациентов, вошедших в исследование.

пом www.pharmgkb.org, в котором аккумулируются и систематизируются данные исследований в области фармакогенетики, кроме того, информация об особенностях трансформации и выведения ЛС представлена в описании самого препарата.

Пациенты с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями и показаниями к пожизненному применению более чем одного ЛС, а также наличием фонового процесса в печени, такого как НАЖБП, попадают в группу высокого риска ЛПП.

Цель нашего исследования — оценить клинические, биохимические и генетические факторы риска развития синдрома цитолиза гепатоцитов у пациентов с сочетанием стеатогепатоза и обострением хронической сердечно-сосудистой патологии.

Материал и методы

В исследование включены 74 пациента с хроническим сердечно-сосудистым заболеванием (ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), хроническая сердечная недостаточность, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий), проходившие лечение в отделении кардиологического стационара ЦКБ СО РАН (рис. 1), имеющие стеатогепатоз, и без него. Критериями исключения являлись алкогольный анамнез, наличие вирусных гепатитов, инфаркт миокарда (на момент исследования), сахарный диабет 1 типа, кардиальный фиброз печени, онкологическая патология.

Наиболее точным диагностическим методом НАЖБП является морфологический анализ биоптата печени, однако ввиду его инвазивности нами не использовался. Существуют диагностические ультразвуковые критерии, которые широко используются при скрининге патологии печени, согласно которым происходила дифференцировка пациентов, вошедших в исследование. УЗИ-маркеры НАЖБП: повышение эхогенности и диффузная неоднородность паренхимы печени, нечеткость сосудистого рисунка, симптом затухания ультразвукового луча [7].

Таблица 1

Ассоциация фенотипических признаков в группах пациентов со стеатогепатозом и синдромом цитолиза по сравнению с пациентами без патологии печени

Признак	p-lev	
	Стеатогепатоз	Цитолиз
Возраст	0,22	0,058
Пол	0,02	0,94
Курение	0,12	0,13
ИМТ	0,01	0,056

УЗИ-критерии стеатогепатоза были выявлены у 59, у 15 пациентов патологии печени не обнаружено (рис. 1). Всем пациентам были выполнены общеклинические и биохимические анализы: определен общий холестерин и триглицериды, сахар крови, а также уровень печеночных ферментов АСТ и АЛТ при поступлении в стационар и на 10-ый день лечения. В ходе проведенного обследования в условиях стационара установлен основной и сопутствующий диагноз. Всем пациентам проводились лечебные и диагностические мероприятия в соответствии с медицинскими стандартами и рекомендациями, действующими на территории РФ.

Среди пациентов с НАЖБП у 12 выявлены гепатотоксические реакции после 10 дней лечения, выражающиеся в повышении АЛТ более чем в три раза выше верхней границы нормы. Среди пациентов с отсутствием признаков стеатогепатоза, синдрома цитолиза не отмечалось (рис. 1).

При включении в исследование пациенты были осведомлены о цели и методах исследования, о том, что отказ от участия не повлияет на дальнейшее обследование и лечение в условиях стационара. Пациенты давали письменное информированное согласие. Отказ от участия освобождал пациента от исследования. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Генетические исследования. Для анализа аллельных вариантов генов семейства цитохрома P450 пациента была использована лейкомаасса из венозной крови, оставшейся после стандартного биохимического теста. ДНК выделялась фенол-хлороформной экстракцией, по стандартной методике. Генотипирование проводилось в лаборатории фармакогеномики ИХБФМ СО РАН методом ПЦР в реальном времени.

Статистическая обработка данных. Результаты исследования обрабатывались с использованием стандартного пакета программ Statistica 8.0. Для данных с непараметрическим распределением рассчитывали M — медиану и 25-й и 75-й квартили (Q25:Q75).

Таблица 2

Корреляция клинических параметров
со стеатогепатозом и цитоллизом

Сочетание патологии	N	R (Spearman)	p-level
Ожирение & жировой гепатоз	74	0,28	0,012
Ожирение & цитоллиз	74	0,11	0,31
ИБС & жировой гепатоз	74	0,18	0,11
ИБС & цитоллиз	74	-0,14	0,21
ГБ & жировой гепатоз	74	0,14	0,22
ГБ & цитоллиз	74	-0,10	0,36
СД2 & жировой гепатоз	74	0,06	0,60
СД2 & цитоллиз	74	-0,17	0,13

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Таблица 3

Корреляция биохимических показателей
со стеатогепатозом и цитоллизом

Сочетание патологии	N	R (Spearman)	p-level
ОХС & жировой гепатоз	74	0,26	0,02
ОХС & цитоллиз	74	0,22	0,057
ЛПНП & жировой гепатоз	19	0,47	0,039
ЛПНП & цитоллиз	19	0,33	0,16
ЛПВП & жировой гепатоз	34	-0,15	0,39
ЛПВП & цитоллиз	34	0,02	0,87
ТГ & жировой гепатоз	74	0,38	0,00062
ТГ & цитоллиз	74	0,22	0,056
ЩФ & жировой гепатоз	8	0,24	0,55
ЩФ & цитоллиз	8	0,75	0,030
АЛТ & жировой гепатоз	74	-0,30	0,08
АЛТ & цитоллиз	74	0,56	0,00074
АСТ & жировой гепатоз	74	0,15	0,39
АСТ & цитоллиз	74	0,59	0,0004

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды, ЩФ — щелочная фосфатаза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза.

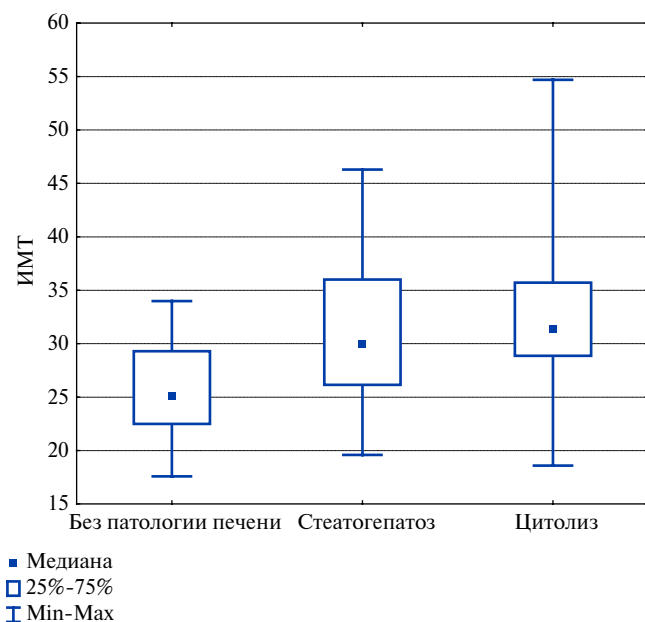


Рис. 2. Распределение ИМТ у пациентов со стеатогепатозом, с синдромом цитоллиза на фоне терапии и без патологии печени.

Значимость различий качественных данных оценивали с использованием критерия χ^2 и точного теста Фишера. Расчет корреляции признаков проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Тесты на соблюдение равновесия Харди-Вайнберга и расчета отношения шансов (OR) и относительного риска (RR) проводили с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия; <https://ihg5.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>). Для всех статистических расчетов при $p\text{-value} < 0,05$ результат считали статистически значимым.

Результаты и обсуждение

Фенотипические и клинические факторы риска синдрома цитоллиза. В исследование включено 74 пациента, 42% — мужчины, 58% — женщины, средний возраст составил 63 года, минимальный — 43, максимальный — 81 год. Возраст пациентов в группе без патологии печени был несколько выше, чем в группе с НАЖБП и цитоллизом, однако достоверных различий не наблюдалось (табл. 1). Высокий индекс массы тела (ИМТ) достоверно влиял на риск стеатогепатоза, но не на синдром цитоллиза (табл. 1, рис. 2). Положительный статус курения отметили 10 пациентов, достоверных различий по данному признаку между группами не выявлено.

Была изучена корреляция клинических параметров с помощью коэффициента корреляции Спирмена между жировым гепатозом, синдромом цитоллиза и следующими нозологиями: ИБС, ГБ, сахарный диабет 2 типа, абдоминальное ожирение. Не выявлено корреляции между возникновением

синдрома цитоллиза гепатоцитов ни с одним из перечисленных признаков (табл. 2). Наличие стеатогепатоза достоверно коррелировало только с абдоминальным ожирением ($p\text{-level} 0,012$) (табл. 2), что подтверждает ранее известные данные о влиянии массы тела пациента и абдоминального ожирения на риск неалкогольной жировой болезни печени [8].

При исследовании лабораторных данных (биохимических показателей крови), была выявлена корреляция жирового гепатоза с показателями липидного профиля: общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов. У пациентов с синдромом цитоллиза не было выявлено отличий в уровне показателей липидного профиля. Синдром цитоллиза достоверно коррелировал только с трансаминазами, высокий уровень которых является одним из критериев синдрома цитоллиза (табл. 3).

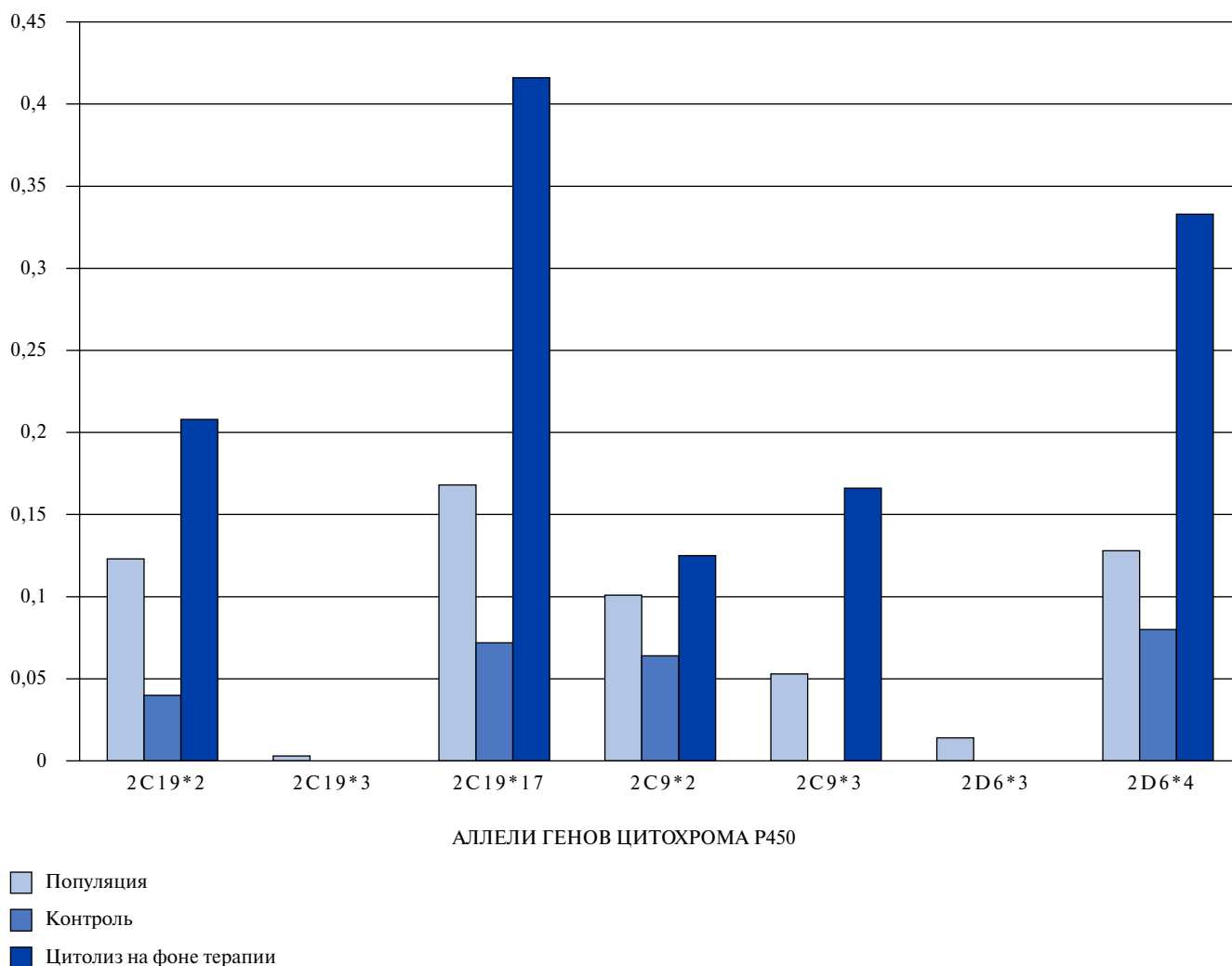


Рис. 3. Распределение частот минорных аллелей генов семейства цитохрома P450 — *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19* у пациентов в популяции, контрольной группе без осложнений терапии и с синдромом цитолиза на фоне лечения.

Наличие НАЖБП (стеатогепатоз и стеатогепатит) коррелировало с уровнем коморбидности, что может быть косвенно связано с большим количеством применяемых ЛС.

Таким образом, среди фенотипических клинических и лабораторных параметров не было выявлено факторов риска синдрома цитолиза и трансформации стеатогепатоза в стеатогепатит.

Генетические факторы риска. Генетическое разнообразие у человека — основа индивидуальных различий биотрансформации ксенобиотиков, к которым и относятся лекарственные средства.

Были проанализированы аллельные варианты генов семейства цитохрома P450 *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, связанные с изменением их активности. Вариант *1/*1 для всех цитохромов является наиболее часто встречаемым в популяции и ассоциирован с нормальной работой цитохрома. Ассоциированными с изменением активности являлись следующие аллельные варианты: *CYP2C9**2, *CYP2C9**3,

*CYP2D6**3, *CYP2D6**4, *CYP2C19**2, *CYP2C19**3, *CYP2C19**17 (“минорные” аллели).

В группе пациентов с синдромом цитолиза выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости “минорных” аллельных вариантов.

Наличие “минорных” аллельных вариантов не являлось фактором риска стеатогепатоза — НАЖБП без синдрома цитолиза.

Частота встречаемости “минорных” аллельных вариантов была достоверно выше в группе с синдромом цитолиза (рис. 3, табл. 4): для аллелей *CYP2C9**3, *CYP2D6**4, *CYP2C19**2, *CYP2C19**17 ($p < 0,01$).

В таблице 4 приведены исследованные генетические локусы (номера rs), которые определяют соответствующие частоты минорного аллеля у европеоидов по данным III фазы международного проекта 1000 геномов на основании анализа 1004 европейцев различных национальностей. Также для сравнения приведена распространенность минорных аллелей у 902 российских доноров на основании данных,

Таблица 4

**Сравнение частот минорных аллелей генов семейства цитохрома P450
по данным проекта 1000 геномов фаза III, популяционной выборки ИХБФМ (г. Новосибирск),
контрольной группе без осложнений терапии и группе с синдромом цитолиза на фоне лечения**

Ген	RS и тривиальное название аллеля		Частый аллель	Редкий аллель	Популяционный контроль		Пациенты, вошедшие в исследование		p(1)	p(2)
					1000g (1004)	ИХБФМ (902)	Контроль (62)	ЛПП (12)		
CYP2C19	rs4244285	*2	G	A	0,145	0,123	0,040 (5)	0,208 (5)	0,007	0,01
CYP2C19	rs4986893	*3	G	A	0,0146	0,003	0	0		
CYP2C19	rs12248560	*17	C	T	0,224	0,168	0,072 (9)	0,416 (10)	0,023	0,0002
CYP2C9	rs1057910	*2	A	C	0,124	0,101	0,064 (8)	0,125 (3)	0,71	0,28
CYP2C9	rs1799853	*3	C	T	0,073	0,053	0	0,166 (4)	0,00001	0,00006
CYP2D6	rs35742686	*3	T	del	0,019	0,014	0	0		
CYP2D6	rs3892097	*4	C	T	0,186	0,128	0,080 (10)	0,333 (8)	0,003	0,0002

Примечание: p(1) — при сравнении популяционной группы ИХБФМ и группы с синдромом цитолиза на фоне терапии, p(2) — при сравнении контрольной группы без осложнений и группы с синдромом цитолиза на фоне терапии.

Таблица 5

**Аллельные варианты цитохромов CYP2C9, CYP2D6 и CYP2C19
у пациентов с НАЖБП и синдромом цитолиза на фоне терапии**

Код пациента	Аллельные варианты цитохромов CYP2C9, CYP2D6 и CYP2C19						
	2C9*2	2C9*3	2D6*3	2D6*4	2C19*2	2C19*3	2C19*17
A01	C/T	A/A	A/A	G/G	A/A	G/G	C/C
A02	C/C	A/C	A/A	G/G	G/G	G/G	T/T
A03	C/T	A/C	A/A	G/A	G/G	G/G	C/C
A04	C/C	A/A	A/A	G/G	G/G	G/G	C/T
A05	C/C	C/C	A/A	G/A	G/G	G/G	T/T
A06	C/C	A/A	A/A	G/A	G/A	G/G	C/T
A07	C/C	A/A	A/A	G/A	A/A	G/G	C/C
A08	C/C	A/A	A/A	G/A	G/G	G/G	C/C
A09	C/C	A/A	A/A	G/A	G/G	G/G	T/T
A10	C/T	A/A	A/A	G/G	G/G	G/G	C/C
A11	C/C	A/A	A/A	G/A	G/G	G/G	C/T
A12	C/C	A/A	A/A	G/A	G/G	G/G	C/C

Примечание: выделены “минорные” генетические варианты.

предоставленных лабораторией фармакогенетики ИХБФМ (г. Новосибирск).

У каждого из 12 пациентов встретился хотя бы один неблагоприятный генетический вариант, а в 66% случаев имели сочетание 2 и более “минорных” аллелей в разных генах семейства цитохрома P450. В таблице 5, представлены конкретные выявленные “минорные” генетические варианты, ассоциированные с изменённой работой ферментов семейства цитохрома P450 у 12 пациентов с ЛПП. Сочетание 2 “минорных” аллельных вариантов в генах семейства цитохрома P450, у одного и того же пациента в группе контроля встретилось у 1 человека, у которого не отмечалось стеатогепатоза. В среднем у пациентов с цитолизом встречалось 2,5 неблагоприятных аллельных варианта, тогда как у пациентов без цитолиза на фоне терапии — 0,5 ($p < 0,001$) (рис. 4).

Сочетание нескольких неблагоприятных аллелей снижает компенсаторные возможности пациента

при повышенном количестве субстратов, которые должны подвергнуться метаболизму с помощью цитохромов семейства P450. При этом критическим может оказаться не только сочетание ЛС в листе назначения, но и применяемые пациентом БАДы без согласования с врачом, на что необходимо обращать внимание пациента. Так, экстракты гинкго билоба и травы зверобоя являются активными ингибиторами CYP2C9, с участием которого происходит метаболизм варфарина, некоторых сартанов и нестероидных противовоспалительных средств (табл. 6). У пациентов, имеющих генетическую предрасположенность к снижению активности ферментов, метаболизирующих ЛС, важно учитывать не только сочетание субстратов конкретных цитохромов, но и ингибиторов данного цитохрома. У пациентов с выявленным неблагоприятным аллельным вариантом соответствующего цитохрома, по возможности, при наличии клинических показаний, необходимо

Таблица 6
Ферменты семейства цитохрома P450
и метаболизм некоторых препаратов

Фермент	Субстраты	Не субстраты (аналоги)	Ингибиторы
<i>CYP2C9</i>	НПВС варфарин, препараты сульфонилмочевины кандесартан, лозартан, телмисартан, ирбесартан	ривароксабан, дабигатран, метформин, валсартан, эпросартан	амиодарон, флуконазол, миконазол, аментофлавон, вальпроевая кислота
<i>CYP2D6</i>	метопролол каптоприл трициклические антидепрессанты амитриптилин	атенолол, бисопролол, карведилол фозиноприл, эналаприл, периндоприл, лизиноприл	флуоксетин, пароксетин, сертралин ритонавир, тербинафин амиодарон, циметидин, целексиксид, кломипрамин метоклопрамид, доксорубин
<i>CYP2C19</i>	клопидогрел, омепразол, эзомепразол вориконазол	тикагрелор пантопразол	флуоксетин, пароксетин, сертралин, антиконвульсанты (вальпроаты, карбамазепин)

заменить препарат на аналогичный с другим типом метаболизма (табл. 6). Основным ферментом биотрансформации метопролола является *CYP2D6*, тогда как около 95% бисопролола метаболизируется с помощью изофермента *CYP3A4*, а *CYP2D6* играет лишь незначительную роль. Атенолол выводится почками в неизмененном виде.

Заключение

Не выявлено достоверной корреляции между синдромом цитолиза и фенотипическими параметрами: пол, возраст, индекс массы тела. Подтверждена поло-

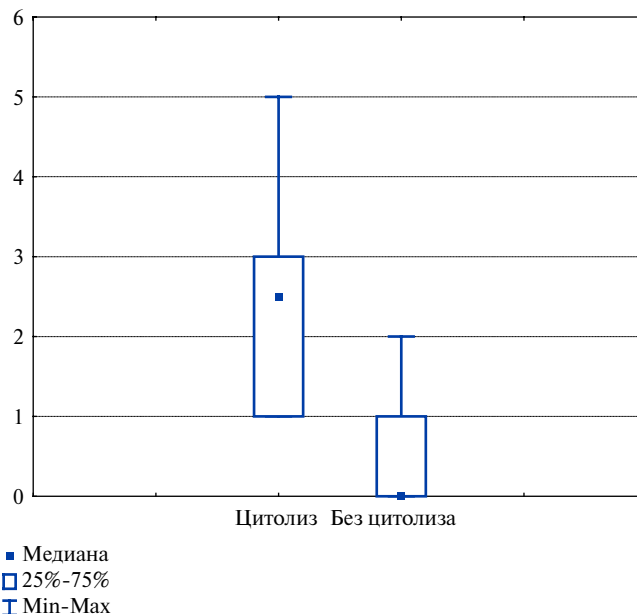


Рис. 4. Количество “минорных” аллелей генов семейства цитохрома P450 у пациентов с синдромом цитолиза и без осложнений терапии.

жительная корреляция НАЖБП с абдоминальным ожирением и ИМТ.

Не выявлено достоверной корреляции между синдромом цитолиза и клиническими и биохимическими факторами.

Присутствие минорных аллелей генов системы цитохрома P-450 — *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19* повышает риск цитолиза у пациентов при лечении обострений ССЗ на фоне стеатогепатоза.

Необходимы дальнейшие фармакогенетические исследования для разработки практических рекомендаций для проведения генетического тестирования пациентам из группы высокого риска ЛПП с целью выбора наиболее безопасной комбинации лекарственной терапии.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Mengoli M, Parmeggiani D, Mengoli MC. Drug-induced hepatotoxicity: clinical and biochemical features of 26 patients and a review of the literature. *Recent Prog Med*. 2011;Jun;102(6):253-60. doi:10.1701/893.9843.
- Van Wagner LB, Rinella ME. Extrahepatic Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Hepatol Rep*. 2016;Jun;15(2):75-85. doi:10.1007/s11901-016-0295-9.
- Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Feb;7(2):234-8. doi:10.1016/j.cgh.2008.11.005.
- Cazanave S, Gores G. Mechanisms and clinical implications of hepatocyte lipooapoptosis. *Clin Lipidol*. 2010;5(1):71-85 doi:10.2217/clp.09.85.
- Kodama Y, Brenner DA. C-Jun N-terminal kinase signaling in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease: multiple roles in multiple steps. *Hepatology*. 2009;49(1):6-8. doi:10.1002/hep.22710.
- Shulpekova YuO. Pathogenic role of lipids in non-alcoholic fatty liver disease. *RJGHC*. 2012; 22(1):45-56. (In Russ.) Шульпекова Ю. О. Патогенетическое значение липидов при неалкогольной жировой болезни печени. *РЖГГК*. 2012;22(1):45-56.
- Introduction to Hepatology: a guide. Schiff YR, Sorrel MF, Maddrey US. A translation from English. Ed. Ivashkin VT, Bauerova AO, Maevskaya MV. 2011. 704 p. (In Russ.) Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С.; Пер. с англ.; под ред. Ивашкина В.Т., Буеверова А.О., Маевской М.В. Введение в гепатологию: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011 704с. ISBN 978-5-9704-1969-4.
- Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association RJGHC. 2016;26(2):24-42 (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *РЖГГК*. 2016;26(2):24-42.

Ассоциация полиморфизма некоторых генов-кандидатов с развитием эндокардитов неинфекционной и инфекционной этиологии

Бахарева Ю. С.¹, Максимов В. Н.^{1,2}, Акиншина Е. И.¹, Чапаева Н. Н.²

Цель. Выявление возможных ассоциативных связей между полиморфизмами генов-кандидатов и развитием эндокардитов инфекционного (ИЭ) и неинфекционного генеза.

Материал и методы. Было обследовано 175 пациентов, которые были разделены на две группы: первая — 81 пациент с неинфекционным эндокардитом и вторая — 94 пациента с ИЭ. Мы приводим сравнительный анализ частот генотипов полиморфизмов пяти генов: rs11697325 (-8202 A/G) гена *MMP9*, 4a/4b гена *NOS3*, rs4340 гена *ACE*, rs2476601 (C1858T) гена *PTPN22*, rs231775 (49 A/G) гена *CTLA4* в группах с эндокардитами и здоровых индивидуумов.

Результаты. Обнаружена ассоциация с эндокардитами rs11697325 (-8202 A/G) гена *MMP9* и 4a/4b гена *NOS3*, а также rs2476601 (C1858T) гена *PTPN22* с ИЭ.

Заключение. Таким образом, для трех из пяти изученных нами полиморфизмов выявлена ассоциация с синдромом вегетаций на клапанном аппарате сердца.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):83–88

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-83-88>

Ключевые слова: неинфекционный и инфекционный эндокардит, однонуклеотидный полиморфизм.

Финансирование. Работа частично поддержана бюджетными проектами № 0324-2018-0002 и № 0324-2017-0048.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск; ²ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Бахарева Ю. С.* — аспирантка, ORCID: 0000-0003-0480-1510, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496, Акиншина Е. И. — м.н.с, лаборатория молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-2924-9147, Чапаева Н. Н. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-0907-5044.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 8578511@inbox.ru

ИЭ — инфекционный эндокардит, НИЭ — неинфекционный эндокардит, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, IL — интерлейкины.

Рукопись получена 27.02.2018

Рецензия получена 23.03.2018

Принята к публикации 30.03.2018

Association of polymorphism of some candidate genes with the development of non-infectious and infectious endocarditis

Bakhareva Yu. S.¹, Maksimov V. N.^{1,2}, Akinshina E. I.¹, Chapaeva N. N.²

Aim. To study association between polymorphisms of candidate genes and the development of non-infectious and infectious endocarditis (IE).

Material and methods. During the study 175 patients were examined. They were divided into two groups: the first group — 81 patients with non-infectious endocarditis and the second one — 94 patients with IE. We present a comparative analysis of the genotype frequencies of the five genes polymorphisms: rs11697325 (-8202 A/G) of the *MMP9* gene, 4a/4b of the *NOS3* gene, rs4340 of the *ACE* gene, rs2476601 (C1858T) of the *PTPN22* gene, rs231775 (49 A/G) of the *CTLA4* gene in groups of patients with endocarditis and healthy individuals.

Results. We found association between endocarditis and rs11697325 (-8202 A/G) of the *MMP9* gene, 4a/4b of the *NOS3* gene, as well as rs2476601 (C1858T) of the *PTPN22* gene with IE.

Conclusion. Thus, association between three of the five polymorphisms and vegetations on the valvular heart apparatus was revealed.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):83–88

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-83-88>

Key words: non-infectious and infectious endocarditis, single nucleotide polymorphism.

Funding. This work was partially supported by budget projects № 0324-2018-0002 and № 0324-2017-0048.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹SRI of Therapy and Prevention Medicine — branch of FSBSI Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SD RAS, Novosibirsk; ²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Bakhareva Yu. S. ORCID: 0000-0003-0480-1510, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496, Akinshina E. I. ORCID: 0000-0002-2924-9147, Chapaeva N. N. ORCID: 0000-0003-0907-5044.

Received: 27.02.2018 **Revision Received:** 23.03.2018 **Accepted:** 30.03.2018

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — это нарушение функции клапанов сердца, обусловленное их деструкцией, ассоциированное с инфекционным воспалением эндокарда, сопровождающееся системными воспалительными и аутоиммунными реакциями. Заболевание может возникнуть в любом воз-

расте, как у детей, так и у пожилых людей. Ежегодная заболеваемость ИЭ составляет 3,8 случая на 100 тыс. населения. Увеличение частоты заболеваемости ИЭ в последние годы связано с распространением оперативных вмешательств и диагностических манипуляций на сердце. Прогноз ИЭ остается более

в чем 80% случаев неблагоприятным. Причиной смерти пациентов становятся септические состояния с проявлением полиорганной недостаточности, тромбоэмболические осложнения с поражением центральной нервной системы, тромбоэмболии легочной артерии [1].

Известно, что некоторые изменения нуклеотидной последовательности ДНК могут влиять на инфекционный процесс, что ранее было доказано для сепсиса и других инфекционных процессов [2]. На ассоциацию с инфарктом миокарда проверялось 939 генов, по 91 из них имеется от 10 до 126 публикаций в PubMed. Поиск генетических маркеров ИЭ только начался и пока не увенчался значимыми находками. В базе данных HuGE Navigator в разделе Phenopedia имеются два фенотипа — эндокардит и бактериальный эндокардит. На ассоциацию с первым фенотипом проверялось 28 генов (из них по 6 генам 2 публикации), со вторым фенотипом — 6 генов. Так, например, показано, что полиморфизмы в гене рецептора тромбоцитов не влияют на течение ИЭ [3]. Не обнаружено достоверных ассоциаций с ИЭ вариантов генов некоторых толл-подобных рецепторов (TLR) и интерлейкинов (IL) [4]. Хотя для одного однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) в гене *TLR2* (R753Q) испанскими исследователями показано довольно высокое отношение шансов (от 3 до 13 в разных моделях). Возможно, это отчасти объясняется небольшим размером исследуемых групп (65 больных ИЭ и 66 человек контроль). И ещё для одного ОНП в гене *IL6* (с.471+870G/A) немецкими исследователями на группе (104 пациента) показана ассоциация с ИЭ [4, 5]. Основа генетической восприимчивости к эндокардитам остаётся малоизученной проблемой. Так, в одном из опубликованных в 2017г исследований на группе пациентов с ИЭ (г. Кемерово) было показано, что генотип GA полиморфизма rs1143634 гена *IL1B*, генотип GT полиморфизма rs3212227 гена *IL12B*, генотип AC полиморфизма rs1130864 гена *CRP* и G аллель полиморфизма rs1801197 гена *CACCR* ассоциированы с уменьшением риска ИЭ, тогда как TT генотип полиморфизма rs1205 в гене *CRP* был связан с более высоким риском ИЭ [6].

Неинфекционный эндокардит (НИЭ) характеризуется отложениями на створках клапанов, не содержащих бактерий [7]. Известно, что НИЭ может развиваться вследствие генетической предрасположенности. Развитие НИЭ может быть связано с нарушением в обмене фолатов, например, у гомозигот по T аллелю, полиморфизма C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы [8]. Представляет клинический интерес первичный антифосфолипидный синдром, развивающийся в результате аутоиммунных реакций к фосфолипидам эндотелия, мембранам эритроцитов и нервных клеток [9].

Исследование молекулярно-генетических основ многофакторных заболеваний относится к одной из наиболее сложных задач современной генетики. Знание генетических факторов, предрасполагающих к развитию заболевания и его осложнений, имеет важное прогностическое значение и может использоваться при досимптоматической диагностике [10]. Мы приводим сравнительный анализ частот генотипов полиморфизмов пяти генов: rs11697325 (-8202 A/G) гена матричной металлопротеиназы-9 (*MMP-9*), 4a/4b гена синтазы оксида азота (*NOS3*), rs4340 гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*), rs2476601 (C1858T) гена, кодирующего тирозиновую фосфатазу 22 типа (*PTPN22*), rs231775 (49 A/G) гена, кодирующего поверхностный антиген цитотоксических Т-лимфоцитов (*CTLA4*) в группах с эндокардитами и здоровых индивидуумов.

Цель исследования: выявление возможных ассоциативных связей между полиморфизмами генов-кандидатов и развитием эндокардитов инфекционного и неинфекционного генеза.

Материал и методы

Первая группа с НИЭ состоит из 81 пациента: 40 мужчин (49,4%), 41 женщина (50,6%). Средний возраст пациентов на момент обследования составил: $43 \pm 13,89$ лет. Вторую группу составили 94 пациента с ИЭ (из них 76 пациентов с первичным эндокардитом и 18 с вторичным эндокардитом). При первичном эндокардите: 54 мужчины и 22 женщины (71,1 и 28,9%, соответственно). При вторичном эндокардите: 15 мужчин и три женщины (83,3 и 16,7%, соответственно). Средний возраст на момент обследования составил $38 \pm 12,46$ и 41 ± 16 лет, соответственно. Средний возраст пациентов не имел существенных различий, большинство составили лица молодого и среднего возраста, по гендерному признаку в группе с НИЭ распределение оказалось в равном процентном соотношении, а в группе инфекционного эндокардита значительно преобладали мужчины, $p=0,001$. Клинический блок исследований включал сбор и анализ: жалоб, анамнеза заболевания и жизни; оценку объективного статуса. Пациенты с недавно перенесенными острыми состояниями (травма, полихимиотерапия, недавнее хирургическое вмешательство), а также беременные были исключены. Двести условно здоровых человек (без клапанной патологии), сопоставимых по возрасту и полу составили контрольную группу.

Информированное согласие было подписано всеми участниками исследования. Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека».

Сыворотка крови была получена у пациентов, проходивших лечение и обследование в условиях

Таблица 1

Частоты генотипов ОНП в группе с НИЭ и ИЭ и контрольной группе

Полиморфизм Ген	Генотипы	Контрольная группа (III) n (%)	Группа с ИЭ (II) n (%)	Группа с НИЭ (I) n (%)	P _{III-II}
rs11697325 <i>MMP9</i>	AA	44 (22)	15 (39,5)	12 (31,6)	0,03
	AG	108 (54)	17 (44,7)	15 (39,5)	
	GG	48 (24)	6 (15,8)	11 (28,9)	
4a/4b <i>NOS3</i>	4a/4a	6 (3)	2 (5,3)	1 (2,6)	0,015
	4a/4b	51 (25,5)	15 (39,5)	17 (44,7)	
	4b/4b	143 (71,5)	21 (55,3)	20 (52,6)	
rs4340 <i>ACE</i>	II	43 (21,5)	6 (15,8)	9 (23,7)	0,53
	ID	105 (52,5)	24 (63,2)	22 (57,9)	
	DD	52 (26)	8 (21,1)	7 (18,4)	
rs231775 <i>CTLA4</i>	AA	52 (26)	12 (31,6)	14 (36,8)	0,3
	AG	102 (51)	18 (47,4)	19 (50)	
	GG	46 (23)	8 (21,1)	5 (13,2)	
rs2476601 <i>PTPN22</i>	CC	150 (75)	25 (65,8)	28 (73,6)	0,01
	CT	48 (24)	7 (18,4)	10 (26,4)	
	TT	2 (1)	6 (15,8)	0	

ГБУЗ НСО ГKB № 34 (главный врач Ярошно В. И.). Генотипирование выполняли на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины. Геномную ДНК выделяли из 6-10 мл венозной крови. Образцы крови до экстракции ДНК хранили при температуре -20° С. Экстракция ДНК из крови проводилась фенол-хлороформным методом. Полиморфизмы 4a/4b гена *NOS3* и I/D гена *ACE* тестировали с помощью ПЦР с фланкирующими праймерами с последующим электрофорезом в полиакриламидном геле, по опубликованным методикам. Полиморфизмы rs11697325 гена *MMP9*, rs2476601 гена *PTPN22*, rs231775 гена *CTLA4* тестировали с помощью ПЦР с анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов по опубликованным методикам [10]. Частоты генотипов в изучаемых группах представлены в таблице 1. Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета SPSS, версия 21.0. Распределение частот генотипов всех полиморфизмов в контрольной группе соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Расчет величины отношения шансов (ОШ) проводили по методу Вульфа-Холдейна, который допускает расчёты по таблице 2x2 для случаев, когда хотя бы одна из ячеек таблицы имеет значение ноль. Достоверность различий частот изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по критерию χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность и двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц — РТМФ2. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Поражение клапанов сердца варьировало от минимальных нарушений (небольшая регургита-

ция, утолщение створок клапанов), выявляемых при эхокардиографическом исследовании до тяжелых пороков (стеноз или недостаточность клапанов сердца). В связи с этим требовалось проведение более детального анализа тромботических наслоений. Диагноз НИЭ был выставлен после исключения инфекционной природы эндокардита, согласно критериям Duke [1]. В группе пациентов с НИЭ отмечали поражение митрального клапана в 88,8% случаев, аортального клапана — в 51,3%. Формирование вегетаций на трикуспидальном клапане являлось наиболее частым при ИЭ: в 77% случаев на интактных клапанах и 28% случаев на измененных клапанах, $p=0,03$. Размер групп относительно невелик, в частности, из-за низкой частоты выявляемости клапанного поражения у пациентов. Особенно низкий процент обнаружения вегетаций характерен для пациентов с НИЭ в связи со скудными клиническими проявлениями: медленно формируется порок сердца, не так быстро, как при ИЭ, прогрессирует сердечная недостаточность.

В нашем исследовании изучены полиморфизмы пяти генов, как возможные молекулярно-генетические маркёры развития эндокардита, как инфекционной, так и неинфекционной природы. По результатам генотипирования, на первом этапе определяли частоты генотипов, изучаемых полиморфизмов, в группах пациентов с эндокардитами и контрольной группе, затем оценивали соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе (по критерию хи-квадрат). У всех исследованных полиморфизмов, распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга.

Предполагается, что некоторые белки, экспрессируемые при ИЭ, могут быть полезны в качестве прогностических биомаркеров болезни. Например, матриксные металлопротеиназы MMP2 и MMP9, а также ингибиторы ММП, синтезируются в пораженных клапанах и представляют собой ферменты, участвующие в деградации тканей и remodelировании вегетаций. Нами выявлено статистически значимое повышение частоты носительства генотипа AA полиморфизма rs11697325 (-8202 A/G) гена *MMP9* в группе пациентов с эндокардитами (у 40%), по сравнению с контрольной группой (в 22%), $p=0,03$. Соответственно, носительство генотипа AA повышает вероятность возникновения эндокардита как инфекционной, так и неинфекционной природы практически в два раза по сравнению с группой контроля, ОШ = 1,95, 95% ДИ: 1,1-3,48, $p=0,03$. При изолированном сравнении группы с ИЭ по отношению к группе контроля, генотип AA rs11697325 (-8202 A/G) гена *MMP-9* повышает риск развития эндокардита более чем в два раза, ОШ: 2,31, 95% ДИ 1,11- 4,81, $p=0,04$.

Эндотелиальные клетки сосудов чувствительны к различным повреждающим факторам, таким как свободные радикалы, воспалительные белки или холестерин, а система синтеза оксида азота является наиболее вероятным звеном, влияющим на эндотелий. Оксид азота задействован в двух важных для сердечно-сосудистой системы процессах: регуляции тонуса гладких мышц сосудов и агрегации тромбоцитов в процессе свертывания крови. При исследовании полиморфизмов генов *NOS3* выявлено, что снижение содержания оксида азота нарушает нормальное функционирование сосудов, повышает тонус сосудистой стенки и усиливает тромбообразование, а увеличение данного фермента является протективной мерой [11]. Частота носительства генотипа 4b/4b гена *NOS3* в группе здоровых лиц оказалась выше, чем у пациентов с эндокардитами, то есть наличие генотипа 4b/4b гена *NOS3* уменьшает вероятность развития эндокардита, причем как инфекционной, так и неинфекционной природы, ОШ = 0,47, 95% ДИ: 0,27-0,81, $p=0,006$. Белки семейства тирозиновой фосфатазы участвуют в предупреждении спонтанной Т-клеточной активации путем дефосфорилирования и инактивации ассоциированных с Т-клеточным рецептором киназ и их субстратов. *PTPN22*, экспрессированный на лимфоцитах через образование комплекса с С-концевой киназой (Src Kinase-CSK), супрессирует последующие медиаторы сигналинга Т-клеточного рецептора. Замена аргининового

на триптофановый аминокислотный остаток (кодон 620-R620W) исключает возможность взаимодействия *PTPN22* с CSK, что приводит к нарушению обратной регуляции активированных лимфоцитов [12]. Отношение шансов развития ИЭ у носителей генотипа ТТ полиморфизма rs2476601 (C1858T) гена *PTPN22* значительно выше по сравнению с носителями двух других генотипов (С/Т+С/С): ОШ = 8,49, 95% ДИ: 1,67-43,02, $p=0,006$. Экспрессия гена *ACE* приводит к увеличению концентрации ангиотензинпревращающего фермента в крови, лимфе и тканях, что является фактором, повышающим риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, гипертрофии левого желудочка, ишемической болезни сердца), болезни почек, атеросклероза, болезни Альцгеймера, кардиомиопатий [13]. Нами не выявлено ассоциаций с эндокардитами I/D полиморфизма гена *ACE*.

Одним из генов-кандидатов является ген *CTLA4* (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4, поверхностный антиген цитотоксических Т-лимфоцитов), белковый продукт которого участвует в регуляции активности Т-лимфоцитов и, следовательно, может играть важную роль в развитии аутоиммунных процессов, наиболее часто ассоциированных с НИЭ. [14]. Нами не выявлено ассоциаций с эндокардитами rs231775 (49 A/G) гена *CTLA4*. Относительно небольшие размеры исследуемых групп, недостаточная их однородность могут быть причиной таких результатов. Однако это общий недостаток исследований генетических ассоциаций с эндокардитами.

Заключение

Обнаружена ассоциация с эндокардитами rs11697325 (-8202 A/G) гена *MMP-9* и 4a/4b гена *NOS3*, а также rs2476601 (C1858T) гена *PTPN22* с ИЭ. Таким образом, для трех из пяти изученных нами полиморфизмов выявлена ассоциативная связь с синдромом вегетаций на клапанном аппарате сердца. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения результатов на выборках большого объема с включением в анализ большого количества полиморфизмов для более полного изучения генетического вклада в развитие эндокардитов.

Финансирование. Работа частично поддержана бюджетными проектами № 0324-2018-0002 и № 0324-2017-0048.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3036-7.
2. Thuny F, Habib G, Le Dolley Y, et al. Circulating matrix metalloproteinases in infective endocarditis: a possible marker of the embolic risk. *PLoS One*. 2011;14(6(4)):e18830.
3. Daga S, Shepherd JG, Callaghan JG, et al. Platelet receptor polymorphisms do not influence *Staphylococcus aureus*-platelet interactions or infective endocarditis. *Microbes Infect*. 2011;13(3):216-25.
4. Weinstock M, Grimm I, Dreier J et al. Genetic Variants in Genes of the Inflammatory Response in Association with Infective Endocarditis *PLoS One*. 2014;9(10):e110151.
5. Bustamante J, Tamayo E, Florez S, et al. Toll-Like Receptor 2 R753Q Polymorphisms Are Associated With an Increased Risk of Infective Endocarditis. *Rev. Esp. Cardiol*. 2011;64(11):1056-9.
6. Ponasenko AV, Kutikhin AG, Khutornaya MV, et al. Inherited Variation in Cytokine, Acute Phase Response, and Calcium Metabolism Genes Affects Susceptibility to Infective Endocarditis. *Mediators Inflamm* 2017. doi:10.1155/2017/7962546 (4 June 2017).
7. Asopa S, Patel A, Omar A. Khan et al. Non-bacterial thrombotic endocarditis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2007;32:696-701.
8. Durante-Mangoni E, Iossa D, Nappi F, et al. Inherited hyper-homocysteinemia as a cause of nonbacterial thrombotic endocarditis. *Heart Valve Dis*. 2011;20(2):232-3.
9. Siddique S, Risse J, Canaud G, et al. Vascular Manifestations in Antiphospholipid Syndrome (APS): Is APS a Thrombophilia or a Vasculopathy? *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(10):64.
10. Rovenskih DN, Maksimov VN, Tatarnikova NP, et al. The role of molecular genetic factors in the risk of acute deep vein thrombosis in the lower limbs. *Byulleten SO RAMN*. 2012;32(4). (In Russ.) Ровенских Д.Н., Максимов В.Н., Татарникова Н.П. и др. Роль молекулярно-генетических факторов в риске развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей. *Бюллетень СО РАМН*. 2012;32(4).
11. Man HS, Yan MS, Lee JJ, et al. Epigenetic determinants of cardiovascular gene expression: vascular endothelium. *Epigenomics*. 2016;8(7):959-79.
12. Alberici F, Martorana D, Vaglio A. Genetic aspects of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;1:37-45.
13. Rani B, Kumar A, Bahl A, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms as potential modifiers of hypertrophic and dilated cardiomyopathy phenotypes. *Mol Cell Biochem*. 2017;27(1-2):1-11.
14. Wang K, Zhu Q, Lu Y, et al. CTLA-4 +49 G/A Polymorphism Confers Autoimmune Disease Risk: An Updated Meta-Analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017;21(4):222-7.

Полиморфизм генов белков, связанных с функцией эндотелия, у пациентов с инфекционным эндокардитом

Понасенко А. В., Цепкина А. В., Кутихин А. Г., Кудрявцева Ю. А.

Цель. Провести ассоциативное исследование зависимости между полиморфизмом пяти сайтов генов *EDN1*, *SELE*, *SELP*, *SELPLG* с рисками развития инфекционного эндокардита (ИЭ) и связью генотипов исследуемых сайтов с концентрацией соответствующих белков в крови.

Материал и методы. В исследование включено 208 пациентов с ИЭ и 300 условно здоровых доноров. Генотипирование проводили по 6 полиморфным сайтам 4 генов методом ПЦР с учетом результатов в режиме реального времени. Уровни эндотелина-1, sE-селектина, sP-селектина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. Определено, что рисковым эффектом в отношении ИЭ обладает аллель Т (генотип G/T) полиморфного сайта rs5370 гена *EDN1* по сверхдоминантному типу наследования (ОШ = 1,58 (95% ДИ 1,05-2,35), $p=0,027$). В то же время, зависимость количественного содержания эндотелина-1, sE- и sP-селектинов от носительства вариативных генотипов соответствующих генов не найдена. Однако отмечено, что у пациентов с ИЭ сывороточные концентрации биологически активных белков эндотелия отличаются от таковых у здоровых лиц.

Заключение. Проведенное исследование подтверждает присутствие маркеров эндотелиальной дисфункции в крови пациентов с ИЭ. Показано наличие ассоциации сайта rs5370 *EDN1* с увеличением риска развития ИЭ у гетерозиготных носителей минорного аллеля Т. Однако необходимо проведение дополнительных исследований для подтверждения этих наблюдений и подробного описания механизма того, как вариативность генов определяет предрасположенность к развитию ИЭ.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):88–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-88-96>

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, *EDN1*, *SELE*, *SELP*, *SELPLG*.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундамен-

тальной темы НИИ КПССЗ № 546-2015-0011 "Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов".

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Понасенко А. В.* — к.м.н., зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3002-2863, Цепкина А. В. — м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-4467-8732, Кутихин А. Г. — к.м.н., с.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8679-4857, Кудрявцева Ю. А. — д.м.н., зав. отделом экспериментальной и клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-6134-7468.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

ronaav@kemcardio.ru

ИЭ — инфекционный эндокардит, ВПС — врожденные пороки сердца, ИКА — информационный критерий Акаике, GWAS — полногеномный поиск ассоциаций, ОШ — отношение шансов.

Рукопись получена 30.08.2018

Рецензия получена 19.09.2018

Принята к публикации 28.09.2018

Polymorphism of protein genes associated with endothelial function in patients with infective endocarditis

Ponassenko A. V., Tsepokina A. V., Kutixin A. G., Kudryavtseva Yu. A.

Aim. To study relationship between the polymorphism of five polymorphic sites of *EDN1*, *SELE*, *SELP*, *SELPLG* genes with the risk of infectious endocarditis (IE) and the connection of genotypes of studied sites with concentration of the corresponding proteins in the blood.

Material and methods. The study included 208 patients with IE and 300 healthy donors. Genotyping was performed on 6 polymorphic sites of 4 genes by real-time PCR. The levels of endothelin-1, sE-selectin, sP-selectin were determined by the ELISA technique.

Results. We determined that the T allele (G/T genotype) of rs5370 polymorphic site of *EDN1* gene have a risk effect on IE in the superdominant mode of inheritance (OR=1,58, 95% CI=1,05-2,35, $p=0,027$). At the same time, the association between levels of endothelin-1, sE and sP selectins and carriage of the variable genotypes of the corresponding genes was not found. We noted that serum concentrations of biologically active endothelial proteins differ between patients with IE and healthy individuals.

Conclusion. The study confirms the presence of endothelial dysfunction markers in the blood of patients with IE. It shows the association between rs5370 site of *EDN1* gene and an increased risk of IE in heterozygous carriers of the minor T allele. However, additional research is needed to confirm these observations and to get detailed description of how gene variability determines underlying risk for IE.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):88–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-88-96>

Key words: infective endocarditis, *EDN1*, *SELE*, *SELP*, *SELPLG*.

Funding. This study was supported by the comprehensive program of fundamental scientific research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental subject of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 546-2015-0011 "Pathogenetic rationale for the development of implants for cardiovascular surgery based on biocompatible materials, with the implementation of a patient-oriented approach using mathematical modeling, tissue engineering methods and genomic predictors."

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Ponassenko A. V. ORCID: 0000-0002-3002-2863, Tsepokina A. V. ORCID: 0000-0002-4467-8732, Kutixin A. G. ORCID: 0000-0001-8679-4857, Kudryavtseva Yu. A. ORCID: 0000-0002-6134-7468.

Received: 30.08.2018 Revision Received: 19.09.2018 Accepted: 28.09.2018

В течение последнего десятилетия в литературе появился достаточный объем научной информации, подтверждающей идею важности молекул функции эндотелия и клеточной адгезии в патофизиологических механизмах развития заболеваний человека, в том числе, связанных с инфекцией. Инфекционный эндокардит (ИЭ) — смертельно опасное заболевание и, несмотря на достижения в его лечении, частота летальных исходов и тяжёлых осложнений при этой патологии остается высокой [1]. Заболеваемость ИЭ регистрируется во всех странах мира, а в Российской Федерации составляет более 10 тыс. человек в год, из которых около 2500 нуждаются в хирургическом вмешательстве. Мужчины заболевают в полтора — три раза чаще, чем женщины. Чаще заболевают лица трудоспособного возраста (20-50 лет), только 25% всех случаев фиксируется в возрастной группе от 60 лет и старше. Частота первичного ИЭ составляет 41,1-69,7% [2]. Несмотря на изменившуюся клиническую картину течения ИЭ, методы его диагностики и лечения совершенствуются параллельно с развитием научно-технического прогресса [1]. Однако молекулярно-генетические тесты в основном направлены на изучение свойств микроорганизмов, потенциальных возбудителей ИЭ: изменения вирулентности [3-5], способов обнаружения [6] или определения механизмов антибиотикорезистентности возбудителя [7]. Клинические исследования описывают факторы и состояния, отягощающие прогноз, такие как: ранее перенесенный ИЭ, нелеченные синие врождённые пороки сердца (ВПС) и ВПС после паллиативных шунтирующих операций, имплантация протезов клапанов сердца или кондуитов, искусственные материалы для восстановления клапанов, двухстворчатый аортальный клапан, пролапс митрального клапана и кальцинированный стеноз аорты [1]. Тем не менее, специалисты отмечают, что зачастую ИЭ развивается без известной патологии сердца (не учитывая ИЭ у лиц, практикующих внутривенное употребление наркотических средств). Несмотря на то, что установлены многочисленные факторы риска, связанные с особенностями клапанного аппарата, 30-50% случаев ИЭ диагностируется у пациентов без каких-либо известных факторов риска [8]. Но всё же недостаточно внимания уделяется генетическим предикторам, определяющим количественный и качественный состав белковых молекул, ответственных за ключевые моменты патогенеза ИЭ — от рецепторов врожденного иммунного ответа и других ассоциированных с успешной элиминацией возбудителя факторов до факторов, обеспечивающих благоприятные условия адгезии микроорганизмов на клапанных структурах сердца.

Селектины являются лектиноподобными трансмембранными гликопротеинами, опосредуют начальное низкоаффинное взаимодействие лейкоцитов

с эндотелиальными клетками. Это переходное связывание приводит к дальнейшей активации лейкоцитов и к последующей устойчивой адгезии и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов. Кроме того, активация лейкоцитов, в ответ на медиаторы инфицирования, имеет решающее значение для адекватной защиты организма от любого вида травм или внедрения бактериального агента. Селектины в основном распознают лиганды, имеющие структуры углеводного региона, сialiрированного антигена Lex (sLex) [9]. Так, при изучении синдрома дефицита адгезии лейкоцитов II (LAD II) показано, что когда на поверхности лейкоцитов отсутствуют лиганды для селективов эндотелиальных клеток, передача сигнала невозможна и нейтрофилы не привлекаются в очаг воспаления. Соответственно, роль эффекторных клеток в активации иммунной системы остается не реализованной. Растворимые циркулирующие формы селективов могут быть обнаружены в плазме, где их концентрации увеличиваются при воспалительных заболеваниях [10]. Существует три тесно связанных члена семейства селективов, каждый из которых экспрессируется на различных типах клеток: на лейкоцитах (L-селектин), эндотелиальных клетках (Е-селектин, Р-селектин) и тромбоцитах (Р-селектин). Своими характеристиками особенно примечателен Е-селектин, активно участвующий в воспалении посредством увеличения своей экспрессии на активированном эндотелии микрососудов, а также в клеточном роллинге, передаче межклеточных сигналов и хемотаксисе. Ранее нами было продемонстрировано [11], что у пациентов с ИЭ даже в подостром периоде, после прохождения медикаментозной терапии, предваряющей операцию по протезированию клапанов сердца, отмечается повышенная активность лейкоцитов и эндотелия. Сопровождается такое состояние увеличением сывороточных концентраций Р- и L-селективов, а в послеоперационном периоде ключевую роль играет Е-селектин, увеличение концентраций которого связано с прогрессированием системного воспалительного ответа и развитием осложнений в виде полиорганной недостаточности. Поэтому нами предположено, что могут существовать генетические детерминанты, связанные с дисфункцией эндотелия и определяющие возникновение условий как для адгезии микроорганизмов на поверхности нативных клапанных структур сердца и на входящем в состав протезов клапанов материале, так и определяющие количество экспрессируемых белков.

Цель исследования: провести анализ генетических ассоциаций с риском развития заболевания и определить взаимосвязь отдельных полиморфных вариантов генов *EDN1*, *SELE*, *SELP*, *SELPLG* с количеством их белковых продуктов в сыворотке крови на трех этапах оперативного лечения ИЭ.

Материал и методы

Исследование проведено на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ). Критерии включения в группу исследования: 1) проживание в Кемеровской области в течение как минимум двух поколений; 2) принадлежность к русскому этносу; 3) клинически (по модифицированным критериям Дьюка при наличии как минимум одного большого и одного малого критериев или трех малых критериев [12]) и гистологически верифицированного диагноза ИЭ; 4) подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: 1) принадлежность к коренным или пришлым этносам; 2) злокачественные новообразования в анамнезе; 3) сопутствующие психические и/или аутоиммунные заболевания; 4) отказ подписать информированное согласие на участие в исследовании. Для группы сравнения внесены поправки: в вышеперечисленные критерии исключения добавлены пункты — отсутствие когда-либо перенесенного или имеющегося ИЭ, хронических инфекционных заболеваний, наркозависимость от инъекционных и не инъекционных препаратов.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ. Все участники подписали Информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Всего в исследование включено 208 пациентов с установленным диагнозом ИЭ, поступивших в клинику НИИ КПССЗ с 2009 по 2016гг. Все пациенты поступили в стационар для оперативного лечения в объеме протезирования клапана сердца, получали антибактериальную терапию до поступления в стационар и находились в “холодном” периоде заболевания (подострый ИЭ).

Визуализация при эхокардиографии подвижных вегетаций на клапанах, флуктуирующих в соответствии с током крови, наблюдалась у всех пациентов, включённых в исследование. Посевы крови на культуральные среды выявили септицемию в 55 (26,5%) случаях. Наиболее частыми случаями обнаружения при положительных результатах посевов были факультативные анаэробные грамположительные микроорганизмы родов *Staphylococcus* и *Streptococcus*. Из всех положительных посевов на долю *St. aureus* приходится 49% идентифицированных возбудителей, на *E. faecalis* — 10,9%, смешанная стрептококко-стафилококковая флора выделена также в 10,9%. Иная микрофлора встречалась в единичных случаях.

Группу сравнения составили 300 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группой исследования. Половозрастные и социальные характеристики групп представлены в таблице 1.

Сбор венозной периферической крови проводили при поступлении в стационар, до проведения тера-

Таблица 1

Количественные показатели,
характеризующие группы обследуемых лиц

Показатель	Группы	
	Пациенты с ИЭ N=208	Группа сравнения N=300
Мужчины, n (%)	136 (65,4)	194 (64,5)
Возраст, лет	46 (от 22 до 77)	55 (от 21 до 81)
Инъекционные наркоманы, n (%)	20 (21,7)	0

певтических и хирургических вмешательств, в вакуумные пробирки с активатором свертывания для биохимического анализа и с антикоагулянтом КЗ-ЭДТА — для молекулярно-генетического тестирования.

Геномную ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции с протеиназой-К по стандартному протоколу. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Контроль качества генотипирования проводили путем повторного генотипирования 10% образцов. Генотипирование проведено по 6 полиморфным сайтам 4 генов. Для исследования выбраны маркерные сайты, имеющие доказанную связь с клиническими эффектами полиморфизма.

Для полиморфных сайтов rs3087459 гена *EDN1*, rs1805193 и s5361 гена *SELE*, rs6136 гена *SELP* и rs2228315 гена *SELPLG* равновесие определенных и ожидаемых частот встречаемости аллелей соответствовало закону распределения Харди-Вайнберга (ХВ). Равновесие не было соблюдено лишь в одном случае. В контрольной группе частота минорного аллеля Т полиморфного сайта rs5370 гена *EDN1* превышала расчетное количество и уровень р составил 0,013. Согласно базе данных dbSNP информационного ресурса открытого доступа NCBI, частота минорного аллеля Т полиморфного сайта rs5370 гена *EDN1* колеблется от 20 до 25% в зависимости от исследуемой популяции (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=5370). В популяции условно-здоровых жителей Кемеровской области, вошедших в нашу группу сравнения, частота встречаемости аллеля Т равнялась 15%. Так как вероятность ошибки генотипирования нами исключена повторным генотипированием 10% случайно выбранных образцов и суммарно по популяции отклонения частот встречаемости от расчетных не отмечено (ХВ $p=0,11$), мы оставили данный полиморфный сайт для проведения дальнейшего анализа. Вероятно, изменение соотношения частот аллельных вариантов данного сайта связано с популяционными процессами адаптации к климатическим и экологическим факторам проживания в промышленном регионе Западной Сибири. Для группы исследования (больные с ИЭ)

Таблица 2

**Распределение частот генотипов полиморфизмов генов
EDN1 (rs3087459, rs5370), SELE (rs1805193, rs5361), SELP (rs6136), SELPLG (rs2228315),
в группе условно здоровых доноров крови и у пациентов с ИЭ, с поправками на пол и возраст)**

Модель наследования	Генотип	Группа сравнения	Пациенты с ИЭ	ОШ (95%ДИ)	P	ИКА
EDN1 (rs3087459)						
Кодоминантная	A/A	220 (73,3%)	140 (67,3%)	1,00	0,32	691,2
	A/C	74 (24,7%)	64 (30,8%)	1,36 (0,91-2,02)		
	C/C	6 (2,0%)	4 (1,9%)	1,05 (0,29-3,78)		
Доминантная	A/A	220 (73,3%)	140 (67,3%)	1,00	0,14	689,3
	A/C-C/C	80 (26,7%)	68 (32,7%)	1,34 (0,91-1,97)		
Рецессивная	A/A-A/C	294 (98,0%)	204 (98,1%)	1,00	0,95	691,5
	C/C	6 (2,0%)	4 (1,9%)	0,96 (0,27-3,45)		
Сверхдоминантная	A/A-C/C	226 (75,3%)	144 (69,2%)	1,00	0,13	689,2
	A/C	74 (24,7%)	64 (30,8%)	1,36 (0,91-2,01)		
Лог-аддитивная	---	---	---	1,26 (0,89-1,79)	0,19	689,8
EDN1 (rs5370)						
Кодоминантная	G/G	221 (73,7%)	138 (66,3%)	1,00	0,071	688,2
	G/T	66 (22,0%)	64 (30,8%)	1,55 (1,04-2,33)		
	T/T	13 (4,3%)	6 (2,9%)	0,74 (0,27-1,99)		
Доминантная	G/G	221 (73,7%)	138 (66,3%)	1,00	0,076	688,3
	G/T-T/T	79 (26,3%)	70 (33,6%)	1,42 (0,96-2,09)		
Рецессивная	G/G-G/T	287 (95,7%)	202 (97,1%)	1,00	0,39	690,7
	T/T	13 (4,3%)	6 (2,9%)	0,66 (0,25-1,75)		
Сверхдоминантная	G/G-T/T	234 (78,0%)	144 (69,2%)	1,00	0,027	686,6
	G/T	66 (22,0%)	64 (30,8%)	1,58 (1,05-2,35)		
Лог-аддитивная	---	---	---	1,22 (0,88-1,68)	0,23	690,1
SELE (rs1805193)						
Кодоминантная	G/G	242 (80,7%)	168 (80,8%)	1,00	0,79	374,3
	A/G	55 (18,3%)	39 (18,8%)	1,02 (0,65-1,61)		
	A/A	3 (1,0%)	1 (0,5%)	0,48 (0,05-4,66)		
Доминантная	G/G	242 (80,7%)	168 (80,8%)	1,00	0,98	372,5
	A/G-A/A	58 (19,3%)	40 (19,2%)	0,99 (0,63-1,56)		
Рецессивная	G/G-A/G	297 (99,0%)	207 (99,5%)	1,00	0,5	372,7
	A/A	3 (1,0%)	1 (0,5%)	0,48 (0,05-4,63)		
Сверхдоминантная	G/G-A/A	245 (81,7%)	169 (81,2%)	1,00	0,91	372,4
	A/G	55 (18,3%)	39 (18,8%)	1,03 (0,65-1,62)		
Лог-аддитивная	---	---	---	0,97 (0,63-1,47)	0,87	372,6
SELE (rs5361)						
Кодоминантная	T/T	248 (82,7%)	170 (81,7%)	1,00	0,54	692,2
	G/T	48 (16,0%)	37 (17,8%)	1,12 (0,70-1,80)		
	G/G	4 (1,3%)	1 (0,5%)	0,36 (0,04-3,29)		
Доминантная	T/T	248 (82,7%)	170 (81,7%)	1,00	0,79	691,4
	G/T-G/G	52 (17,3%)	38 (18,3%)	1,07 (0,67-1,69)		
Рецессивная	T/T-G/T	296 (98,7%)	207 (99,5%)	1,00	0,32	690,5
	G/G	4 (1,3%)	1 (0,5%)	0,36 (0,04-3,22)		
Сверхдоминантная	T/T-G/G	252 (84,0%)	171 (82,2%)	1,00	0,6	691,2
	G/T	48 (16,0%)	37 (17,8%)	1,14 (0,71-1,82)		
Лог-аддитивная	---	---	---	1,00 (0,66-1,54)	0,98	691,5
SELP (rs6136)						
Кодоминантная	T/T	235 (78,3%)	166 (79,8%)	1,00	0,88	693,2
	G/T	61 (20,3%)	40 (19,2%)	0,93 (0,59-1,45)		
	G/G	4 (1,3%)	2 (1,0%)	0,71 (0,13-3,91)		
Доминантная	T/T	235 (78,3%)	166 (79,8%)	1,00	0,69	691,3
	G/T-G/G	65 (21,7%)	42 (20,2%)	0,91 (0,59-1,41)		

Рецессивная	T/T-G/T	296 (98,7%)	206 (99,0%)	1,00	0,7	691,3
	G/G	4 (1,3%)	2 (1,0%)	0,72 (0,13-3,96)		
Сверхдоминантная	T/T-G/G	239 (79,7%)	168 (80,8%)	1,00	0,76	691,4
	G/T	61 (20,3%)	40 (19,2%)	0,93 (0,60-1,46)		
Лог-аддитивная	---	---	---	0,91 (0,61-1,36)	0,64	691,3
SELPLG (rs2228315)						
Кодоминантная	C/C	268 (89,3%)	189 (90,9%)	1,00	0,33	691,2
	C/T	30 (10,0%)	19 (9,1%)	0,90 (0,49-1,64)		
	T/T	2 (0,7%)	0 (0,0%)	0,00 (0,00-NA)		
Доминантная	C/C	268 (89,3%)	189 (90,9%)	1,00	0,57	691,2
	C/T-T/T	32 (10,7%)	19 (9,1%)	0,84 (0,46-1,53)		
Рецессивная	C/C-C/T	298 (99,3%)	208 (100,0%)	1,00	0,15	689,4
	T/T	2 (0,7%)	0 (0,0%)	0,00 (0,00-NA)		
Сверхдоминантная	C/C-T/T	270 (90,0%)	189 (90,9%)	1,00	0,74	691,4
	C/T	30 (10,0%)	19 (9,1%)	0,90 (0,49-1,66)		
Лог-аддитивная	---	---	---	0,80 (0,45-1,42)	0,44	690,9

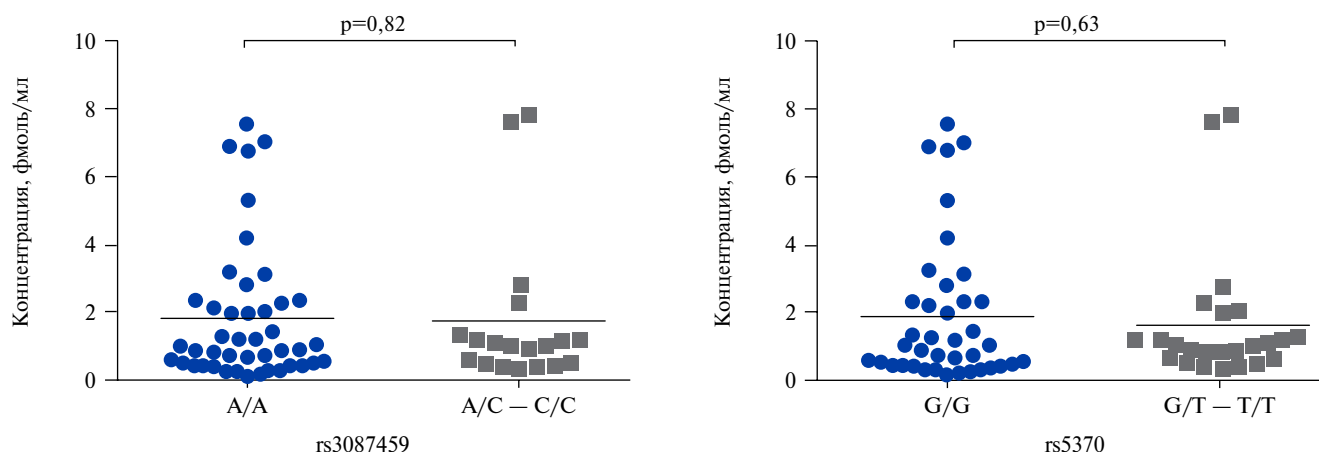


Рис. 1. Зависимость концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови от носительства генотипов полиморфных сайтов *EDN1*.

отклонений от расчетных частот не наблюдалось, однако частота аллеля Т и в этой группе была ниже (18%, ХВ $p=0,82$), чем в опубликованных данных.

Для анализа ассоциаций полиморфных вариантов и количественного содержания в сыворотке крови из всей выборки пациентов с ИЭ выбрано 73 пациента без наркозависимости, имеющих ИЭ нативного митрального клапана. Исключение из этого типа анализа реципиентов протезов (протезный эндокардит), лиц с врожденными аномалиями аортального клапана и наркозависимых продиктовано необходимостью условной стандартизации факторов, при которых на экспрессию специфических белков эндотелия не будут воздействовать дополнительные факторы риска.

Концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1), sE-селектина и sP-селектина определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем компаний eBioscience/Affymetrix (США) и R&D Systems (США) в соответствии с инструкцией производителя. Анализ иммуно-

ферментных реакций проводили с использованием микропланшетного ридера УНИПЛАН/АИФР-01 (Пикон, Россия).

Статистическая обработка данных проведена с использованием специализированного программного обеспечения SNPstats и GraphPadPrism (GraphPadSoftware). Для обработки количественных данных использован тест для независимых выборок Краскала-Уолиса и U-критерий Манна-Уитни. Центральную тенденцию выражали в виде медианы (Me), рассеяние в виде 25-го и 75-го (25Q; 75Q) процентилей. Для графической демонстрации корреляционных связей между двумя переменными использованы диаграммы рассеяния. Однолокусный анализ связи генотипов с переменного ответа проведен на математическом построении пяти моделей наследования: кодоминантная, доминантная, рецессивная, сверхдоминантная и лог-аддитивная. Количественное выражение рисков производили в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала к нему (95% ДИ). Для выбора из нескольких статистических моде-

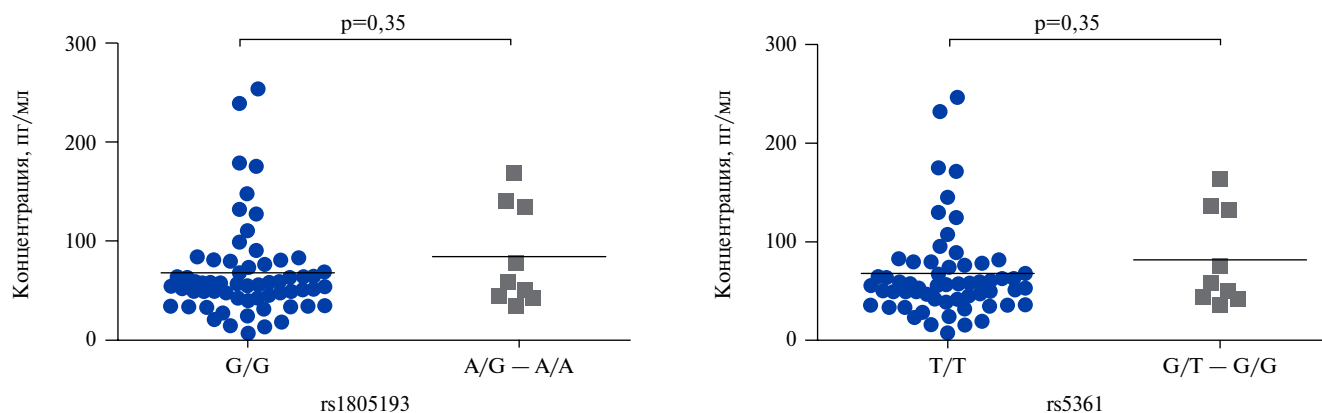


Рис. 2. Зависимость концентрации sE-селектина в сыворотке крови от носительства генотипов полиморфных сайтов *SELE*.

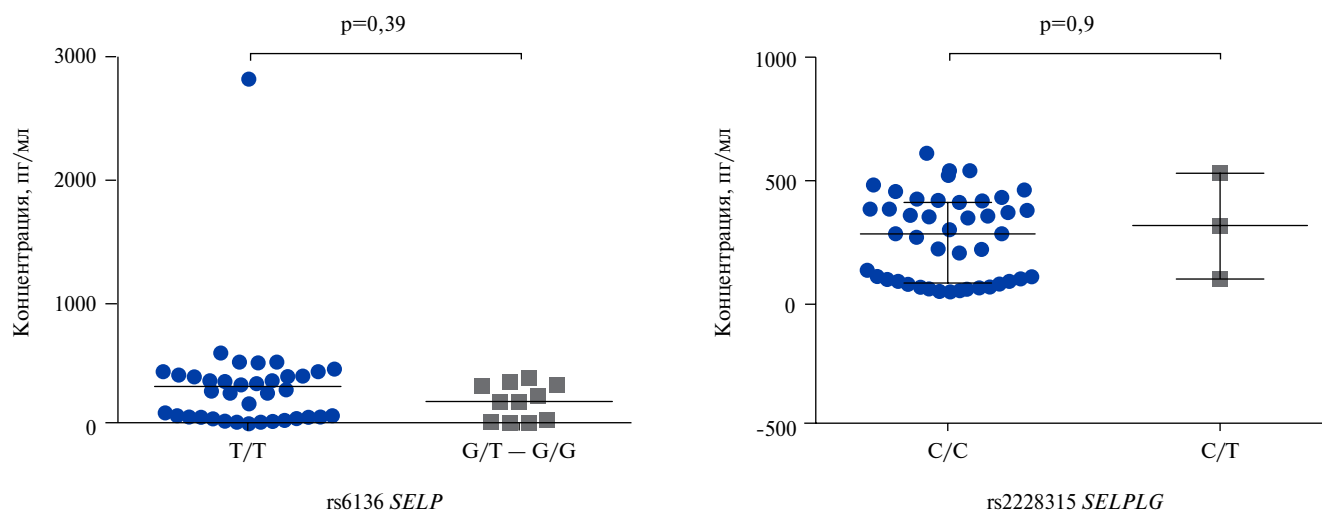


Рис. 3. Зависимость концентрации sP-селектина в сыворотке крови от носительства генотипов полиморфных сайтов *SELP* и *SELPLG*.

лей применили информационный критерий Акаике (ИКА) — самой вероятной моделью наследования являлась модель наименьшего ИКА.

Критическим уровнем статистической значимости отличий между анализируемыми параметрами принят уровень $p < 0,05$.

Результаты

При анализе ассоциаций выявлена одна статистически значимая связь ($p = 0,027$): полиморфный сайт rs5370 гена *EDN1* (табл. 2) связан с увеличением риска развития ИЭ у гетерозиготных носителей минорного аллеля Т по сверхдоминантному типу наследования. Иных ассоциаций не обнаружено.

Установлено, что у лиц с ИЭ концентрации эндотелина-1 колебались от 0,12 до 7,84 фмоль/мл, однако среднее значение по группе составило 0,99 (0,46; 2,19) фмоль/мл. В ассоциативном анализе между носительством гомозиготных генотипов по мажорному аллелю против генотипов, содержащих минорный аллель, полиморфных сайтов гена *EDN1* и концентрацией ЭТ-1 в сыворотке крови у пациентов с ИЭ

нативного митрального клапана статистически значимой разницы не определено (рис. 1).

Аналогично, не обнаружено статистически значимых связей между сывороточными концентрациями sE-селектина (рис. 2) в сыворотке крови (средняя концентрация 56,65 (43,35; 84,05) пг/мл) и носительством гомозиготных генотипов по мажорному аллелю против генотипов, содержащих минорный аллель, полиморфных сайтов гена *SELE*.

Полиморфные сайты генов *SELP* и *SELPLG* также не продемонстрировали влияния на количество (в среднем 281,3 (78,2; 410,9) пг/мл) сывороточного содержания sP-селектина (рис. 3) у пациентов обследуемой группы.

Иных закономерностей выявлено в исследовании не было.

Обсуждение

Сосудистый эндотелий выполняет свои основные функции, в том числе и участие в воспалительном ответе, за счет биологически активных веществ [13]. Известно, что здоровый эндотелий представляет

собой неадгезивную поверхность, а дисфункцию эндотелия сосудов можно рассматривать как дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными механизмами, со сдвигом в сторону вторых. От степени этого дисбаланса, и способности эндотелиоцитов противостоять ему, зависит дальнейшее развитие биологических событий в стенке сосудов. Традиционно считают, что эндотелиальная дисфункция непосредственно связана с нарушением равновесия медиаторов, обеспечивающих регуляцию сосудистого тонуса: эндогенными факторами сосудистой релаксации (NO, натрийуретический пептид типа C) и констрикции (эндотелин-1, простагландин, F2a) [14]. Литературные данные свидетельствуют о сложном патогенезе дисбаланса функции эндотелия. В его развитии наиболее вероятно принимают участие множество факторов, начиная от вариабельности кодирующих биологически активные белки генов и возраста, заканчивая факторами образа жизни и окружающей среды. Экспериментальные данные и наблюдения подтверждают предположение, что патогенные микроорганизмы прикрепляются к сосудистым эндотелиальным клеткам или участкам сосудистого повреждения, инициирующим внутрисосудистые инфекции только при наличии определенных условий микроокружения. В обзоре Golias C, et al. [9] обосновали парадигму патофизиологии клеточной адгезии при развитии ИЭ, в которой эндотелий играет ключевую роль.

В работах наших соотечественников также показано значение эндотелиальной дисфункции при ИЭ. Доказано, что у пациентов с ИЭ преобладает вазоконстрикция. Эндотелин-1 является самым распространенным из семейства эндотелинов, а также самым мощным вазоконстриктором, концентрация которого в плазме крови человека в норме составляет 0,1-1 фмоль/мл или не выявляется [15]. Соответственно, при патологических состояниях, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией, его концентрации должны увеличиваться относительно нормальных значений. Однако в нашем исследовании показано, что у обследованных пациентов среднее значение концентраций не отличалось от описываемых для нормы (0,99 (0,46; 2,19) фмоль/мл). Тем не менее, у отдельных пациентов регистрировались более высокие значения (до 7,84 фмоль/мл), что предположительно могло быть связано с полиморфизмом гена, его кодирующего, и с более активной экспрессией. Однако таких закономерностей выявлено не было. Предполагаем, что такое состояние обусловлено медикаментозной терапией и подавлением воспалительного ответа на момент обследования практически у всех поступающих в стационар пациентов. Тем не менее, определенное количество лиц может иметь более выраженное воспаление, ассоцииро-

ванное с определенными видами микроорганизмов. В этом отношении рациональным представляется сбор сепарированных по нескольким признакам групп (как то — этиологический агент, давность инфекции, длительность и объем антимикробной терапии и концентрация эндотелина-1) с последующим проведением ассоциативных исследований внутри таких структурированных групп. К сожалению, в настоящее время наша группа не обладает возможностью провести такое исследование по причине очень низкой диагностической ценности бактериологических посевов (73,5% пациентов не имеют подтверждения этиологического агента в бактериальных культурах).

Высокие же концентрации селектинов (для sE = 56,65 (43,35; 84,05) пкг/мл и sP = 281,3 (78,2; 410,9) пг/мл в сравнении с данными здоровых лиц — sE = 32,8 (18,2±1,33) [16] и sP = 39,39±1,52 [17]) вполне закономерны. Е-селектин и Р-селектин синтезируются в эндотелиальных клетках, и в покое их концентрации незначительны. В случае повреждения ткани и последующей активации эндотелия, например цитокинами (интерлейкином-1 (IL-1) или фактором некроза опухоли (TNFα) в первую очередь) или некоторыми продуктами бактериального распада, активирующими фактор транскрипции NF-κB, селектины способны быстро транспортироваться из клетки на поверхность. При этом, Р-селектин хранится в особых гранулах — “тельцах Вайбеля-Паладе” и его генная и белковая транскрипция стимулируется провоспалительными агентами, такими как TNFα, IL-1, липополисахаридом (LPS) [18], и под воздействием противовоспалительного интерлейкина-4 (IL-4) [19]. В отличие от Р-селектина, Е-селектин не хранится в клетке в запасе и его необходимо транскрибировать, переводить и переносить на поверхность клетки [16]. При этом в нашей ранней работе [20] показано наличие дисфункции цитокиновой регуляции воспалительного ответа у пациентов с ИЭ. Соответственно, дисбаланс иммунного ответа не может не найти отражения в развитии дисфункции эндотелия. В то же время, в настоящей работе мы не нашли никакой взаимосвязи между изучаемыми полиморфными сайтами соответствующих генов и рисками развития ИЭ, а также их концентрации не имели зависимости от полиморфизма в этих сайтах. Помимо причин, описанных выше, существует вероятность, что при выборе полиморфных сайтов для исследования мы упустили более значимый сайт, но до нашего исследования, насколько нам известно, подобных поисков генетических полиморфизмов не производилось. Результаты же первого исследования GWAS по связи генной изменчивости с ИЭ опубликованы совсем недавно — в апреле 2018г [21]. Авторы изучали потенциальную генетическую предрасположенность

к развитию ИЭ в случае бактериемии *S. aureus*. В исследовании определено, что четыре SNP, близко расположенных на хромосоме 3, предположительно связаны с *S. aureus*-ассоциированным ИЭ. При этом, определены не рисковые, а протективные эффекты минорных аллелей SNP гена *SLC7A14* (Solute Carrier Family 7, член 14). Этот ген кодирует гликозилированный катионный аминокислотный транспортерный белок с 14 транс-мембранными доменами. Экспрессируется в основном в фибробластах кожи, нейронной ткани и первичных эндотелиальных клетках, и, как прогнозируется, белок опосредует лизосомальное поглощение катионных аминокислот. Авторы не нашли никакой связи с вариабельностью генов врождённого иммунного и воспалительного ответа, ранее описанных в литературе [22-25], или с генами эндотелиальной функции [26]. Однако сами исследователи сообщают, что основным ограничением проведенного ими исследования является отсутствие статистической значимости результатов, полученных в GWAS, за счет малых размеров выборки, анализа только *S. aureus*-ассоциированного ИЭ и скудной информации о функции белка *SLC7A14*, что затрудняет интерпретацию его роли в патофизиологическом механизме, связывающем экспрессию этого гена с появлением ИЭ. В заключении авторы говорят о том, что для подтверждения результатов потребуются более крупные когорты, но такие исследования будут очень востребованы.

Литература/References

- Habib G, Lancellotti P, Antunes M, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis. Russian Journal of Cardiology. 2016;21(5):65-116. (In Russ.) Habib G, Lancellotti P, Antunes M, et al. Рекомендации ESC по ведению больных с инфекционным эндокардитом 2015. Российский кардиологический журнал. 2016;21(5):65-116. doi:10.15829/1560-4071-2016-5-65-116.
- Gurevich MA. Several points about infective endocarditis in present-day practice. Almanac of Clinical Medicine. 2014;(35):30-3. (In Russ.) Гуревич М.А. Некоторые особенности современного инфекционного эндокардита. Альманах клинической медицины. 2014;(35):30-3. doi:10.18786/2072-0505-2014-35-30-33.
- Faraji R, Behjati-Ardakani M, Moshtaghioun SM, et al. The diagnosis of microorganism involved in infective endocarditis (IE) by polymerase chain reaction (PCR) and real-time PCR: A systematic review. The Kaohsiung journal of medical sciences. 2018;34(2):71-8. doi:10.1016/j.kjms.2017.09.011.
- Jans C, Boleij A. The road to infection: Host-microbe interactions defining the pathogenicity of *Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus* complex members. Frontiers in microbiology. 2018;9:603. doi:10.3389/fmicb.2018.00603.
- Mevada V, Patel R, Patel B, et al. Comparative homology model building and docking evaluation for RNA III inhibiting peptide of Multi drug resistant *Staphylococcus aureus* strain MRSA252. Comput Biol Chem. 2018;73:189-99. doi:10.1016/j.compbiolchem.2018.02.011.
- Boujlelben I, Gdoura R, Hammami A. A broad-range PCR technique for the diagnosis of infective endocarditis. Brazilian Journal of Microbiology. 2018. doi:10.1016/j.bjm.2017.03.019.
- Domitrovic TN, Hujer AM, Perez F, et al. Multidrug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Causing Prosthetic Valve Endocarditis: A Genetic-Based Chronicle of Evolving Antibiotic Resistance. In Open forum infectious diseases. 2016;3(4):ofw188. doi:10.1093/ofid/ofw188.
- Hoen B, Duval X. Epidemiology of infective endocarditis. La Revue du praticien. 2012;62(4):511-4.
- Golias C, Batistatou A, Bablekos G, et al. Physiology and pathophysiology of selectins, integrins, and IgSF cell adhesion molecules focusing on inflammation. A paradigm model on infectious endocarditis. Cell communication & adhesion. 2011;18(3):19-32. doi:10.3109/15419061.2011.606381.
- Barthel SR, Gavino JD, Descheny L, et al. Targeting selectins and selectin ligands in inflammation and cancer. Expert opinion on therapeutic targets. 2007;11(11):1473-91. doi:10.1517/14728222.11.11.1473.
- Ponassenko AV, Khutornaya MV, Antonova LV, et al. Dynamics of concentration of cell adhesion molecules at formation systemic inflammatory response after surgery acquired heart diseases. Fundamental research. 2014;7-3:549-53. (In Russ.) Понасенко А.В., Хуторная М.В., Антонова Л.В. и др. Динамика концентраций молекул клеточной адгезии при формировании системного воспалительного ответа после оперативного лечения приобретённых пороков сердца. Фундаментальные исследования. 2014;7-3:549-53.
- Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur. Heart J. 2009;30:19:2369-413.
- Inzhutova AI, Larionov AA, Salmina AB, et al. Molecular and cellular mechanisms of endothelial dysfunction in different pathology. report 1. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2010;5:85-8. (In Russ.) Инжутова А.И., Ларионов А.А., Салмина А.Б. и др. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции различного генеза (сообщение 1). Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010;5:85-8.
- Попова АА, Березикова ЕН, Маянская СД. Mechanism of endothelial dysfunction development. Siberian Medical Review. 2010;64(4):7-11. (In Russ.) Попова А.А., Березикова Е.Н., Маянская С.Д. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования. Сибирское медицинское обозрение. 2010;64(4):7-11.
- Dremina NN, Shurygin MG, Shurygina IA. Endothelin is normal and with pathology. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2016;10(2):210-4. (In Russ.) Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Эндотелин в норме и при патологии. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016;10(2):210-4.
- Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart

Заключение

Проведенное нами исследование подтверждает присутствие маркеров эндотелиальной дисфункции в крови пациентов с ИЭ. Определено наличие одной ассоциации между полиморфным сайтом rs5370 гена *EDN1* и увеличением риска развития ИЭ у гетерозиготных носителей минорного аллеля Т по сверхдоминантному типу наследования. В то же время, мы не обнаружили связи между полиморфизмом изучаемых сайтов генов *EDN1*, *SELE*, *SELP*, *SELPLG* и ассоциированных с ними белков. Однако наше исследование имеет достаточное количество ограничений, что обуславливает потребность дополнительных исследований для подтверждения этих наблюдений и подробного описания механизма того, как вариабельность генов определяет предрасположенность к развитию ИЭ.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 546-2015-0011 “Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов”.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation*. 1997;96(12):4219-25. doi:10.1161/01.CIR.96.12.4219.
17. Yagoda AV, Koroj PV, Gilyazova GI. Selectins as predictors of stable virological clearance in chronic viral hepatitis C. *Medical news of north Caucasus*. 2013;8(3):5-9. (In Russ.) Ягода А.В., Корой П.В., Гилязова Г.И. Селектины как предикторы стабильного вирусологического клиренса при хроническом вирусном гепатите С. *Медицинский вестник северного Кавказа*. 2013; 8(3):5-9. doi:10.14300/mnnc.2013.08001.
18. Janeway C. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. New York: Garland Science. 2005. ISBN 0-8153-4101-6.
19. Wang J, Li J, Liu Q. Association between platelet activation and fibrinolysis in acute stroke patients. *Neurosci. Lett*. 2005;384(3):305-9. doi:10.1016/j.neulet.2005.04.090.
20. Ponasenko AV, Khutornaya MV, Golovkin AS, et al. Potential role as a proinflammatory cytokines in postoperative severe systemic inflammatory response syndrome undergoing heart valve replacement surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013;(4):71-6. (In Russ.) Понасенко А.В., Хуторная М.В., Головкин А.С. и др. Вклад провоспалительных цитокинов в формирование системного воспалительного ответа после операций протезирования клапанов сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013;4:71-6.
21. Moreau K, Clemenceau A, Le Moing V, et al. Human Genetic Susceptibility to Native Valve Staphylococcus aureus Endocarditis in Patients With S. aureus Bacteremia: Genome-Wide Association Study. *Frontiers in microbiology* 2018; 9: 640. doi:10.3389/fmicb.2018.00640.
22. Golovkin AS, Ponasenko AV, Yuzhalin AE, et al. An association between single nucleotide polymorphisms within TLR and TREM-1 genes and infective endocarditis. *Cytokine*. 2015;71:16-21. doi:10.1016/j.cyto.2014.08.001.
23. Ponasenko AV, Kutikhin AG, Khutornaya MV, et al. Inherited variation in cytokine, acute phase response, and calcium metabolism genes affects susceptibility to infective endocarditis. *Mediators Inflamm*. 2017;1-21. doi:10.1155/2017/7962546.
24. Weinstock M, Grimm I, Dreier J, et al. Genetic variants in genes of the inflammatory response in association with infective endocarditis. *PLoS One*. 2014;9(10):e110151. doi:10.1371/journal.pone.0110151.
25. Bustamante J, Tamayo E, Flórez S, et al. Toll-like receptor 2 R753Q polymorphisms are associated with an increased risk of infective endocarditis *Rev EspCardiol*. 2011;64(11):1056-9. doi:10.1016/j.recesp.2011.02.024.
26. Kerrigan SW, McDonnell C. Dysregulation of the endothelium following Staphylococcus aureus infection. *BiochemSoc Trans*. 2015;43(4):715-9. doi:10.1042/BST20140309.

Бисопролол / Периндоприл

Новый препарат

БИСОПРОЛОЛ
+
ПЕРИНДОПРИЛ

ЗАЩИТА СЕРДЦА
МОЖЕТ БЫТЬ
ПРОСТОЙ И ДОСТУПНОЙ

ПРЕСТИЛОЛ®
5мг/5мг

ПРЕСТИЛОЛ®
5мг/10мг

ПРЕСТИЛОЛ®
10мг/10мг

таблетка
в день

Артериальна гіпертензія

Стабильная ишемическая болезнь сердца

Стабильная хроническая сердечная недостаточность

*Одна таблетка вместо двух

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРЕСТИЛОЛ®

1. Препараты, содержащие в своем составе 5 мг/5 мл, 10 мг/10 мл, 15 мг/15 мл, 20 мг/20 мл, 30 мг/30 мл, 40 мг/40 мл, 50 мг/50 мл, 60 мг/60 мл, 70 мг/70 мл, 80 мг/80 мл, 90 мг/90 мл, 100 мг/100 мл, 120 мг/120 мл, 150 мг/150 мл, 200 мг/200 мл, 250 мг/250 мл, 300 мг/300 мл, 350 мг/350 мл, 400 мг/400 мл, 450 мг/450 мл, 500 мг/500 мл, 600 мг/600 мл, 700 мг/700 мл, 800 мг/800 мл, 900 мг/900 мл, 1000 мг/1000 мл, 1200 мг/1200 мл, 1500 мг/1500 мл, 2000 мг/2000 мл, 2500 мг/2500 мл, 3000 мг/3000 мл, 3500 мг/3500 мл, 4000 мг/4000 мл, 4500 мг/4500 мл, 5000 мг/5000 мл, 6000 мг/6000 мл, 7000 мг/7000 мл, 8000 мг/8000 мл, 9000 мг/9000 мл, 10000 мг/10000 мл, 12000 мг/12000 мл, 15000 мг/15000 мл, 20000 мг/20000 мл, 25000 мг/25000 мл, 30000 мг/30000 мл, 35000 мг/35000 мл, 40000 мг/40000 мл, 45000 мг/45000 мл, 50000 мг/50000 мл, 60000 мг/60000 мл, 70000 мг/70000 мл, 80000 мг/80000 мл, 90000 мг/90000 мл, 100000 мг/100000 мл, 120000 мг/120000 мл, 150000 мг/150000 мл, 200000 мг/200000 мл, 250000 мг/250000 мл, 300000 мг/300000 мл, 350000 мг/350000 мл, 400000 мг/400000 мл, 450000 мг/450000 мл, 500000 мг/500000 мл, 600000 мг/600000 мл, 700000 мг/700000 мл, 800000 мг/800000 мл, 900000 мг/900000 мл, 1000000 мг/1000000 мл, 1200000 мг/1200000 мл, 1500000 мг/1500000 мл, 2000000 мг/2000000 мл, 2500000 мг/2500000 мл, 3000000 мг/3000000 мл, 3500000 мг/3500000 мл, 4000000 мг/4000000 мл, 4500000 мг/4500000 мл, 5000000 мг/5000000 мл, 6000000 мг/6000000 мл, 7000000 мг/7000000 мл, 8000000 мг/8000000 мл, 9000000 мг/9000000 мл, 10000000 мг/10000000 мл, 12000000 мг/12000000 мл, 15000000 мг/15000000 мл, 20000000 мг/20000000 мл, 25000000 мг/25000000 мл, 30000000 мг/30000000 мл, 35000000 мг/35000000 мл, 40000000 мг/40000000 мл, 45000000 мг/45000000 мл, 50000000 мг/50000000 мл, 60000000 мг/60000000 мл, 70000000 мг/70000000 мл, 80000000 мг/80000000 мл, 90000000 мг/90000000 мл, 100000000 мг/100000000 мл, 120000000 мг/120000000 мл, 150000000 мг/150000000 мл, 200000000 мг/200000000 мл, 250000000 мг/250000000 мл, 300000000 мг/300000000 мл, 350000000 мг/350000000 мл, 400000000 мг/400000000 мл, 450000000 мг/450000000 мл, 500000000 мг/500000000 мл, 600000000 мг/600000000 мл, 700000000 мг/700000000 мл, 800000000 мг/800000000 мл, 900000000 мг/900000000 мл, 1000000000 мг/1000000000 мл, 1200000000 мг/1200000000 мл, 1500000000 мг/1500000000 мл, 2000000000 мг/2000000000 мл, 2500000000 мг/2500000000 мл, 3000000000 мг/3000000000 мл, 3500000000 мг/3500000000 мл, 4000000000 мг/4000000000 мл, 4500000000 мг/4500000000 мл, 5000000000 мг/5000000000 мл, 6000000000 мг/6000000000 мл, 7000000000 мг/7000000000 мл, 8000000000 мг/8000000000 мл, 9000000000 мг/9000000000 мл, 10000000000 мг/10000000000 мл, 12000000000 мг/12000000000 мл, 15000000000 мг/15000000000 мл, 20000000000 мг/20000000000 мл, 25000000000 мг/25000000000 мл, 30000000000 мг/30000000000 мл, 35000000000 мг/35000000000 мл, 40000000000 мг/40000000000 мл, 45000000000 мг/45000000000 мл, 50000000000 мг/50000000000 мл, 60000000000 мг/60000000000 мл, 70000000000 мг/70000000000 мл, 80000000000 мг/80000000000 мл, 90000000000 мг/90000000000 мл, 100000000000 мг/100000000000 мл, 120000000000 мг/120000000000 мл, 150000000000 мг/150000000000 мл, 200000000000 мг/200000000000 мл, 250000000000 мг/250000000000 мл, 300000000000 мг/300000000000 мл, 350000000000 мг/350000000000 мл, 400000000000 мг/400000000000 мл, 450000000000 мг/450000000000 мл, 500000000000 мг/500000000000 мл, 600000000000 мг/600000000000 мл, 700000000000 мг/700000000000 мл, 800000000000 мг/800000000000 мл, 900000000000 мг/900000000000 мл, 1000000000000 мг/1000000000000 мл, 1200000000000 мг/1200000000000 мл, 1500000000000 мг/1500000000000 мл, 2000000000000 мг/2000000000000 мл, 2500000000000 мг/2500000000000 мл, 3000000000000 мг/3000000000000 мл, 3500000000000 мг/3500000000000 мл, 4000000000000 мг/4000000000000 мл, 4500000000000 мг/4500000000000 мл, 5000000000000 мг/5000000000000 мл, 6000000000000 мг/6000000000000 мл, 7000000000000 мг/7000000000000 мл, 8000000000000 мг/8000000000000 мл, 9000000000000 мг/9000000000000 мл, 10000000000000 мг/10000000000000 мл, 12000000000000 мг/12000000000000 мл, 15000000000000 мг/15000000000000 мл, 20000000000000 мг/20000000000000 мл, 25000000000000 мг/25000000000000 мл, 30000000000000 мг/30000000000000 мл, 35000000000000 мг/35000000000000 мл, 40000000000000 мг/40000000000000 мл, 45000000000000 мг/45000000000000 мл, 50000000000000 мг/50000000000000 мл, 60000000000000 мг/60000000000000 мл, 70000000000000 мг/70000000000000 мл, 80000000000000 мг/80000000000000 мл, 90000000000000 мг/90000000000000 мл, 100000000000000 мг/100000000000000 мл, 120000000000000 мг/120000000000000 мл, 150000000000000 мг/150000000000000 мл, 200000000000000 мг/200000000000000 мл, 250000000000000 мг/250000000000000 мл, 300000000000000 мг/300000000000000 мл, 350000000000000 мг/350000000000000 мл, 400000000000000 мг/400000000000000 мл, 450000000

Материал предназначен для специалистов



Ассоциации генетических маркеров симпатoadренальной системы и эндотелиальной дисфункции с ишемической болезнью сердца на примере малочисленной популяции шорцев

Михалина Е. В.¹, Мулерова Т. А.^{1,2}, Максимов В. Н.³, Воевода М. И.³, Огарков М. Ю.^{1,2}

Цель. Установить ассоциации полиморфизмов генов-кандидатов, кодирующих компоненты эндотелиальной (*NOS3*, *MTHFR*) и симпатoadренальной систем (*ADRB1*, *ADRA2B*) с ишемической болезнью сердца (ИБС) в когорте малочисленной популяции Горной Шории.

Материал и методы. Проведено клинико-эпидемиологическое исследование в районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза, п. Шерегеш, г. Таштагол). Анализ факторов риска включал: учет возраста, пола, показателя индекса массы тела, окружности талии, наличие/отсутствие артериальной гипертензии (АГ), курения, наличия нарушений липидного и углеводного обменов. Диагноз ИБС выставлялся на основании трех эпидемиологических критериев: кодирования электрокардиограммы по Миннесотскому коду, опросника Rose и инфаркта миокарда в анамнезе. Обследуемым проведено молекулярно-генетическое тестирование. Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. Статистическая обработка проводилась с помощью программ "STATISTICA 6.1" (StatSoft Inc., США) и SNPStats.

Результаты. Распространенность ИБС в когорте шорцев составила 9,7%. Результаты нашего исследования установили взаимосвязь генетических маркеров симпатoadренальной и эндотелиальной систем с коронарным атеросклерозом в коренной малочисленной популяции шорцев. С высоким риском развития атеросклеротической болезни сердца ассоциировался генотип 4b/4a гена *NOS3* (ОШ 2,57; 95% ДИ (1,12-5,86), $p=0,026$) по доминантному типу наследования. Установлена взаимосвязь генотипа T/T гена *MTHFR* с ИБС по рецессивному типу наследования (ОШ 13,28; 95% ДИ (1,79-98,40), $p=0,024$).

Заключение. Благодаря генетическим исследованиям, появляется реальная возможность не только проводить точную молекулярную диагностику, но и определять предрасположенность человека к тому или иному заболеванию. Выявление генетической предрасположенности к ИБС, может быть проведено задолго до появления клинических симптомов, что позволяет эффективно предупреждать её развитие или отодвигать сроки манифестации.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):98–104
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-98-104

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, этнос, полиморфизм генов-кандидатов, ассоциации, ген *MTHFR*, ген *NOS3*.

Финансирование. Исследование частично поддержано бюджетным проектом № 0324-2016-0002.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²НГИУВ — филиал ФГБОУ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Новокузнецк; ³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины" — филиал ФГБУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Михалина Е. В. — м.н.с. лаборатории эпидемиологии ССЗ, ORCID: 0000-0002-8473-4962, Мулерова Т. А. * — к.м.н, с.н.с. лаборатории эпидемиологии ССЗ, доцент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-0657-4668, Максимов В. Н. — д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, член корреспондент РАМН, директор, ORCID: 0000-0001-9425-413X, Огарков М. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, зав. лабораторией эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-7252-4845.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mulerova-77@mail.ru

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ВОЗ — всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, САС — симпатoadренальная система, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеиды высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеиды низкой плотности, ЦРБ — центральная районная больница, ЭКГ — электрокардиограмма, OR — (odds ratio) относительный риск.

Рукопись получена 20.01.2018

Рецензия получена 12.02.2018

Принята к публикации 19.02.2018

Associations of genetic markers of the sympathoadrenal system and endothelial dysfunction with coronary heart disease on the example of a small Shoriya population

Mikhailina E. V.¹, Mulerova T. A.^{1,2}, Maksimov V. N.³, Voevoda M. I.³, Ogarkov M. Yu.^{1,2}

Aim. To establish associations of polymorphisms of candidate genes coding for the components of the endothelial (*NOS3*, *MTHFR*) and sympathoadrenal systems (*ADRB1*, *ADRA2B*) with coronary heart disease (CHD) in the cohort of the small population of Mountain Shoriya.

Material and methods. A clinical and epidemiological study was conducted in the areas of Mountain Shoriya (Orton, Ust-Kabyrza, Sheregesh, Tashtagol). Analysis of risk factors included recording the age, sex, body mass index, waist circumference, presence/absence of arterial hypertension (AH), smoking, and the presence of disorders of lipid and carbohydrate metabolism. CHD diagnosis was made by three epidemiological criteria: coding of the electrocardiogram according to the Minnesota code, Rose questionnaire, and a history of myocardial infarction. The patient underwent molecular genetic testing. DNA isolation from blood was carried out by the method of phenol-chloroform extraction. Statistical processing was carried out using the programs STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., USA) and SNPStats.

Results. The prevalence of CHD in the Shoriya cohort was 9.7%. The results of our study established the relationship of genetic markers of the sympathoadrenal and endothelial systems with coronary atherosclerosis in the indigenous population of

Shoriya. The high risk of atherosclerotic heart disease was associated with the 4b/4a genotype of the *NOS3* gene (OR 2.57, 95% CI (1.12-5.86), $p=0,026$) according to the dominant mode of inheritance. The relationship of the T/T genotype of the *MTHFR* gene with CHD by recessive inheritance was established (OR 13.28; 95% CI (1.79-98.40), $p=0,024$).

Conclusion. Due to genetic research, there is a real opportunity not only to carry out accurate molecular diagnostics, but also to determine an underlying risk for a disease. Detection of genetic disposition to CHD can be carried out long before the onset of clinical symptoms, which can effectively prevent its development.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):98–104
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-98-104

Key words: coronary heart disease, ethnos, polymorphism of candidate genes, associations, *MTHFR* gene, *NOS3* gene.

Funding. The study was partially supported by budget project № 0324-2016-0002.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;
²NSIPI — branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health, Novokuznetsk; ³SRI of Therapy and Prevention Medicine — branch of FSBSI Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SD RAS, Novosibirsk, Russia.

Mikhailina E.V. ORCID: 0000-0002-8473-4962, Mulerova T.A. ORCID: 0000-0002-0657-4668, Maksimov V.N. ORCID: 0000-0002-7165-4496, Voevoda M.I. ORCID: 0000-0001-9425-413X, Ogarkov M. Yu. ORCID: 0000-0002-7252-4845.

Received: 20.01.2018 **Revision Received:** 12.02.2018 **Accepted:** 19.02.2018

Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) в России составляет 13,5%, что практически в два раза выше, чем в США — 7% [1]. В патогенезе ИБС важнейшее значение имеют два механизма: дисфункция эндотелиальной и активация симпатоадреналовой систем (САС). Известно, что каждая из них при коронарном атеросклерозе ассоциирована с полиморфизмом ряда генов, определяющих функцию эндотелия и адренорецепторов [2, 3]. Ранее установлена связь между геном эндотелиальной NO-синтазы 3 типа (*NOS3*) и вероятностью развития у пациента ИБС [4]. Не вызывает сомнений негативная роль в отношении риска развития атеросклероза коронарных артерий повышенного уровня гомоцистеина в крови. Ген *MTHFR* влияет на уровень гомоцистеина посредством регуляции метаболизма фолиевой кислоты. Полиморфизм С677Т данного гена приводит к снижению активности метилтетрагидрофолатредуктазы, что в свою очередь повышает риск развития коронарной патологии [5]. Кроме этого, снижение чувствительности адренергических рецепторов миокарда приводит к патологической гиперактивации САС. Практический интерес представляет изучение роли полиморфизмов генов *ADRB1* и *ADRA2B*, кодирующих бета-адренорецепторы, в развитии ИБС [6].

Известно, что эпидемиология и особенности течения заболеваний связаны не только со средовыми, социальными и культурными факторами, но и с генетическими особенностями, индивидуальными для каждого отдельного этноса. Именно поэтому в последние годы исследования генетической компоненты предрасположенности к ИБС проводятся на разных этнических когортах [7-9].

Цель исследования: установить ассоциации полиморфизмов генов-кандидатов, кодирующих компоненты эндотелиальной системы (*NOS3*, *MTHFR*) и САС (*ADRB1*, *ADRA2B*) с ИБС в когорте малочисленной популяции Горной Шории.

Материал и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование в районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза, п. Шерегеш, г. Таштагол). Осмотры специалистов проходили в условиях экспедиции по стандартным методикам (анкетирование, сбор жалоб, клинический осмотр) на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов и поликлиники ЦРБ г. Ташта-

гол. Выборка составила 937 человек коренного населения (шорцев) в возрасте от 18 лет и старше. Когорта была разделена по полу и по возрасту (группа 18-64 года, 65 лет и старше). Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Анализ факторов риска включал: учет возраста, пола, показателя индекса массы тела, окружности талии, наличие/отсутствие артериальной гипертензии (АГ), курения, наличия нарушений липидного и углеводного обменов.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (1997г), ожирение определяли при индексе массы тела 30,0 кг/м² и более. Критериями абдоминального ожирения считали окружность талии выше 94 см у мужчин и свыше 80 см у женщин.

Измерение систолического и диастолического артериального давления (АД) проводили по стандартной методике. За критерий АГ принимали уровень АД равный или более 140/90 мм рт.ст., либо меньший уровень на фоне приема антигипертензивной терапии. Регулярно курившими считали лиц, выкуривающих 1 сигарету и более в день.

Забор крови проводили натощак, после 12-часового периода голодания. Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) в сыворотке крови оценивали с помощью стандартных тест-систем фирмы ThermoFisherScientific (Финляндия). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с европейскими рекомендациями 2016г.

В группу респондентов с нарушениями углеводного обмена включали лиц с нарушенной гликемией натощак (глюкоза плазмы натощак 6,1-6,9 ммоль/л), лиц с нарушением толерантности к глюкозе (глюкоза плазмы натощак <7,0 ммоль/л и через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста ≥7,8 ммоль/л и <11,1 ммоль/л), лиц с сахарным диабетом 2 типа (глюкоза плазмы натощак ≥7,0 ммоль/л или через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста ≥11,1 ммоль/л или случайного определения ≥11,1 ммоль/л).

Конечная оценка наличия ИБС проводилась по сумме трех эпидемиологических критериев: на основе кодирования ЭКГ по Миннесотскому коду,

Таблица 1

Характеристика пациентов с/без ИБС среди коренного населения Горной Шории

Показатель	Лица с ИБС (n=70)	Лица без ИБС (n=653)	P
Возраст, лет, M±SD	67,2±13,1	47,0±15,2	0,001
Рост, см, M±SD	152,8±7,4	157,5±8,5	0,001
Вес, кг, M±SD	59,0±13,0	61,2±13,0	0,190
Курение, n (%)	20 (28,6%)	253 (38,7%)	0,095
ИМТ, кг/м ² , M±SD	25,3±5,2	24,7±5,0	0,345
ИМТ ≥30 кг/м ² , n (%)	11 (15,7%)	96 (14,7%)	0,821
ОТ, см, M±SD	83,8±13,6	82,6±12,2	0,467
ОТ ≥80 см у женщин и ≥94 см у мужчин, n (%)	29 (41,4%)	212 (32,5%)	0,131
САД, мм рт.ст., M±SD	163,5±28,6	133,4±25,2	0,001
ДАД, мм рт.ст., M±SD	88,4±11,2	82,3±12,1	0,001
ОХС, ммоль/л, M±SD	5,8±1,2	5,3±1,2	0,005
ОХС >5,0 ммоль/л, n (%)	52 (74,3%)	354 (54,2%)	0,008
ХС-ЛНП, ммоль/л, M±SD	3,5±0,9	3,0±1,0	0,005
ХС-ЛНП >3,0 ммоль/л, n (%)	29 (69,1%)	210 (43,0%)	0,001
ХС-ЛВП, ммоль/л, M±SD	1,4±0,4	1,4±0,5	0,861
ХС-ЛВП <1,2 ммоль/л у женщин, <1,0 ммоль/л у мужчин, n (%)	10 (14,3%)	105 (16,1%)	0,750
ТГ, ммоль/л, M±SD	1,5±1,0	1,4±1,1	0,421
ТГ >1,7 ммоль/л, n (%)	14 (20,3%)	142 (21,7%)	0,530
Глюкоза, ммоль/л	5,9±1,5	5,4±1,3	0,018
УО, n (%)	22 (31,4%)	146 (22,4%)	0,069

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ОХС — общий холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды, УО — углеводный обмен.

опросника Rose и инфаркта миокарда в анамнезе. ЭКГ регистрировалась при помощи электрокардиографа “SCHILLER CARDIOVIT AT-2”, в положении лежа, в 12 стандартных отведениях, при скорости движения ленты 25 мм/сек. Провели оценку распространённости следующих изменений ЭКГ согласно Миннесотскому коду: определенная ИБС (коды 1-1, 1-2), бессимптомная ИБС (коды 4-1, 4-2, 5-1, 5-2, при отсутствии кодов 3-1, 3-3), возможная ИБС (коды 1-2-8, 1-3), возможная ишемия (коды 4-3, 5-3), ишемия с гипертрофией миокарда левого желудочка (коды 4-1, 4-2, 5-1, 5-2 при наличии 3-1, 3-3) и аритмическая форма ИБС (коды 7-1, 6-1, 6-2, 8-3).

Для молекулярно-генетического тестирования у обследуемых кровь из кубитальной вены собирали в вакуумные пробирки (Vacuette, Австрия) с стандартизованным содержанием антикоагулянта K3EDTA (1,2-2,0 мг на 1 мл крови) утром натощак. Для обеспечения полного перемешивания реагента и крови сразу же после наполнения пробирки её аккуратно переворачивали 8-10 раз. Выделение ДНК из крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции [10]. Полиморфизмы генов *NOS3* (VNTR, 4b/4a), *MTHFR* (с.677C>T, Ala222Val, rs1801133), *ADRB1* (с.145A>G, Ser49Gly, rs1801252) и *ADRA2B* (I/D, rs28365031) тестировали с помощью ПЦР по следующим методикам, описанным Snapir A, et al. (2003), Lima JJ, et al. (2007) и Salimi S, et al. (2006) [11-13]. Для

контроля качества 10% случайно выбранных образцов были подвергнуты повторному генотипированию. Лабораторный персонал не имел данных о персонификации образцов.

Статистическая обработка проводилась с помощью программ “STATISTICA 6.1” (StatSoft Inc., США) и SNPStats. Для описания количественных показателей использовано среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Равенство дисперсий в сравниваемых группах оценивалось критерием Левина. При фактическом распределении близком к нормальному и при равенстве дисперсий в сравниваемых группах использовались параметрические критерии сравнения количественных показателей, при несоблюдении данных условий — непараметрические аналоги. Сравнение 2-х групп проводилось t-критерием Стьюдента для несвязанных выборок (параметрический) и критерием Манна-Уитни (непараметрический). Для характеристики качественных признаков рассчитывали удельный вес вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона, при доле ожидаемых чисел в таблицах менее пяти использовался критерий Фишера. Относительный риск (OR — odds ratio) заболевания по конкретному генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ). Подсчитывали ОШ для оценки ассоциации между определен-

Таблица 2

**Ассоциации генов-кандидатов ССЗ, кодирующие компоненты САС
и эндотелиальной системы, с ИБС в когорте шорцев**

Генотипы	Частота генотипов среди лиц с ИБС (%)	Частота генотипов среди лиц без ИБС (%)	P	ОШ	95% ДИ
Ген <i>NOS3</i> , VNTR, 4b/4a					
4b/4b	66,0	79,8	0,025	0,54	0,31-0,93
4b/4a	32,0	19,2	0,035	1,81	1,05-3,14
4a/4a	2,0	0,9	0,442	1,84	0,313-10,84
Ген <i>MTHFR</i> , rs1801133					
C/C	74,0	76,1	0,742	0,91	0,49-1,64
C/T	22,0	22,4	0,947	0,98	0,52-1,84
T/T	4,0	1,5	0,555	2,33	0,68-7,98
Ген <i>ADRB1</i> , rs1801252					
A/A	52,0	49,8	0,764	1,08	0,64-1,83
A/G	48,0	40,4	0,299	1,32	0,78-2,22
G/G	0,0	9,9	0,007	-	-
Ген <i>ADRA2B</i> , rs28365031					
I/I	48,0	27,7	0,003	2,16	1,29-3,63
I/D	30,0	47,0	0,022	0,52	0,29-0,93
D/D	22,0	25,3	0,616	0,85	0,45-1,61

ными генотипами и риском развития заболевания по стандартной формуле $OR = a/b \times d/c$, где *a* и *b* — количество больных, имеющих и не имеющих мутантный генотип, соответственно, *d* и *c* — количество человек в контрольной группе, имеющих и не имеющих мутантный генотип. ОШ указан с 95% доверительным интервалом (ДИ) в пяти моделях наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Различия признавались статистически значимыми при вероятности отклонить нулевую гипотезу (*p*) менее 0,05.

Результаты

Распространенность ИБС в популяции шорцев составила 12,3%. Основные показатели, характеризующие когорту шорцев с данным заболеванием и без него, представлены в таблице 1. В опубликованных ранее данных была показана распространенность генотипов изучаемых полиморфизмов генов-кандидатов, кодирующих компоненты эндотелиальной системы (*NOS3*, *MTHFR*) и САС (*ADRB1*, *ADRA2B*) в коренной этнической группе Горной Шории [14, 15].

При изучении полиморфизмов генов эндотелиальной системы (*NOS3* и *MTHFR*) среди коренных жителей Горной Шории установлены ассоциации с ИБС гена *NOS3* (табл. 2).

При обследовании населения выявлено, что гомозиготный генотип 4b/4b гена *NOS3* обладал протективным действием в отношении развития ИБС. Аллель 4b в гомозиготном состоянии реже встречался у обследованных с данной патологией по сравнению с лицами без неё: 66,0% против 79,8% (*p*=0,026) (ОШ 0,54; 95% ДИ (0,31-0,93)). Напротив, лица с гетерозиготным генотипом 4b/4a данного гена чаще определя-

лись среди респондентов с ИБС (32,0%), чем среди шорцев без коронарной патологии (19,2%, *p*=0,035). Отношение шансов выявить лиц с коронарным атеросклерозом было выше почти в 2 раза среди носителей генотипа 4b/4a по сравнению с носителями двух других генотипов (ОШ 1,81; 95% ДИ (1,09-3,14)). У коренных жителей с генотипом 4a/4a достоверных различий среди больных ИБС и здоровых не отмечено: 2,0% против 1,0%, соответственно (*p*=0,442) (ОШ 1,84; 95% ДИ (0,31-10,84)).

При изучении распространенности ИБС у шорцев в зависимости от полиморфизма гена *MTHFR* статистически значимых отличий не получено. Так, частота гомозиготного генотипа C/C среди обследованных с коронарным атеросклерозом составила 74,0%, среди лиц без ИБС — 76,1% (*p*=0,742) (ОШ 0,91; 95% ДИ (0,49-1,64)). Носители гетерозиготного генотипа C/T встречались среди 22,0% респондентов с ИБС и 22,4% (*p*=0,947) не имеющих данной патологии (ОШ 0,98; 95% ДИ (0,52-1,84)). Носительство мутантного аллеля Т в гомозиготном состоянии не влияло на риск возникновения коронарной болезни сердца: 4,0% и 1,5%, соответственно (*p*=0,555) (ОШ 2,33; 95% ДИ (0,68-7,98)).

Для обоих генов САС (*ADRB1* и *ADRA2B*) выявлены ассоциации с ИБС (табл. 2). 52,0% шорцев с ИБС и 49,8% без данной патологии имели гомозиготный генотип A/A гена *ADRB1* (*p*=0,764) (ОШ 1,08; 95% ДИ (0,64-1,83)). Наличие гетерозиготного генотипа A/G также не влияло на вероятность развития ИБС, так как данный генотип встречался у 48,0% обследованных с ИБС и у 40,4% без нее (*p*=0,299) (ОШ 1,32; 95% ДИ (0,78-2,22)). Среди респондентов с коронарной патологией носительство аллеля G

в гомозиготном состоянии не зарегистрировано. Среди лиц без коронарной патологии генотип G/G определялся у 9,9% ($p=0,020$), что может служить подтверждением его протективного эффекта.

Среди коренных жителей отношение шансов выявить ИБС у лиц с гомозиготным генотипом I/I гена *ADRA2B* оказалось в 2 раза выше (ОШ 2,16; 95% ДИ (1,29-3,62)). Так, частота данного генотипа среди респондентов с коронарной болезнью сердца составила 48,0%, среди обследованных без неё — 27,7% ($p=0,003$). Напротив, для гетерозиготного генотипа I/D установлено протективное действие. Распространенность данного генотипа среди шорцев с указанной патологией и без неё оказалась 30,0% и 47,0%, соответственно ($p=0,022$) (ОШ 0,52; 95% ДИ (0,29-0,93)). Доля гомозиготного генотипа D/D в сравниваемых группах не различалась: 22,0% и 25,3%, соответственно ($p=0,616$) (ОШ 0,85; 95% ДИ (0,45-1,61)).

При анализе когорты шорцев с учетом половой принадлежности было установлено, что у мужчин с ИБС почти в 8 раз чаще встречался аллель 4a гена *NOS3* в гомозиготном состоянии (8,3%) по сравнению с обследованными без данной патологии (0,6%, $p=0,013$) (ОШ 7,73; 95% ДИ (1,73-34,60)) и во столько же раз чаще генотип T/T гена *MTHFR* — 8,3% против 0,6% ($p=0,013$) (ОШ 8,23; 95% ДИ (1,84-36,86)). Также была выявлена тенденция к увеличению частоты обследованных с прогностически неблагоприятным генотипом A/A гена *ADRB1* у мужчин с ИБС (83,3%), по сравнению с шорцами, не имеющими этого заболевания (51,2%, $p=0,031$) (ОШ 4,38; 95% ДИ (0,99-19,44)). Среди женщин отношение шансов выявить коронарную патологию среди носителей гетерозиготного генотипа 4b/4a гена *NOS3* было почти в 3 раза выше, чем у респондентов с двумя другими генотипами (ОШ 2,86; 95% ДИ (1,59-5,13)). Распространенность указанного генотипа среди обследованных с ИБС оказалась равной 34,2%, среди лиц без ИБС — 12,3% ($p=0,001$). Напротив, гомозиготный генотип 4b/4b реже встречался среди лиц первой группы: 65,8%, против 86,4% ($p=0,002$) (ОШ 0,38; 95% ДИ (0,21-0,68)). У респондентов, носителей аллеля I гена *ADRA2B* в гомозиготном состоянии, риск выявить коронарный атеросклероз был выше в 2,7 раза (ОШ 2,66; 95% ДИ (1,48-4,78)). Частота данного генотипа среди женщин с ИБС составила 55,3%, среди обследованных без неё — 27,9% ($p=0,001$). Для гетерозиготного генотипа I/D данного гена установлено снижение риска развития указанного заболевания: 21,1%, против 44,2% ($p=0,007$) (ОШ 0,38; 95% ДИ (0,18-0,81)).

При введении в статистический анализ поправок на пол, возраст и наличие факторов сердечно-сосудистого риска (нарушения липидного, углеводного обмена, АГ, ожирение, включая абдоминальное) установлены следующие связи с ИБС в зависимости от типов наследования.

Независимо от перечисленных факторов риска сохранялась статистически значимая ассоциация генотипа 4b/4a гена *NOS3* с высоким риском развития ИБС (ОШ 2,57; 95% ДИ (1,12-5,86), $p=0,026$) по доминантному типу наследования. При этом рискованный эффект гетерозиготного носительства 4b/4a был связан с половой принадлежностью и в 6 раз выше у лиц женского пола (ОШ 6,24; 95% ДИ (2,17-17,93), $p=0,002$); с наличием у обследованных АГ и в 3 раза выше у лиц с повышенным уровнем АД (ОШ 2,95; 95% ДИ (1,23-7,10), $p=0,023$); с наличием у обследованных нарушений липидного обмена и в 5 раз выше у лиц с гиперхолестеринемией (ОШ 4,90; 95% ДИ (1,82-13,24), $p=0,012$).

При введении поправок установлена взаимосвязь генотипа T/T гена *MTHFR* с ИБС по рецессивному типу наследования (ОШ 13,28; 95% ДИ (1,79-98,40), $p=0,024$). Кроме этого, отношение шансов развития ИБС у носителей данного генотипа повышалось у лиц возрастной группы 18-64 лет (ОШ 18,63; 95% ДИ (2,31-150,14), $p=0,012$), у пациентов с АГ (ОШ 31,44; 95% ДИ (2,04-484,50), $p=0,013$).

Независимо от перечисленных факторов риска, протективный эффект генотипа I/D гена *ADRA2B* статистической значимости не достигал (ОШ 0,49; 95% ДИ (0,23-1,04), $p=0,006$).

Совместное наследование аллелей 4a гена *NOS3*, C гена *MTHFR* и A гена *ADRB1* (гаплотип 4aCA), встречающееся в выборке у 7% обследованных, увеличивало шанс развития ИБС в 3 раза (ОШ 3,32; 95% ДИ (1,08-10,17), $p=0,037$). Гаплотип 4bTA (совместное наследование аллелей 4b гена *NOS3*, T гена *MTHFR* и A гена *ADRB1*), встречающийся в выборке у 6% респондентов, повышал риск появления ИБС почти в 9 раз (ОШ 8,80; 95% ДИ (2,32-33,42), $p=0,002$). Совместное наследование четырех аллелей 4b гена *NOS3*, T гена *MTHFR*, A гена *ADRB1* и I гена *ADRA2B* (гаплотип 4bTAI), встречающееся в выборке у 4% обследованных, увеличивало риск развития данного заболевания в 10 раз (ОШ 9,60; 95% ДИ (1,34-68,97), $p=0,025$).

Обсуждение

Формирование ИБС генетически детерминировано, при этом, характерно вовлечение в патогенез целого ряда генов. Поиск генетических маркеров повышенного риска развития атеросклеротических заболеваний продолжается уже не одно десятилетие. Большинство исследований указывают на необходимость анализа генетической предрасположенности к развитию ИБС в каждой отдельной популяции, поскольку до настоящего времени не выявлены универсальные генетические факторы.

В проведенном нами исследовании у коренного населения Горной Шории выявлен ряд ассоциаций полиморфных вариантов генов-кандидатов ССЗ

с коронарной патологией. Риск развития ИБС у шорцев повышался среди носителей гетерозиготного генотипа 4b/4a гена *NOS3* и мутантного генотипа Т/Т гена *MTHFR*.

Ряд исследований свидетельствует о большей предрасположенности к развитию коронарного атеросклероза носителей гетерозиготного генотипа гена *NOS3*. Определение маркеров эндотелиальной дисфункции при ИБС у жителей Астраханского региона установило преобладание 4b/4a генотипа данного гена среди обследованных с указанным заболеванием [16]. В исследовании Kumar GR (2016) аналогичные результаты: именно гетерозиготный генотип имел большую распространенность в группе пациентов с ИБС, чем в группе здоровых респондентов [17]. Наличие ассоциаций 4b/4a полиморфизма гена *NOS3* с риском развития ИБС на примере африканской популяции подтвердил мета-анализ, проведенный Yang Y, et al. (2014) [18]. Напротив, при обследовании австралийской популяции (573 человека с ИБС, подтвержденной коронарографией, и 624 человека контроля) статистически значимых различий в распределении генотипов 4a/4a, 4b/4a и 4b/4b в обеих группах не отмечалось (1,9%, 24,3% и 73,8% против 2,2%, 25,5% и 72,3%, соответственно) [19].

Изучения ассоциаций между полиморфизмом гена *MTHFR* и риском развития коронарной болезни сердца проводятся уже более 20 лет, но несмотря на большой объем выполненной работы, единого мнения относительно того, какой аллель в большей степени влияет на вероятность возникновения данной патологии, пока нет. Одним из наиболее масштабных трудов по изучению влияния полиморфизма гена *MTHFR* на развитие ИБС, стал мета-анализ результатов, полученных в 80 клинических исследованиях, проводимых среди жителей Азии, Австралии, Северной Америки и Европы. Полученные данные продемонстрировали большую неоднородность, и носительство мутантного генотипа Т/Т оценивалось от протективного до негативного в отношении развития ИБС [20]. В работе Lakshmi S, et al. (2011) установлено увеличение отношения шансов выявления атеросклероза коронарных артерий у носителей минорного аллеля Т (ОШ 1,6) [21]. Напротив, у населения Швеции была показана ассоциация С аллеля с ИБС [22]. На примере южно-африканской и китайской популяций также выявлена взаимосвязь поли-

морфизма C677T с риском формирования коронарной болезни сердца [23, 24]. Кроме этого, существует ряд работ, отвергающих корреляцию данного гена и ИБС [25–27]. Работа Hickey S, et al. (2013) также показала отсутствие влияния полиморфизма гена *MTHFR* на риск развития атеросклероза коронарных артерий в группе респондентов, проживающих в Австралии и Северной Америке. Исследователи полагают, что причиной тому послужило обогащение продуктов питания фолиевой кислотой, законодательно регламентированное в США, что приводит к снижению концентрации гомоцистеина в плазме крови [28].

При проведении эпидемиологического исследования в Горной Шории была установлена тенденция к протективному эффекту для I/D генотипа гена *ADRA2B*. Вместе с тем, существуют и противоположные данные: на примере финской популяции исследователи продемонстрировали, что носители генотипов I/D или D/D имели почти в 2 раза более высокий риск внезапной сердечной смерти, кроме того, генотип D/D ассоциировался с риском смерти от коронарной болезни сердца и острых коронарных событий [29].

Заключение

Благодаря генетическим исследованиям, появляется реальная возможность не только проводить точную молекулярную диагностику, но и определять предрасположенность человека к тому или иному заболеванию. Результаты нашего исследования установили связь генетических маркеров симпатoadrenalовой и эндотелиальной систем с ИБС в коренной малочисленной популяции шорцев. С риском развития коронарного атеросклероза ассоциировались гетерозиготный генотип 4b/4a гена *NOS3* и мутантный генотип Т/Т гена *MTHFR*. Более того, выявление генетической предрасположенности к ИБС может быть проведено задолго до появления клинических симптомов, что позволяет эффективно предупреждать её развитие или отодвигать сроки манифестации.

Финансирование. Исследование частично поддержано бюджетным проектом № 0324-2016-0002.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Shal'nova SA, Deev AD. Coronary heart disease in Russia: prevalence and treatment (according to clinical-epidemiological data). Therapeutic archive. 2011;1:7-12. (In Russ) Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). Терапевтический архив 2011;1:7-12.
2. Popova LV, Nikolaev KYu, Nikolaeva AA, Voronina EN. The features of myocardial infarction clinical course at gene of endothelial NO-synthase polymorphisms. Klin. Med. (Mosk) 2008;86(4):32-5. (In Russ) Попова Л.В., Николаев К.Ю., Николаева А.А., Воронина Е.Н. Особенности клинического течения инфаркта миокарда при полиморфизмах гена эндотелиальной NO-синтазы. Клиническая медицина. 2008;86(4):32-5.
3. Kireeva VV, Koch NV, Lifshits GI, Apartsin KA. Endothelial dysfunction as cornerstone of cardiovascular events: molecular and pharmaceutic aspects. Russ J Cardiol. 2014;19(10):64-8. (In Russ) Киреева В.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Апарцын К.А. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты. Российский кардиологический журнал. 2014;19(10):64-8. doi:10.15829/1560-4071-2014-10-64-68.

4. Parhomenko AN, Kozhuhov SN, Lutaj JaM, et al. The T-786C polymorphism of the endothelial nitric oxide gene: connection with the efficacy of thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. Ukrainian medical journal. 2008;66(4):20-3. (In Russ) Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Лугай Я.М., и др. Полиморфизм Т786-С промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда. Украинский медицинский часопис. 2008;66(4):20-3.
5. Mjandina GI, Kasapova EN, Zotova TJu, et al. The polymorphism C677T of the gene MTHFR correlates with the complications of the coronary heart disease and arterial hypertension for the patients with dislipidaemia. RUDN bulletin, Medicine series. 2012;2:23-7. (In Russ) Мяндина Г.И., Касапова Е.Н., Зотова Т.Ю. и др. Роль полиморфизма C677T гена MTHFR в развитии осложненного течения ИБС и гипертонической болезни у пациентов с дислипидемиями. Вестник РУДН, серия Медицина. 2012;2:23-7.
6. Okorokov AN. Diagnosis of internal diseases: T. 8. Diagnosis of heart troubles and vessels: Myocardium diseases. Heart failure Moscow: Medical literature. 2004. 432 p. (In Russ) Окорокров А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 8. Диагностика болезней сердца и сосудов: Болезни миокарда. Сердечная недостаточность Москва: Медицинская литература. 2004: 432 с. ISBN: 9785896770794.
7. Nikolaev KY, Urvantseva IA, Batueva KY, et al. Regional aspects of the gene polymorphism VEGFR2 with coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2017;22(10):61-5. (In Russ) Николаев К.Ю., Урванцева И.А., Батуева К.Ю., и др. Региональные аспекты связей полиморфизма гена VEGFR2 с атеросклерозом коронарных артерий при остром коронарном синдроме. Российский кардиологический журнал. 2017;(10):61-5. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-61-65.
8. Romanova AN, Voevoda MI, Maksimov VN. Genetic markers of metabolic syndrome and coronary atherosclerosis in Yakutia inhabitants. Russian Journal of Cardiology. 2017;22(10):66-75. (In Russ) Романова А.Н., Воевода М.И., Максимов В.Н. Генетические маркеры метаболического синдрома и коронарного атеросклероза у жителей Якутии. Российский кардиологический журнал. 2017;22(10):66-75. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-66-75.
9. Maksimov VN, Orlov PS, Ivanova AA, et al. Complex evaluation of the significance of population genetic markers associated with a myocardial infarction and its risk factors. Russian Journal of Cardiology. 2017;22(10):33-41. (In Russ) Максимов В.Н., Орлов П.С., Иванова А.А., Ложкина Н.Г. и др. Комплексный подход при оценке информативности в Российской популяции генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда и его факторами риска. Российский кардиологический журнал. 2017;22(10):33-41. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-33-41.
10. Maniatis T, Fritsch E, Sembrook J. Methods of genetic engineering. Molecular cloning. M., Mir, 1984, 480 p. (In Russ) Маниатис Т, Фрич Э, Сэмбрук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. М. Мир, 1984, 480 с.
11. Snapir A, Scheinin M, Groop LC, et al. The insertion/deletion variation in the α 2B-adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2003;2(4):15. doi:10.1186/1475-2840-2-15.
12. Lima JJ, Feng H, Duckworth L, et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. Metabolism. 2007;56(6):757-65. doi:10.1016/j.metabol.2007.01.007.
13. Salimi S, Firoozrai M, Nourmohammadi I, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. Indian J Med Res. 2006;124(6):683-8.
14. Mulerova TA, Yankin AYu, Kuzmina AA, et al. Polymorphism of a gene of ADRA2B and its association in population of aboriginals of Mountain Shoria. Complex problems of cardiovascular diseases. 2014;3:64. (In Russ) Мулерова Т.А., Янкин А.Ю., Кузьмина А.А. и др. Полиморфизм гена ADRA2B и его ассоциации в популяции коренных жителей Горной Шории. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014; 3:64.
15. Barbarash OL, Voevoda MI, Artamonova GV, et al. Genetic determinants of arterial hypertension in two national cohorts of Mountain Shoria. Therapeutic archive. 2017;89(9):68-77. (In Russ) Барбараш О.Л., Воевода М.И., Артамонова Г.В., и др. Генетические детерминанты артериальной гипертензии в двух национальных когортах Горной Шории. Терапевтический архив. 2017;89(9):68-77. doi:10.17116/terarkh201789968-77.
16. Ahmineeva AH, Polunina OS, Voronina LP, Sevost'janova IV. Clinical-diagnostic value of a research of markers of endothelial dysfunction at coronary heart disease. Kuban Medical Gazette. 2014;1(1):29-31. (In Russ) Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Воронина Л.П., Севостьянова И.В. Клинико-диагностическое значение исследования маркеров эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца. Кубанский научный медицинский вестник. 2014;1:29-31.
17. Kumar GR, Spurthi KM, Kumar GK, et al. Genetic polymorphisms of eNOS (-786T/C, Intron 4b/4a & 894G/T) and its association with asymptomatic first degree relatives of coronary heart disease patients. Nitric Oxide. 2016;30(60):40-9. doi:10.1016/j.niox.2016.09.001.
18. Yang Y, Du K, Liu Z, Lu X. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 4b/a gene polymorphisms and coronary artery disease: evidence from a meta-analysis. International Journal of Molecular Sciences. 2014;15(5):7987-8003. doi:10.3390/ijms15057987.
19. Granath B, Taylor RR, van Bockxmeer FM, Mamotte Granath CD. Lack of evidence for association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and coronary artery disease in the Australian Caucasian population. J Cardiovasc Risc. 2001;8:235-41.
20. Lewis S, Ebrahim S, Davey S. Meta-analysis of MTHFR 677C>T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? BMJ 2005;331(7524):1053. doi:10.1136/bmj.38611.658947.55.
21. Lakshmi S, Naushad S, Rupasree Y, et al. Interactions of 5'-UTR thymidylate synthase polymorphism with 677C → T methylene tetrahydrofolate reductase and 66A → G methyltetrahydrofolate homocysteine methyl-transferase reductase polymorphisms determine susceptibility to coronary artery disease. J Atheroscler Thromb. 2011;18(1):56-64.
22. Mehlig K, Leander K, de Faire U, et al. The association between plasma homocysteine and coronary heart disease is modified by the MTHFR 677C>T polymorphism. Heart. 2013;99(23):1761-5. doi:10.1136/heartjnl-2013-304460.
23. Ramkaran P, Phulokdaree A, Khan S, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in young South African Indians. Gene. 2015;571(1):28-32. doi:10.1016/j.gene.2015.06.044.
24. Chen W, Hua K, Gu H, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase C667T polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population. Scandinavian journal of immunology. 2014;80(5):346-53. doi:10.1111/sji.12215.
25. Sadewa AH, Sutomo R, Hayashi C, et al. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene among the Indonesian Javanese population. Kobe Journal of Medical Sciences. 2002;48(5/6):137-44.
26. Bushueva OYu, Dolzhenkova EM, Baryshev AS, et al. The relationship between polymorphism C667T of the MTHFR gene and ischemic heart disease risk in Russian population of Central Russia. Kursk Scientific and Practical Bulletin. Man and His Health 2015;4:76-80. (In Russ) Бушueva О.Ю., Долженкова Е.М., Барышев А.С., Иванова Н.В. и др. Исследование взаимосвязи полиморфизма C667T гена MTHFR с риском развития ишемической болезни сердца у русских жителей Центральной России. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2015;4:76-80.
27. Anderson JL, King GJ, Thomson MJ, et al. A mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is not associated with increased risk for coronary artery disease or myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 1997;30(5):1206-11.
28. Hickey S, Curry C, Toriello H. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. Genet Med. 2013;15(2):153-6. doi:10.1038/gim.2012.165.
29. Laakkonen JA, Mäkilä TH, Kauhanen J, Kurl S. Insertion/deletion polymorphism in alpha2-adrenergic receptor gene is a genetic risk factor for sudden cardiac death. Am Heart J. 2009;158(4):615-21. doi:10.1016/j.ahj.2009.07.023.



ирбесартан + амлодипин

ДВОЙНАЯ МОЩЬ для длительного контроля ДАВЛЕНИЯ^{1, 2}

ЛП-002695



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апроваск®

Регистрационный номер: ЛП 002695, дата последнего изменения инструкции – 11.05.2017. Группировочное название: амлодипин + ирбесартан. Фармакотерапевтическая группа: комбинированное гипотензивное средство (блокатор «медленных» кальцевых каналов + ангиотензина II рецепторов антагонист). Код АТХ: C09DB05. Показания к применению: артериальная гипертензия (при неэффективности монотерапии ирбесартаном или амлодипином). Противопоказания: повышенная чувствительность к ирбесартану, амлодипину и другим производным дигидропиридина или к вспомогательным веществам препарата. Кардиогенный шок. Клинически значимый аортальный стеноз. Нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала). Беременность. Период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или с умеренно выраженной и тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией. С осторожностью: у пациентов с гиповолемией и гипонатриемией, при гемодиализе, соблюдении диеты с ограничением потребления поваренной соли, диарея, рвота; у пациентов, у которых функция почек зависит от активности РААС, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II–IV функционального класса по классификации NYHA неишемической этиологии; у пациентов с печеночной недостаточностью; у пациентов с почечной недостаточностью и после трансплантации почки; у пациентов со стенозом аортального и митрального клапана или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией; у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или клинически значимым атеросклерозом сосудов головного мозга; у пациентов с синдромом слабости синусового узла. Способ применения и дозы: внутрь, запивая водой, независимо от приема пищи. Начальная и поддерживающая доза – 1 таблетка в сутки. Максимальная рекомендованная доза – 150 мг/10 мг или 300 мг/10 мг в сутки. Побочное действие: (см. полную инструкцию по применению, приведены частые, очень частые и способные причинить серьезный ущерб здоровью побочные эффекты): периферические отеки, отеки, ощущение сердцебиения, головокружение, головная боль, сонливость, ортостатическая гипотензия, чрезмерное снижение АД, ангионевротический отек, инфаркт миокарда, отечность десен, протеинурия, вертиго, тошнота/рвота, нарушения ритма сердца, боли в верхней части живота, нарушения со стороны языка, включая дисгевзию, глоссодиния, повышенная утомляемость, «приливы» крови к коже с чувством жара, покраснение кожных покровов, кашель, контактный дерматит. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг + 150 мг, 10 мг + 150 мг, 5 мг + 300 мг и 10 мг + 300 мг. Условия хранения: хранить при температуре не выше 30°C. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Перед назначением обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

1. Кобалава Ж.Д. // Кардиология. – 2014. – № 6. – С. 15–20. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апроваск®. РУ № ЛП-002695 от 6.11.2014. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)

125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru

SANOFI

Роль полиморфизма генов системы гемостаза в оценке риска хирургического лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Логина И. Ю., Каменская О. В., Чернявский А. М., Шилова А. Н., Ломиворотов В. В.

Цель. Оценка полиморфизмов генов системы гемостаза у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЛГ) и их влияния на результаты тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии.

Материал и методы. В исследование включены 70 человек с верифицированным диагнозом ХТЛГ, перенесшие тромбэндартерэктомию из ветвей легочной артерии. Исследовали частоту встречаемости полиморфизмов генов системы гемостаза (*F2*: 20210 G>A; *F5*: 1691 G>A (Arg506Gln); *F7*: 10976 G>A (Arg353Gln); *F13*: G>T (Val34Leu); *FGB*: 455 G>A; *ITGA2*: 807 C>T (Phe224Phe); *ITGB3*: 1565 T>C (Leu33Pro); *SERPINE1* (PAI-1): 6755G>4G) и их взаимосвязь с непосредственными и отдаленными результатами хирургического лечения.

Результаты. В 98% случаев в группе с ХТЛГ зарегистрировано носительство одного или нескольких полиморфизмов генов системы гемостаза. Наиболее часто встречался полиморфизм гена *SERPINE1* (PAI-1): 6755G>4G) (в 80% случаев). Мутация гена *F2*: 20210 G>A зарегистрирована у 14% пациентов, *F5*: 1691 G>A (Arg506Gln) — 13%, *F7*: 10976 G>A (Arg353Gln) — 11%, *F13*: G>T (Val34Leu) — 34%, *FGB*: 455 G>A — 35%, *ITGA2*: 807 C>T (Phe224Phe) — 48%, *ITGB3*: 1565 T>C (Leu33Pro) — 24%. Единственным фактором, влияющим на результаты хирургического лечения, было наличие полиморфизма гена протромбина (20210 G>A), который показал высокую предикторную ценность в оценке риска развития дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии (отношение шансов 3,5 (1,7-18,8) $p=0,041$). Другие генетические нарушения системы гемостаза не показали значимой взаимосвязи с исходом хирургического лечения.

Заключение. В изучаемой группе пациентов с ХТЛГ показана взаимосвязь наличия полиморфизма гена протромбина (20210 G>A) с повышением риска развития дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии. Другие генетические нарушения системы гемостаза и их суммарное носительство не показали значимой взаимосвязи с исходом хирургического лечения.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):106–110
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-106-110

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, гемостаз, наследственная тромбофилия.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Логина И. Ю. — к.б.н., с.н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0002-3219-0107, Каменская О. В. — д.м.н., в.н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-8488-0858, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ORCID: 0000-0001-9818-8678, Шилова А. Н. — д.м.н., зав. отделением лабораторной диагностики Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0002-1887-2275, Ломиворотов В. В. — д.м.н., член-корр. РАН, руководитель Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-8591-6461.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
i_loginova@meshalkin.ru

F13 — фактор свертываемости крови 13, *F2* — фактор свертываемости крови 2 (протромбин), *F5* — фактор свертываемости крови 5 (фактор Лейдена), *F7* — фактор свертываемости крови 7, *FGB* — фибриноген, *ITGA2* — интегрин альфа-2, *ITGB3* — интегрин бета-3, NYHA — New York Heart Association, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Рукопись получена 02.10.2017
Рецензия получена 11.12.2017
Принята к публикации 18.12.2017

The role of polymorphism of hemostatic system genes in the risk assessment of the surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Loginova I. Yu., Kamenskaya O. V., Chernyavskij A. M., Shilova A. N., Lomivorotov V. V.

Aim. To assess polymorphisms of the hemostatic system genes in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) and their influence on the results of thromboendarterectomy from the branches of the pulmonary artery.

Material and methods. The study included 70 people with verified CTEPH who underwent thromboendarterectomy from the branches of the pulmonary artery. We studied the prevalence of polymorphisms of the hemostatic system genes (*F2*: 20210 G>A; *F5*: 1691 G>A (Arg506Gln); *F7*: 10976 G>A (Arg353Gln); *F13*: G>T (Val34Leu); *FGB*: 455 G>A; *ITGA2*: 807 C>T (Phe224Phe); *ITGB3*: 1565 T>C (Leu33Pro); *SERPINE1* (PAI-1): 6755G>4G) and their relationship with the immediate and long-term results of surgical treatment.

Results. One or several polymorphisms of the hemostasis system genes were registered in 98% of cases in the group with CTEPH. The most common polymorphism of the *SERPINE1* (PAI-1) gene was 6755G>4G (in 80% of cases). Mutation of the *F2* gene: 20210 G>A was noted in 14% of patients, *F5*: 1691 G>A (Arg506Gln) — 13%, *F7*: 10976 G>A (Arg353Gln) — 11%, *F13*: G>T (Val34Leu) — 34%, *FGB*: 455 G>A — 35%, *ITGA2*: 807 C>T (Phe224Phe) — 48%, *ITGB3*: 1565 T>C (Leu33Pro) — 24%. The only factor influencing the results of surgical treatment was the polymorphism of the prothrombin gene (20210 G>A), which showed a high predictive value in assessing the risk of respiratory failure in the early postoperative period of thromboendarterectomy from the branches of the pulmonary artery (OR 3.5 (1.7-18.8) $p=0,041$). Other genetic disorders of the hemostatic system did not show significant associations with the outcome of surgical treatment.

Conclusion. We showed the relationship between the presence of prothrombin gene polymorphism (20210 G>A) and the increased risk of respiratory failure in the early postoperative period of thromboendarterectomy from the branches of the pulmonary artery. Other genetic disorders of the hemostatic system and their carriage did not show significant associations with the outcome of surgical treatment.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):106–110
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-106-110

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, hemostasis, inherited thrombophilia.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia.

Loginova I. Yu. ORCID: 0000-0002-3219-0107, Kamenskaya O. V. ORCID: 0000-0001-8488-0858, Chernyavskij A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678, Shilova A. N. ORCID: 0000-0002-1887-2275, Lomivorotov V. V. ORCID: 0000-0001-8591-6461.

Received: 02.10.2017 Revision Received: 11.12.2017 Accepted: 18.12.2017

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЛГ) — полиэтиологическое заболевание, в основе которого лежит сочетание генетических и приобретенных факторов венозной тромбоэмболии [1-3]. Приобретенные факторы, такие как травмы, беременность, паранеопластические поражения и некоторые хронические заболевания, по данным исследований, встречаются менее чем у половины пациентов с хронической тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) [4]. Информация по частоте встречаемости генетических нарушений системы гемостаза, особенно с учетом частоты регистрации отдельных сопряженных с риском тромбообразования аллелей, у пациентов с ХТЛГ противоречива [5-7].

Одним из эффективных методов лечения ХТЛГ в настоящее время считается тромбэндартерэктомия из ветвей легочной артерии с хорошим долгосрочным результатом [8]. Трехлетняя выживаемость пациентов после хирургического лечения, по данным ведущих медицинских центров составляет от 76% до 91% [9]. Тем не менее, хирургическое лечение ХТЛГ относится к операции высокого риска, поэтому комплексная оценка прогностически значимых факторов риска неблагоприятного течения заболевания и риска хирургического лечения является актуальным направлением исследований.

Целью данного исследования является оценка полиморфизмов генов системы гемостаза у пациентов с ХТЛГ и их влияния на результаты тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии.

Материал и методы

В исследование вошли 70 пациентов с ХТЛГ, которые поступили в ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина” для оперативного лечения. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, у всех пациентов до включения в исследование получено добровольное информированное согласие. Критерии исключения: острая форма ТЭЛА, острый инфаркт миокарда и/или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в исследование, гемодинамически значимое поражение коронарных или периферических артерий.

До хирургического лечения всем пациентам проводили ангиопульмонографию, оценивали объем поражения легочного русла, уровень среднего давления в легочной артерии (мм рт.ст.), сердечный индекс (л/мин/м^2), сопротивление сосудов малого круга кровообращения ($\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$). Рутинно всем пациентам проводили оценку функции внешнего дыхания. Для анализа использовали значение диффузионной способности легких (% от должного) и эффективность легочной вентиляции, которую

оценивали по уровню коэффициента использования кислорода, рассчитанного как отношение потребления кислорода в минуту к минутному объему дыхания. При проведении пульсоксиметрии оценивали артериальную оксигенацию (%).

Кровь для генетического тестирования забиралась из локтевой вены утром натощак. ДНК выделяли из ЭДТА-стабилизированной цельной крови согласно инструкции производителя к набору реагентов “Проба-ГС-Генетика” (ДНК-технология, Россия). Генотипирование полиморфизмов генов системы гемостаза (*F2*: 20210 G>A; *F5*: 1691 G>A (Arg506Gln); *F7*: 10976 G>A (Arg353Gln); *F13*: G>T (Val34Leu) 9; *FGB*: -455 G>A; *ITGA2*: 807 C>T (Phe224 Phe); *ITGB3*: 1565 T>C (Leu33Pro); *SERPINE1* (PAI-1): -675 5G>4G) осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени согласно инструкции к тест-системе “КардиоГенетикаТромбофилия” (ДНК-технология, Россия). Регистрация и учет результатов амплификации производили с помощью real-time амплификатора “ДТ-96” (ДНК-технология, Россия).

Всем пациентам выполнено хирургическое вмешательство в объеме тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии в условиях глубокой гипотермии (18°C) и циркуляторного ареста. Анализировали длительность искусственного кровообращения и циркуляторного ареста, длительность искусственной вентиляции легких, длительность пребывания в палате реанимации, длительность госпитализации, ранние послеоперационные осложнения, госпитальную и годовичную летальность.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета статистических программ Statistica 6.1. Количественные переменные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M\pm\sigma$) или медианы и интерквартильного размаха (Me ($Q_{25}-Q_{75}$)), качественные переменные — в виде частоты встречаемости и/или процентного отношения. Препредикторную ценность показателей определяли с помощью логистической регрессии, результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала. Значение $p<0,05$ для всех видов анализа считали статистически значимым.

Результаты

Исходная характеристика пациентов с ХТЛГ представлена в таблице 1.

По результатам проведенного генетического исследования показано, что у 98% обследованных пациентов с ХТЛГ зарегистрировано носительство одного или нескольких мутантных аллелей генов системы гемостаза. Изолированное носительство одного из полиморфизмов зарегистрировано лишь у 5 пациентов (7%), носительство двух генетических дефектов

Таблица 1

Характеристика пациентов с ХТЛГ

Параметр	Значение для общей группы (n=70)
Пол мужской/женский, n (%)	42 (60%)/28 (40%)
Возраст, годы	52±10,2
Индекс массы тела, кг/м ²	28±5,8
Длительность заболевания, годы	3±0,7
Тромбофлебит нижних конечностей, n (%)	42 (60%)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	6 (9%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	3 (4%)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	10 (14%)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности (NYHA), n (%)	
II	8 (11%)
III	56 (80%)
IV	6 (9%)
Фракция выброса левого желудочка, %	67±5,4
Среднее давление в легочной артерии, мм рт.ст.	41±10,7
Сердечный индекс, л/мин/м ²	3,7±1,01
Сопротивление сосудов малого круга кровообращения, дин*с*см ⁻⁵	855±145,2
Диффузионная способность легких, % от должного	57±15,8
Коэффициент использования кислорода, мл/л	21±4,6
Артериальная оксигенация, %	94±2,7

Таблица 2

Частота встречаемости полиморфизмов генов системы гемостаза у пациентов с ХТЛГ

	Гетерозиготная мутация, частота встречаемости, n (%)	Гомозиготная мутация, частота встречаемости, n (%)	Всего, частота встречаемости, n (%)
F2: 20210 G>A	10 (14%)	0 (0%)	10 (14%)
F5: 1691 G>A (Arg506Gln)	8 (11,6%)	1 (1,4%)	9 (13%)
F7: 10976 G>A (Arg353Gln)	8 (11%)	0 (0%)	8 (11%)
F13: G>T (Val34Leu)	19 (27%)	5 (7%)	24 (34%)
FGB: 455 G>A	23 (32%)	2 (3%)	25 (35%)
ITGA2: 807 C>T (Phe224Phe)	21 (30%)	13 (18%)	34 (48%)
ITGB3: 1565 T>C (Leu33Pro)	15 (21%)	2 (3%)	17 (24%)
SERPINE1 (PAI-1): 6755G>4G	37 (53%)	19 (27%)	56 (80%)

отмечено у 21 пациента (30%). Наиболее часто встречался вариант носительства 3 и более мутантных аллелей — 43 пациента (61%). Частота встречаемости полиморфизмов генов системы гемостаза у пациентов с ХТЛГ представлена в таблице 2.

Анализ взаимосвязей наличия полиморфизмов генов системы гемостаза с исходными клинико-функциональными параметрами показал ассоциацию мутации Лейдена с выраженностью артериальной гипоксии у пациентов с ХТЛГ (ОШ 0,79 (0,52-0,89), $p=0,004$). Кроме того, была выявлена взаимосвязь ряда генетических дефектов с состоянием вентиляционно-диффузионных свойств легких. Наличие полиморфизма генов *F13*: G>T (Val34Leu) и *SERPINE1* (PAI-1): 6755G>4G было обратно взаимосвязано с диффузионной способностью легких (ОШ 0,94 (0,87-1,00) $p=0,027$ и ОШ 0,83 (0,67-1,00)

$p=0,043$), а полиморфизм *ITGB3*: 1565 T>C (Leu33Pro) обратно взаимосвязан с эффективностью легочной вентиляции (ОШ 0,85 (0,77-0,99) $p=0,024$). Полиморфизм *F13*: G>T (Val34Leu) был ассоциирован с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ОШ 1,7 (1,1-15,9) $p=0,009$).

Анализ суммарного влияния полиморфизмов генов системы гемостаза показал взаимосвязь более высокого класса сердечной недостаточности по классификации NYHA (ОШ 2,6 (1,0-7,1), $p=0,049$), а также более выраженной артериальной гипоксии (ОШ 0,81 (0,64-0,99), $p=0,035$) у пациентов с ХТЛГ с наличием 3 и более мутантных аллелей.

Всем пациентам выполнено хирургическое вмешательство в объеме тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии в условиях глубокой гипотермии (18° C) и циркуляторного ареста. Время искус-

ственного кровообращения в среднем составило $229 \pm 42,3$ минуты. Циркуляторный арест выполнялся в два этапа по 20 минут с периодом реперфузии. Пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии составило 3 (2-6) суток. Длительность госпитализации в среднем составила $18 \pm 9,2$ суток.

Среди осложнений раннего послеоперационного периода зарегистрировано 12 (17%) случаев сердечной недостаточности, 20 (29%) случаев дыхательной недостаточности, потребовавшей продленной искусственной вентиляции легких, у 8 (11%) пациентов были отмечены неврологические нарушения, у 1 (1,4%) пациента развилось кровотечение, потребовавшее повторного вмешательства. Летальность на госпитальном этапе зарегистрирована в 5 (7%) случаях. Причинами летальности были прогрессирование сердечной недостаточности, реперфузионный синдром легких, полиорганная недостаточность.

За время наблюдения (1 год после хирургического лечения) у пациентов с ХТЛГ, перенесших тромбэндартерэктомию из ветвей легочной артерии было зарегистрировано 2 летальных исхода, один в результате острого нарушения мозгового кровообращения, один — в результате острой сердечной недостаточности. Случаев повторных хирургических вмешательств не зарегистрировано. Таким образом, результаты тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии в ранние и отдаленные послеоперационные сроки наблюдения показали высокую эффективность хирургического лечения ХТЛГ с выживаемостью 90% через год после операции.

По результатам регрессионного анализа, фактором, влияющим на результаты хирургического лечения пациентов с ХТЛГ, было наличие полиморфизма гена протромбина 20210 G>A, который показал высокую предикторную ценность в оценке риска развития дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии (ОШ 3,5 (1,7-18,8) $p=0,041$). Другие генетические нарушения системы гемостаза не показали значимой взаимосвязи с исходом хирургического лечения.

Обсуждение

В данное исследование были включены пациенты с ХТЛГ, направленные на оперативное лечение в объеме тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии. Клиническая эффективность проведенного хирургического лечения пациентов, включенных в исследование, (выживаемость в течение года 90%, отсутствие повторных вмешательств) соответствует отдаленным результатам ведущих мировых центров [8, 9].

На фоне хороших результатов оперативного лечения понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе ХТЛГ, до сих пор является неполным.

По результатам исследования 98% пациентов, включенных в исследование, являются носителями мутантных аллелей генов системы гемостаза, что сопоставимо с результатами других авторов [10]. Чаше наблюдалось наличие 3 и более мутантных аллелей генов. В проведенном исследовании показана взаимосвязь наличия трех и более тромбогенных мутаций с более выраженной сердечной недостаточностью и, соответственно, с более выраженной артериальной гипоксией, что соотносится с данными других исследований о том, что сочетание нескольких протромбогенных мутаций генов системы гемостаза существенно повышают риск возникновения ТЭЛА и ухудшают прогноз заболевания [6, 11].

Наиболее распространенным генетическим нарушением у обследованных пациентов с ХТЛГ явился полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена. Мутация *SERPINE1* (PAI-1): 675 5G>4G приводит к повышению уровня ингибитора активатора плазминогена в крови, особенно при гомозиготной мутации, и снижению фибринолиза [5]. Однако на фоне высокой распространенности нами не обнаружено взаимосвязи изолированного носительства данного полиморфизма с результатами хирургического лечения ХТЛГ.

Несмотря на то, что ХТЛГ тесно ассоциирована с венозной тромбоэмболией, влияние классических генетических факторов тромбоэмболического риска не всегда подтверждается. В одних исследованиях [1, 12] показано отсутствие связи с ХТЛГ таких факторов тромбоэмболии, как дефицит протеина С и S, и мутации фактора V. В другом исследовании показано достоверное повышение частоты встречаемости мутации Лейдена лишь у некоторых групп пациентов с ХТЛГ [13]. По результатам проведенного исследования мутация Лейдена выявлена у пациентов с ХТЛГ в 13% случаев, значимая взаимосвязь обнаружена только с артериальной гипоксией.

Носительство аллеля 20210 G>A гена протромбина относится к факторам высокого риска венозных тромбозов и по данным крупных международных исследований частота встречаемости полиморфизма гена протромбина при ХТЛГ сопоставима с частотой при венозной тромбоэмболии [6]. Именно полиморфизм гена протромбина 20210 G>A показал высокую предикторную ценность в оценке риска развития дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии. Другие изучаемые тромбогенные мутации, а также их сочетание, не показали значимого влияния на результаты хирургического лечения ХТЛГ, несмотря на взаимосвязь с параметрами исходного клинико-функционального статуса пациентов.

В нашем исследовании обнаружена взаимосвязь ряда полиморфизмов (*F13*: G>T (Val34Leu), *ITGB3*:

1565 T>C (Leu33Pro), *SERPINE1* (PAI-1): 675 5G>4G) с нарушением респираторной функции у пациентов с ХТЛГ до оперативного лечения. Особенно обращает на себя внимание полиморфизм F13, который показал значимую ассоциацию как с сопутствующей легочной патологией, так и с отдельными параметрами функциональных легочных тестов. Результаты исследований, посвященных роли полиморфизма F13: G>T (Val34Leu) сами по себе неоднозначны [14, 15], а влияние данного полиморфизма на респираторную функцию требует дальнейшего изучения.

Заключение

В результате проведенного исследования показана высокая частота встречаемости полиморфизмов генов системы гемостаза у пациентов с ХТЛГ (98%), причем более чем в половине случаев зарегистрировано носительство трех и более мутантных аллелей. Полиморфизм генов F5: 1691 G>A (Arg506Gln), F13: G>T (Val34Leu), *ITGB3*: 1565 T>C (Leu33Pro)

и *SERPINE1* (PAI-1): 675 5G>4G, а также суммарное носительство трех и более протромбогенных мутаций при ХТЛГ, были взаимосвязаны с более тяжелым исходным клинико-функциональным состоянием.

Клиническая эффективность хирургического лечения пациентов с ХТЛГ высокая, характеризуется годовой выживаемостью 90% и отсутствием повторных вмешательств. Среди генетических факторов полиморфизм гена протромбина 20210 G>A показал высокое прогностическое значение в оценке риска развития дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде после тромбэндартэктомии из ветвей легочной артерии. Другие изучаемые протромбогенные мутации системы гемостаза, а также их сочетание, не показали значимого влияния на результаты хирургического лечения ХТЛГ.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Lang I. CTEPH: a distinct disease entity. Eur Respir Rev. 2015;24:246-52. doi:10.1183/16000617.00001115.
- Volkova TG, Volkov RV, Ivanov SN, Hrustaleva JuA. Modern approaches to the diagnosis and treatment of patients with pulmonary arterial hypertension. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2014;18(2):69-72. (In Russ.) Волкова Т.Г., Волков Р.В., Иванов С.Н., Хрусталева Ю.А. Современные подходы к диагностике и лечению больных с легочной артериальной гипертензией. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014;18(2):69-72. doi:10.21688/1681-3472-2014-2-69-72.
- Puurunen MK, Enserro D, Xanthakis V, et al. Biomarkers for the prediction of venous thromboembolism in the community. Thrombosis Research. 2016;145:34-9. doi:10.1016/j.thromres.2016.07.006.
- Reitsma PH, Rosendaal FR. Past and future of genetic research in thrombosis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2007;5:264-9. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02502.x.
- Shilova AN, Karpenko AA, Karmadonova NA, et al. Peculiarities of treatment for pulmonary embolism (PE) in haematogenic thrombophilia. Angiology and Vascular Surgery. 2013;19(3):71-4. (In Russ.) Шилова А.Н., Карпенко А.А., Кармадонова Н.А. и др. Особенности терапии ТЭЛА при гематогенной тромбофилии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013;19(3):71-4.
- Heit J. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. Hematology. 2007;1:127-35. doi:10.1182/asheducation-2007.1.127.
- Toffer GH, Massaro J, O'Donnell CJ, et al. Plasminogen activator inhibitor and the risk of cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. Thrombosis Research. 2016;140:30-5. doi:10.1016/j.thromres.2016.02.002.
- Jenkins DP, Madani M, Mayer E, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European Respiratory Journal. 2013;41(3):735-42. doi:10.1183/09031936.00058112.
- Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension CLINICAL PERSPECTIVE. Circulation. 2016;133(9):859-71. doi:10.1161/circulationaha.115.016522.
- Malenka EV, Jablonskij PK, Veselkin NP, Fedorova TA. Hereditary forms of thrombophilia in patients with venous fibroembolism. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkuljacija 2012;1(41):21-5. (In Russ.) Маленка Е.В., Яблонский П.К., Веселкин Н.П., Федорова Т.А. Наследственные формы тромбофилии у больных с венозным тромбозом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012;1(41):21-5.
- Karmadonova NA, Shilova AN, Kozlyeva VS, et al. Association of folate metabolism gene polymorphisms and pulmonary embolism: A case-control study of West-Siberian population. Thrombosis Research. 2015;135(5):788-95. doi:10.1016/j.thromres.2014.11.021.
- Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2000;15:395-9. doi:10.1034/j.1399-3003.2000.15b28.x.
- Wong CL, Szyldo R, Gibbs S, Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Blood Coagul Fibrinolysis. 2010;21(3):201-6. doi:10.1097/mbc.0b013e328331e664.
- Gonzalez-Conejero R, Fernandez-Cadenas I, Iniesta JA, et al. Role of Fibrinogen Levels and Factor XIII V34L Polymorphism in Thrombolytic Therapy in Stroke Patients. Stroke. 2006;37(9):2288-93. doi:10.1161/01.str.0000236636.39235.4f.
- Duval C, Ali M, Chaudhry WW, et al. Factor XIII A-Subunit V34L Variant Affects Thrombus Cross-Linking in a Murine Model of Thrombosis Significance. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2016;36(2):308-16. doi:10.1161/atvbaha.115.306695.

Маркеры хронической болезни почек и нарушения ренальной гемодинамики у пациентов с контролируемой артериальной гипертензией высокого риска

Кошельская О.А., Журавлева О.А.

Цель. Определить частоту выявления маркеров хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) высокого сердечно-сосудистого риска, получающих стандартную антигипертензивную терапию; оценить взаимосвязь маркеров ХБП с состоянием показателей ренальной гемодинамики.

Материал и методы. Материалом исследования явились данные 70 пациентов с АГ (63,2±8,3 лет, 48,6% мужчин, 38% с сахарным диабетом 2 типа (СД2)), из них 40 пациентов обследованы в рамках Российской многоцентровой программы ХРОНОГРАФ. Проводились суточное мониторирование артериального давления (АД), ультразвуковое доплеровское исследование ренального кровотока с расчетом резистивного индекса (РИ), определение содержания креатинина в сыворотке крови и расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ). У участников программы ХРОНОГРАФ оценивалось отношение альбумин/креатинин в утренней порции мочи, у остальных пациентов — скорость суточной экскреции альбумина.

Результаты. Скорость клубочковой фильтрации и альбуминурия соответствовали норме у 48 (68,6%) из 70 пациентов с АГ, получающих антигипертензивную терапию с достижением целевых уровней офисного, среднечасового и среднесуточного АД. Маркеры ХБП были выявлены у 31,4% пациентов: в 27,1% случаев определялось снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и патологический уровень альбуминурии — в 12,9%. Между РИ на уровне сегментарных ВПА и СКФ имела место обратная корреляционная взаимосвязь ($R_s = -0,4232$, $p = 0,0005$). Наличие маркеров ХБП было ассоциировано со значимо более высокими значениями РИ на всех уровнях почечного кровотока, максимальные величины внутрипочечного сосудистого сопротивления (ВПСС) определялись у пациентов, страдающих СД2. В ходе ROC-анализа установлено пороговое значение ВПСС, соответствующее выявлению маркеров ХБП.

Заключение. У пациентов с хорошо контролируемой медикаментозно АГ частота выявления маркеров ХБП является высокой — 31,4%, чаще встречается снижение СКФ в сравнении с патологическим ростом альбуминурии. Доказана ассоциация СКФ с РИ. В случае выявления маркеров ХБП наблюдается выраженный рост ВПСС, особенно у пациентов с СД2. Величина РИ 0,725 на уровне сегментарных ВПА является пороговой для выявления маркеров ХБП.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):112–118
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-112-118>

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, внутрипочечное сосудистое сопротивление.

Конфликт интересов: не заявлен.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Кошельская О.А. * — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0002-6679-1269, Журавлева О.А. — к.м.н., н.с. отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0003-0106-6813.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
koshel@live.ru

А/Кр — отношение альбумин/креатинин в разовой утренней порции мочи, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВПА — внутрипочечная артерия, ВПСС — внутрипочечное сосудистое сопротивление, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, МПА — магистральная почечная артерия, РИ — резистивный индекс, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СЭА — скорость суточной экскреции альбумина, ХБП — хроническая болезнь почек, РИ — резистивный индекс.

Рукопись получена 06.09.2018
Рецензия получена 20.09.2018
Принята к публикации 28.09.2018

Markers of chronic kidney disease and disorders of renal hemodynamics in patients with medically-controlled arterial hypertension and high and very high cardiovascular risk

Koshel'skaya O. A., Zhuravleva O. A.

Aim. To determine the frequency of markers of chronic kidney disease (CKD) in hypertensive patients with high and very high cardiovascular risk, to assess relationship with the renal hemodynamics.

Material and methods. We studied 70 patients with medically-controlled hypertension (63,2±8,3 years, 48,6% male, office blood pressure (BP) was 130,5±13,7/78,1±8,5 mm Hg), 40 patients from them as part the Russian multicenter program CHRONOGRAF. Measurement of the office BP, ambulatory BP monitoring were performed. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the CKD-EPI formula, and albuminuria (AU) was determined as albumin/creatinine (A/Cr) ratio in the morning portion of urine (n=40) or 24-hour urinary albumin excretion (UAE) (n=22). Intrarenal vascular resistance was estimated by renal duplex Doppler ultrasound, the resistive index (RI) levels were calculated.

Results. GFR and albuminuria were normal in 68,6% of patients with well-medically-controlled hypertension: achieved levels of office BP, BP-day and BP-night were established. Markers of CKD were detected in 31,4% of patients (GFR <60 ml/min/1,73 m² in 27,1% patients, A/Cr >30 mg/g and/or UAE >30 mg/day in 12,9%). RI in the segmental intrarenal arteries was correlated with GFR ($R_s = -0,4232$, $p = 0,0005$). The levels of renal RI were higher in CKD-patients vs non-CKD-patients and those were the highest in diabetic patients. The impact of the RI values in segmental IRA to the detection of CKD markers was established during the ROC-analysis.

Conclusion. The high frequency of markers of CKD (31,4%) was identified even in patients with well-medically-controlled hypertension. The negative correlation was between GFR and RI. There were expressed disturbances of renal hemodynamics in the presence of CKD markers, especially in patients with DM2. The cut-off point RI in segmental IRA to the identification of markers of CKD is 0,725.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):112–118
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-112-118>

Key words: chronic kidney disease, arterial hypertension, intrarenal vascular resistance

Conflicts of interest: nothing to declare.

SRI of Cardiology, Tomsk National Research Medical center of RAS, Tomsk, Russia.

Koshel'skaya O. A. ORCID: 0000-0002-6679-1269, Zhuravleva O. A. ORCID: 0000-0003-0106-6813.

Received: 06.09.2018 Revision Received: 20.09.2018 Accepted: 28.09.2018

Как известно, наиболее частой причиной смерти больных с хронической болезнью почек (ХБП) являются сердечно-сосудистые осложнения, а артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) рассматриваются главными факторами риска почечной дисфункции [1-4]. Существование общих факторов риска, механизмов развития и взаимного отягощения кардиоваскулярной патологии и нарушений функции почек обосновывает концепцию единого кардиоренального континуума [5]. Даже высокий нормальный уровень артериального давления (АД) ассоциируется с большей частотой выявления маркеров ХБП, по сравнению с таковой при нормальных значениях АД [6], в силу чего более низкие целевые значения АД, обозначенные в новом пересмотре Европейских рекомендаций по контролю АГ [7], представляются вполне обоснованными.

Своевременная диагностика у пациентов с АГ и СД субклинического поражения почек позволяет идентифицировать тех из них, у кого необходимо проведение активной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП, что может существенно снизить частоту кардиоренальных осложнений и улучшить выживаемость. В качестве одного из ранних маркеров поражения почек рассматривается возрастание внутрипочечного сосудистого сопротивления (ВПСС), оцененного с помощью ультразвуковой доплерографии [8-9]. Тем не менее, многие клинико-диагностические аспекты оценки этого показателя до сих пор изучены недостаточно, а сопоставление маркеров ХБП с состоянием ренальной гемодинамики и уровнем АД в рамках Российских многоцентровых программ не проводилось [10-11].

Цель работы: определить частоту выявления маркеров ХБП у пациентов с АГ высокого сердечно-сосудистого риска, получающих стандартную антигипертензивную терапию; оценить взаимосвязь маркеров ХБП с состоянием показателей ренальной гемодинамики.

Материал и методы

Наше исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Материалом исследования явились данные обследования 70 пациентов старше 18 лет с АГ ($63,2 \pm 8,3$ лет, 48,6% мужчин, 38% с СД 2 типа (СД2)), последовательно приходивших на прием в течение 3 мес с диагнозом “гипертоническая болезнь”. Среди них 40 больных были участниками неинтервенционной наблюдательной открытой многоцентровой

программы ХРОНОГРАФ [11]. В таблице 1 представлена клиническая характеристика обследованных пациентов.

В исследование не включались пациенты с симптоматической АГ, перенесшие инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 мес, страдающие III-IV ФК сердечной недостаточности по NYHA, имеющие выраженную сопутствующую патологию, не подписавшие согласие на участие в исследовании. Все больные получали необходимую кардиоактивную и липидснижающую терапию, в среднем по группе были достигнуты целевые уровни АД при офисном измерении: $130,5 \pm 13,7/78,1 \pm 8,5$ мм рт.ст. Пациенты с СД2 находились на регулярной сахароснижающей терапии, назначенной ранее эндокринологом.

Проводились антропометрическое исследование, суточное мониторирование АД (СМАД), ультразвуковое доплеровское исследование кровотока на уровне магистральных почечных (МПА) и внутрипочечных артерий (ВПА), определение содержания креатинина в сыворотке крови и расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (СКД-ЕРІ). У участников программы ХРОНОГРАФ оценивали отношение альбумин/креатинин (А/Кр) в утренней порции

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов (n=70)

Показатель	Значение
Возраст, годы	$63,2 \pm 8,3$
Мужчины, n (%)	34 (48,6)
Доля пациентов с ИБС, n (%)	50 (71,4)
Доля пациентов с СД 2 типа, n (%)	38 (54,3)
Доля пациентов с ожирением или избыточной массой тела, n (%)	53 (75,7)
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	$30,4 \pm 4,0$
Длительность ГБ, годы	15,0 (5,0; 20,0)
Длительность ИБС, годы	3,0 (2,0; 7,0)
Длительность СД, годы	8,0 (5,0; 12,0)
Офисное АД, мм рт.ст.*	$130,5 \pm 13,7/78,1 \pm 8,5$
Доля пациентов на медикаментозном лечении:	
ингибиторы АПФ, %	44,3
блокаторы АРАII, %	38,6
β -адреноблокаторы, %	55,7
антагонисты кальция, %	37,1
диуретики, %	48,6
статины, %	57,1
сахароснижающая терапия (пациенты с СД), %	94,7

Примечания: значения представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение, медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль) или абсолютного числа больных (%); * — менее 140/85 мм рт.ст. для пациентов с СД и менее 140/90 мм рт.ст. — для остальных.

Сокращения: АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АРАII — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела: ожирение — ИМТ $>30 \text{ кг}/\text{м}^2$, избыточная масса тела — $25 < \text{ИМТ} < 30 \text{ кг}/\text{м}^2$, СД — сахарный диабет.

Таблица 2
Распределение пациентов в зависимости от уровня СКФ и альбуминурии (n=62)

Категория СКФ	A1	A2	A3
C1	10 (16,1%)	1 (1,6%)	0
C2	32 (51,6%)	2 (3,2%)	0
C3a	10 (16,1%)	3 (4,8%)	0
C3b	1 (1,6%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)
C4	0	1 (1,6%)	0
C5	0	0	0

Сокращения: А – альбуминурия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

мочи (n=40), у остальных больных — скорость суточной экскреции альбумина (СЭА) (n=22).

Неинвазивную портативную систему “SpaceLabs Medical” 90207 (США) использовали для проведения СМАД. В течение суток, в дневные и ночные часы анализировали средние значения и нагрузку систолическим АД (САД) и диастолическим АД (ДАД), определяли частоту сердечных сокращений.

На ультразвуковой диагностической системе “Philips iE33 xMATRIX” (США) проводилось ультразвуковое сканирование почечного кровотока с использованием конвексного монокристаллического датчика 5-1 МГц по общепринятой методике. С обеих сторон на уровне МПА, сегментарных и дуговых ВПА определяли максимальную систолическую и конечнодиастолическую скорости кровотока, после чего рассчитывали резистивный индекс для каждого из уровней: $RI = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$.

Стадии ХБП оценивались в соответствии с существующими в настоящее время рекомендациями [3]. В среднем по группе СКД-EPI составляла 67,5 (58,5-85,01) мл/мин/1,73 м², А/Кр 5,36 (2,51-11,03) мг/г (n=40), СЭА 12,85 (8,05-17,1) мг/сут. (n=22).

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 и SPSS 11.5 for Windows. Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее с указанием стандартного отклонения, для признаков с отличным от нормального распределением указывали медиану и межквартильный размах — 25-й и 75-й процентиля. Сравнение количественных признаков проводили по критерию Манна-Уитни, сравнение качественных — с использованием таблиц сопряженности 2x2 по критерию хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса и точному критерию Фишера. Для определения взаимосвязей между исследуемыми переменными были построены скатерплоты. Для расчета чувствительности, специфичности, нахождения диагностической точки разделения проводили ROC-анализ, значения площади под ROC-кривыми (Area-UnderCurve, AUC) использовали для оценки качества диагностических тестов. Результаты анализа принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

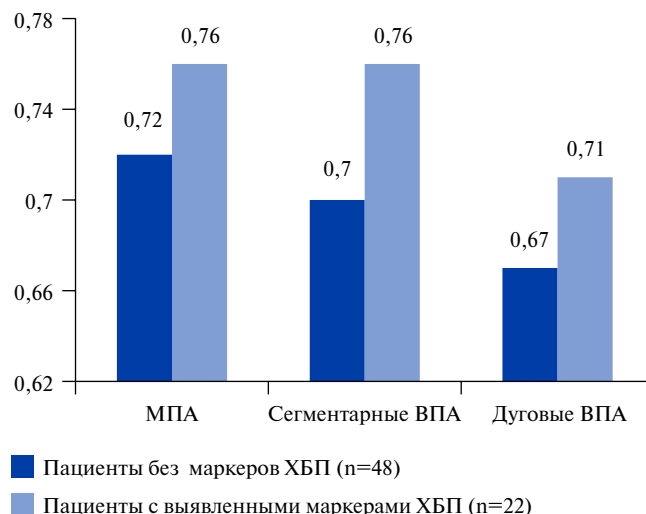


Рис. 1. Значения РИ у пациентов с АГ в зависимости от наличия маркеров ХБП.
Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ВПА — внутрисочечные артерии, МПА — магистральная почечная артерия, РИ — резистивный индекс, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек.

Результаты

Из общего числа обследованных нами пациентов с АГ, получавших регулярную антигипертензивную терапию, лишь у 48 (68,6%) СКФ и альбуминурия соответствовали норме. Маркеры ХБП — снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и/или А/Кр > 30 мг/г и/или альбуминурия > 30 мг/сут. — были выявлены почти у трети больных (31,4%). Чаще определялось снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² — у 27,1% больных, высокий уровень альбуминурии с использованием двух методов суммарно обнаруживался у 12,9% пациентов. Мы выявляли следующие варианты маркеров ХБП: С3аА1, С3аА2, С3бА1 и С2А2. В таблице 2 представлены данные по частоте выявления маркеров ХБП у тех 62 пациентов, для которых были доступны данные и по СКД-EPI, и по альбуминурии (А/Кр или СЭА).

Результаты СМАД были проанализированы у 66 пациентов: АД-день было равно $125,1 \pm 12,7 / 73,8 \pm 8,9$ мм рт.ст., АД-ночь — $117,7 \pm 13,7 / 66,9 \pm 9,2$ мм рт.ст., что свидетельствует о хорошем контроле АД в среднем по группе на фоне получаемой кардиоактивной терапии.

Мы не обнаружили взаимосвязей между ВПСС и альбуминурией (А/Кр или СЭА), однако значения РИ на уровне сегментарных ВПА демонстрировали обратную корреляционную связь с СКФ EPI ($R_s = -0,4232$, $p = 0,0005$). Эта ассоциация была подтверждена при попарном сравнении величин индексов интрааренальной резистивности в зависимости от наличия маркеров ХБП: на всех уровнях почечного кровотока значения ВПСС у пациентов без маркеров ХБП были статистически достоверно ниже в сравнении с таковыми при их выявлении (рис. 1) ($p < 0,05$ во всех случаях, $n = 48$ vs $n = 22$).

Нолипрел® А
(Би) – форте

Индапамид + периндоприл

130
80

Нолипрел® А, Нолипрел® А форте, Нолипрел® А Би-форте

[illegible]

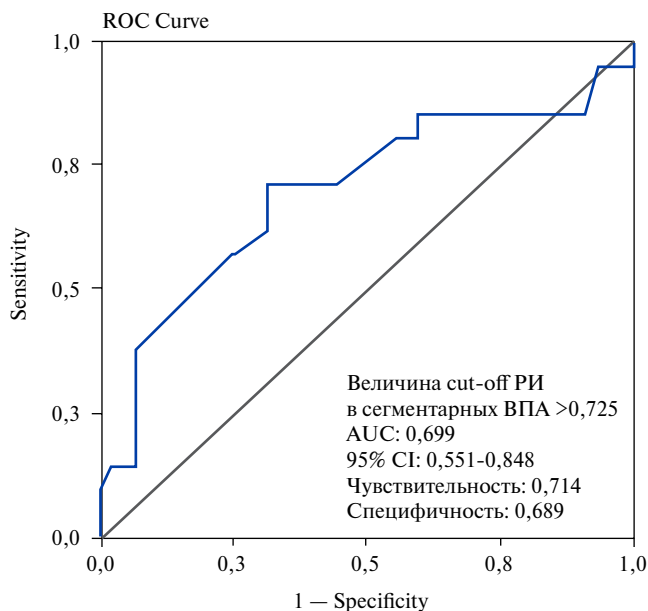


Рис. 2. Определение пороговых значений (величины cut-off) РИ для оценки вероятности выявления наличия маркеров ХБП у пациентов с АГ.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ВПА — внутривисцеральные артерии, РИ — резистивный индекс, ХБП — хроническая болезнь почек.

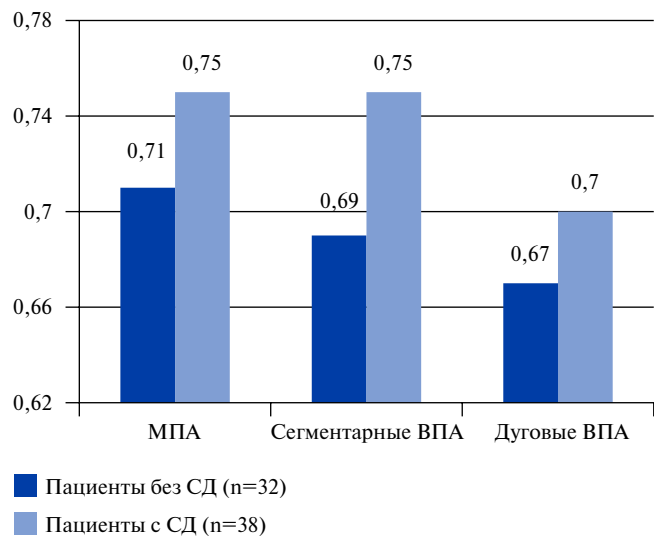


Рис. 3. Значения РИ у пациентов с АГ высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска в зависимости от наличия СД2.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ВПА — внутривисцеральные артерии, МПА — магистральная почечная артерия, РИ — резистивный индекс, СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Для определения показателей, имеющих наибольшее диагностическое значение в отношении выявления у пациента маркеров ХБП, нами был проведен ROC-анализ. Высокие значения чувствительности и специфичности установлены для следующих клинических параметров: возраст (точка отсечения для этого показателя — 61,5 лет, чувствительность 78,3%, специфичность 48,9%, площадь под ROC-кривой 0,708); и длительность гипертонической болезни (ГБ) (точка отсечения для этого показателя — 19,5 лет, чувствительность 56,5%, специфичность 72,3%, площадь под ROC-кривой 0,720). Более высокие значения чувствительности и специфичности определялись при оценке величин резистивного индекса (РИ) на всех уровнях ренального кровотока. Так, пороговые значения РИ, соответствующие выявлению маркеров ХБП у пациента, составляли 0,725 на уровне сегментарных ВПА, при этом чувствительность составляла 71,4%, специфичность — 68,9%, площадь под ROC-кривой — 0,699 (рис. 2).

Наиболее выраженные нарушения ренальной гемодинамики в виде диагностически значимого возрастания ВПСС определялись у пациентов с сочетанием АГ и СД2 в отсутствие снижения СКФ и альбуминурии (рис. 3), однако самые высокие значения РИ регистрировались при наличии маркеров ХБП, составляя 0,77 (0,70-0,81) на уровне МПА; 0,76 (0,70-0,79) — сегментарных ВПА и 0,73 (0,68-0,75) — дуговых ВПА.

Обсуждение

В последние годы в Российской Федерации проведены две крупные многоцентровые программы

по оценке распространенности ХБП у пациентов с АГ [10-11]. В исследовании ЭССЕ РФ снижение СКФ <90 мл/мин/1,73 м² было выявлено у 76,8% женщин и 23,2% мужчин работоспособного возраста (47,1±11,6 лет) [10]. В неинтервенционной наблюдательной открытой многоцентровой программе ХРОНОГРАФ была поставлена задача установить частоту регистрации маркеров ХБП среди 1600 пациентов с медикаментозно контролируемой АГ [11]. Большинство больных, включенных в настоящее исследование, являлись участниками программы ХРОНОГРАФ. Клинико-демографические характеристики пациентов, уровень офисного АД, характер получаемой терапии, доля пациентов с СД2 в нашем собственном исследовании были аналогичны таковым, полученным в рамках программы ХРОНОГРАФ. Важно отметить, что и в многоцентровой программе, и в собственном исследовании достигнутый на фоне антигипертензивной терапии контроль АД в среднем по группе соответствовал рекомендованному. Тем не менее, маркеры ХБП по СКФ и альбуминурии в нашем исследовании выявлялись у трети пациентов (31,4%), тогда как в программе ХРОНОГРАФ они определялись еще чаще — у 49,4% больных, что было обусловлено большей распространенностью патологических уровней альбуминурии (12,9% vs 32,6%). Одной из причиной этого могла быть более выраженная неоднородность пациентов в многоцентровой программе — исследование проводилось не только на амбулаторном, но и на стационарном этапах, включая нефрологические клиники. Кроме того,

нельзя исключить и определенные различия в схемах медикаментозной терапии: приверженность пациентов к рациональной комбинированной антигипертензивной терапии, прием дезагрегантов, достижение целевых уровней показателей липидного спектра, назначение новых классов сахароснижающих препаратов способно замедлить развитие микроальбуминурии.

Тем не менее, и в нашем исследовании, и в программе ХРОНОГРАФ частота регистрации сниженной СКФ, соответствующая стадии ХБП С3а и выше, была сопоставима и превышала таковую для альбуминурии [11]. Это наблюдение подтверждает существующие представления о доминировании среди пациентов с кардиоваскулярными факторами риска непротеинурического фенотипа ХБП [12]. Следует отметить, что, по данным литературы, рост СКФ более тесно ассоциирован с ухудшением кардиоваскулярного прогноза, тогда как рост альбуминурии выше стадии А2 дополнительно связан с быстрым прогрессированием ХБП [13].

Таким образом, наличие хорошего медикаментозного контроля АД, когда офисное АД составляет $138,1 \pm 16,4/83,4 \pm 9,7$ мм рт.ст. (в исследовании ХРОНОГРАФ) и $130,5 \pm 13,7/78,1 \pm 8,5$ мм рт.ст. (в собственном исследовании), ассоциируется с высокой частотой регистрации маркеров ХБП. Полученные данные подтверждают обоснованность обновленных в этом году рекомендаций европейских экспертов по контролю АД о целесообразности достижения целевого уровня САД менее 130 мм рт.ст. у большинства пациентов с АГ (моложе 65 лет и при условии хорошей переносимости) и целевого уровня ДАД (менее 80 мм рт.ст.) [7]. Действительно, от уровня АД во многом зависят темпы снижения СКФ: при его значениях 130/80 мм рт.ст. (среднее АД 95–99 мм рт.ст.) снижение СКФ составляет 2 мл/мин/год, а при 140/90 мм рт.ст. (среднее АД 104–110 мм рт.ст.) — уже 8 мл/мин/год. Прирост САД на 10 мм рт.ст. сокращает продолжительность жизни клубочка в 4 раза, поэтому при наличии микроальбуминурии/протеинурии (более 1 г/24 часа) уровень целевого САД должен быть ниже, чем 130 мм рт.ст.

Кроме того, столь частое выявление маркеров ХБП у пациентов с АГ при наличии рекомендованного контроля АД может быть важным свидетельством того, что этот целевой контроль АД — необходимое, но все же не достаточное условие для реализации оптимальной вазо-, и нефропротекции.

Результаты проведенного нами ультразвукового исследования ренальной гемодинамики подтверждают это положение. Так, даже при сохранной функции почек и при должном медикаментозном контроле АД у включенных нами пациентов с АГ определялись отчетливые нарушения ренальной гемодинамики — повышенные значения индексов

сопротивления кровотоку на уровне магистральных почечных и внутрипочечных артерий.

Мы показали, что максимально высокий уровень ВПСС на всем протяжении кровотока регистрировался при наличии маркеров ХБП, а среди них — у пациентов с СД2. В ходе ROC-анализа были установлены пороговые значения РИ на уровне сегментарных артериол, соответствующие наличию маркеров ХБП: они составили более 0,73, что в полной мере соответствует результатам ряда проспективных исследований, показавших связь аналогичных значений индексов интратенальной резистивности с ростом цистатина С и альбуминурии в будущем [14–15].

Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают целесообразность использования у пациентов с АГ высокого сердечно-сосудистого риска таких стратегий медикаментозной терапии, которые способны не только обеспечить достижение целевого контроля АД, но и обладали бы дополнительным, частично независимым от их антигипертензивного эффекта, вазо-, и нефропротективным потенциалом.

Согласно новым Европейским рекомендациям по управлению АГ от 2018г, для достижения более строгого, чем прежде, контроля АД, у подавляющего большинства пациентов уже на старте терапии необходимо назначение комбинации из двух антигипертензивных препаратов, при этом предпочтение должно отдаваться фиксированным комбинациям и, в первую очередь комбинации блокатора РААС с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком [7]. Для фиксированной комбинации индапамид/периндоприл (Нолипрел А/Форте/Би-Форте, “Сервье”, Франция) доказаны выраженное антигипертензивное действие, АД-независимый нефропротективный эффект, благоприятное воздействие на показатели метаболизма, улучшение сердечно-сосудистого и почечного прогноза [16–18]. Ранее у пациентов с сочетанием АГ и СД2 мы показали значимые преимущества двух-, и трехкомпонентной терапии, основанной на комбинации индапамида с периндоприлом и их сочетании с амлодипином, в коррекции ночной систолической АГ и исходных нарушений внутрисочечного кровотока, в сравнении с другими общепринятыми схемами лечения, несмотря на достижение одинаково строгого целевого контроля офисных значений АД, при этом для поддержания целевого уровня АД <130/80 мм рт.ст. почти у 70% пациентов было достаточно приема двухкомпонентной комбинации индапамид/периндоприл [19].

Заключение

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о высокой частоте регистрации маркеров ХБП у пациентов с АГ, получающих регулярную антигипертензивную терапию с достижением целевых

уровней АД по данным его офисных и суточных измерений. У этой категории пациентов мы подтвердили наличие ассоциации между высокими значениями индексов сопротивления кровотоку на уровне почечных/внутрипочечных артерий и снижением СКФ, но не обнаружили таковой с уровнем альбуминурии. Нарушения ренальной гемодинамики определяются у большинства пациентов с медикаментозно контролируемой АГ еще до выявления маркеров ХБП, тогда как в случае регистрации последних и у пациентов СД2 имеет место наиболее выраженный рост

ВПСС. Для предупреждения развития и прогрессирования почечной дисфункции у пациентов с АГ высокого сердечно-сосудистого риска в равной степени важным является достижение целевого контроля АД и раннее использование комбинированной антигипертензивной терапии, обладающей доказанными вазо-, и нефропротективными эффектами.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Shestakova MV, Dedov II. Diabetes mellitus and chronic kidney disease. Moscow. Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. 2009;500p. (In Russ.) Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. Москва. Медицинское информационное агентство 2009; 500с.
2. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Part 4. Definition and classification of stages of chronic kidney diseases. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(Suppl. 1):S1-S266. doi:10.1053/ajkd.2002.30943.
4. Moiseev VS, Mukhin NA, Kobalava ZhD, et al. National recommendations: Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2014;(23):3:4-27. (In Russ.) Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д. и др. Национальные рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Клиническая фармакология и терапия. 2014;(23):3:4-27.
5. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation*. 2006;114(25):2871-91. doi:10.1161/circulationaha.106.655761.
6. Crews DC, Plantinga LC, Miller ER, et al. Prevalence of chronic kidney disease in persons with undiagnosed or prehypertension in the United States. *Hypertension*. 2010;55:1102-9. doi:10.1161/hypertensionaha.110.150722.
7. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). 2018. URL: <http://www.eshonline.org/esh-annual-meeting>.
8. Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, et al. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension*. 2012;60:770-7. doi:10.1161/hypertensionaha.112.196717.
9. Kawai T, Kamide K, Onishi M, et al. Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risks of atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3256-62. doi:10.1093/ndt/gfr054.
10. Oschepkova EV, Dolgusheva YuA, Zhernakova YuV, et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (according to the epidemiological study of ESSE-RF). *Systemic hypertension*. 2015;12(3):19-24. (In Russ.) Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В., и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Системные гипертензии. 2015;12(3):19-24.
11. Kobalava ZhD, Villevalde SV, Borovkova NYu. Prevalence of Markers of Chronic Kidney Disease in Patients With Arterial Hypertension: Results of Epidemiological Study CHRONOGRAF. *Cardiology*. 2017;57(10):39-44. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Боровкова Н.Ю., и др. от имени исследователей программы ХРОНОГРАФ. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. Кардиология. 2017;57(10):39-44. doi:10.18087/cardio.2017.10.10041.
12. Halimi J-M. The emerging concept of chronic kidney disease without clinical proteinuria in diabetic patients. *Diabetes&Metabolism*. 2012;38:291-7. doi:10.1016/j.diabet.2012.04.001.
13. Iimori S, Naito S, Noda Y, et al. Prognosis of chronic kidney disease with normal-range proteinuria: The CKD-ROUTE study. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0190493. doi:10.1371/journal.pone.0190493.
14. Okura T, Jotoku M, Irita J, et al. Renal resistance index is a marker of future renal dysfunction in patients with essential hypertension. *J Nephrol*. 2010;23(2):175-80.
15. Masulli M, Mancini M, Liuzzi R, et al. Measurement of the intrarenal arterial resistance index for the identification and prediction of diabetic nephropathy. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009;19(5):358-64. doi:10.1016/j.numecd.2008.07.003.
16. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (The ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-40.
17. De Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:883-92.
18. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension*. 2003;41:1063-71.
19. Koshelskaya OA, Zhuravleva OA, Karpov RS. Effect of target blood pressure achieved during combined antihypertensive therapy on intrarenal vascular resistance in hypertensive diabetic patients. *Systemic Hypertension Journal*. 2013;10(3):60-5. (In Russ.) Кошельская О.А., Журавлева О.А., Карпов Р.С. Влияние разных схем антигипертензивной терапии с достижением целевых значений артериального давления на состояние функции почек и внутрипочечное сосудистое сопротивление у больных сахарным диабетом типа 2. Системные гипертензии. 2013;10(3):60-5.

Вариации числа копий ДНК в этиологии врожденных пороков сердца

Слепухина А. А.¹, Лебедев И. Н.², Лифшиц Г. И.¹

За последнее десятилетие были получены убедительные доказательства того, что вариации числа копий ДНК (Copy number variation, CNV) связаны с возникновением врожденных пороков сердца (ВПС). В настоящем обзоре рассматривается вклад CNV в развитие ВПС, уделяется внимание как широкоизвестным вариациям, таким как микроделеции хромосомного региона 22q11, так и новым редким уникальным вариациям, которые обнаружены в последние годы. Мы полагаем, что общий взгляд на подходы к пониманию каузативности CNV включает в себя описание доли и характера вызываемой ими патологии. Отдельное место отведено анализу роли генов кандидатов в этиологии ВПС и механизмам их патологического влияния в условиях изменения доз генов. Обсуждается, какие генетические характеристики CNV наиболее информативны при оценке возможной патогенности микроструктурной перестройки хромосом.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):119–126
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-119-126

Ключевые слова: вариации числа копий ДНК, copy number variation, CNV, врожденные пороки сердца, ВПС.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; ²ФГБНУ НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск, Россия.

Слепухина А. А.* — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-5069-8193, Лебедев И. Н. — д.б.н., профессор РАН, заместитель директора по научной работе, руководитель лаборатории цитогенетики, ORCID: 0000-0002-0482-8046, Лифшиц Г. И. — д.м.н., зав. лабораторией персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-9048-7710.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
slepukhina_aa@cnmt.ru

CNV — copy number variation, вариации числа копий ДНК, ВПС — врожденные пороки сердца, MMC — микроделеционные и микродупликационные синдромы, ТФ — тетрада Фалло.

Рукопись получена 03.07.2018

Рецензия получена 22.08.2018

Принята к публикации 29.08.2018

Variation of DNA copies number in etiology of congenital heart defects

Slepukhina A. A.¹, Lebedev I. N.², Lifshitz G. I.¹

Past decade, there is a remarkable evidence of that the variation of DNA copies number (copy number variation, CNV) is related with onset of inborn heart defects (IHD). The review is focused on an impact of CNV in IHD development. Attention is paid on widely known variations, as the microdeletions of 22q11 chromosome region, as the novel unique variations that were discovered recent years. We assume that common regard on causation of CNV includes a description of their part and characteristics of the pathology caused. Special place does take the analysis of candidate genes in IHD etiology and mechanisms of their pathological influence under the circumstances of gene doses change. A discussion provided on which genetic characteristics of CNV are more informing in assessment of probable pathogenicity of microstructural chromosomes recomposition.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):119–126
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-119-126

Key words: DNA copy number variation, CNV, congenital heart defects, inborn heart defects.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SD RAS, Novosibirsk;
²SRI of Medical Genetics of Tomskiy NRMС, Tomsk, Russia.

Slepukhina A. A. ORCID: 0000-0001-5069-8193, Lebedev I. N. ORCID: 0000-0002-0482-8046, Lifshitz G. I. ORCID: 0000-0001-9048-7710.

Received: 03.07.2018 **Revision Received:** 22.08.2018 **Accepted:** 29.08.2018

Феномен вариации числа копий ДНК

Врожденные пороки сердца — это обширная нозологически разнообразная группа врожденных аномалий, развитие которых определяется комплексным взаимодействием средовых и генетических факторов. В части случаев хромосомные аномалии и точечные мутации являются известными причинами возникновения дефектов сердца. Представления о генетической компоненте в этиологии врожденных пороков сердца (ВПС) были ограничены возможностями существующих лабораторных методов. В области визуализации хромосом новые микроциповые технологии пришли на смену стандартному кариотипированию, в основном, многократно превосходя его

в разрешающей способности. Применение методов хромосомного микроматричного анализа позволило обнаружить новый феномен микроструктурной вариативности генома — наличие отличающихся по числу копий от референсного генома участков ДНК. Увеличение (дупликация) или уменьшение (делеция) числа копий ДНК размером более одной тысячи пар оснований стали называть вариацией числа копий ДНК (Copy number variation, CNV) [1, 2]. CNV, как и другие элементы генома, обеспечивают его структурную вариативность и представлены патогенными и нейтральными вариациями. В общей сложности доля обнаружения CNV в геноме находится в пределах 4,8–9,5%. Как правило, основную массу CNV составляют

нейтральные полиморфные вариации [3]. Широкая распространенность CNV связана с вовлеченностью в механизмы их образования различного рода повторов ДНК с высокoидентичной последовательностью, которые способствуют формированию “горячих точек” для образования перестроек хромосом. В зависимости от протяженности участка с измененным числом копий ДНК или его положения на хромосоме, в его состав могут входить десятки генов, один ген или ни одного гена. Чем больше размер CNV или чем больше в перестройку вовлечено генов, тем больше ожидается клинических проявлений, потому что с изменением числа копий участков ДНК происходит и изменение доз расположенных на этих участках генов или нарушается координация их экспрессии [4]. Явление изменения дозы генов, вовлеченных в CNV, приводит к тому, что их белковые продукты вырабатываются в избытке или недостатке. Изменение или нарушение экспрессии генов, безусловно, оказывает влияние на развитие организма и может быть критичным для функционирования биологических процессов. В данном контексте CNV являются уникальными объектами для исследования, так как, с одной стороны, они могут вызывать проявления схожие с анеуплоидиями, с другой — с моногенными заболеваниями. Это определяет их некое промежуточное положение между указанными генетическими факторами.

Чтобы оценить причастность CNV к возникшему фенотипу, исследователи изучают характеристики выявленной микроструктурной перестройки, её размер, захватываемые гены и регуляторные области. Ведущим в понимании формирования пороков сердца остается ген-кандидатный подход, когда исследователь предполагает участие гена-кандидата в течении определённых молекулярных процессов, вовлечённых в кардиогенез или влияющих на функционирование сердца на основе существующих баз данных и проведённых научных исследований. Следующим этапом становится экспериментальное подтверждение влияния выдвинутых генов-кандидатов с использованием модельных организмов или клеточных линий. Этот подход является основополагающим для поиска новых и идентификации ранее выявленных связей отдельных генов или нескольких локализованных на участке хромосомы генов с заболеваниями [5].

Ряд патогенных CNV вызывают микроделеционные/микродупликационные синдромы (ММС) с множественными клиническими проявлениями. Предполагается, что эффект изменения доз многих генов может вызывать схожий паттерн вовлекаемых в заболевание (повреждаемых) систем организма: аномалии сердца, формирование черепа и костей, центральной нервной системы, интеллектуальная недостаточность и поведенческие отклонения. Более

того, почти все выявляемые пороки сердца: дефект межжелудочковой или межпредсердной перегородки, стеноз выносящих отделов, уменьшение камер сердца, транспозиция сосудов — являются общими как для фенотипического проявления анеуплоидий, так и для проявления патогенных CNV. Особенностью пороков сердца для большинства ММС является отсутствие строгой специфичности повреждения — это становится одной из ключевых проблем в оценке условий и причин возникновения ВПС [6]. Не исключено, что влияние определенных микроделетий и микродупликаций хромосом существенно только в конкретном периоде эмбрионального развития и по этой причине, например, при различных микроструктурных перестройках хромосом возникают одинаковые дефекты сердца. Это утверждение отражает гипотезу “клеточного синдрома” Гринберга: многие из дефектов сердца не являются аномалиями по своей сути и могут быть отнесены к гипоморфным порокам, которые на ранних этапах эмбриогенеза являются нормальной стадией развития органа [7].

Вклад вариаций числа копий ДНК в развитие ВПС

Клинический полиморфизм вызывает серьезные затруднения при проработке дизайна научных исследований, что напрямую отражается в разбросе оценочных значений частоты CNV в нозологической структуре ВПС. В постнатальном периоде выявление патогенных CNV наблюдается в 4-26% случаев, при множественных аномалиях развития стремится к верхнему пределу [6, 8]. Ключевыми в формировании такого разброса значений являются критерии формирования групп сравнения: синдромальный/несиндромальный, изолированный/сочетанный пороки; CNV выявлены пренатально/постнатально; унаследованы/*de novo*; дизайн исследования ориентирован на частоту CNV при определенном пороке сердца. Поэтому имеющиеся данные пока не систематизированы и не объединены. На рисунке 1 представлены разные подходы к оценке частоты встречаемости патогенных и потенциально патогенных CNV [8-19]. Таким образом, CNV являются значимой причиной возникновения ВПС, по своему вкладу превышая суммарную долю хромосомных аномалий и моногенных мутаций.

Абсолютное большинство микроделеционных синдромов сопровождаются не только ВПС, но и множественным повреждением органов и систем. Дефекты сердца при микроделециях или микродупликациях хромосом являются столь же высокопентрантным признаком, как и для хромосомных аномалий. Например, при трисомии 21 ВПС характерны для 60-80% больных, а при микроделеции 22q11 — для 60-85% пациентов. Распространенные ММС представлены в таблице 1, для каждого синдрома известны кандидатные гены, способствующие возникновению

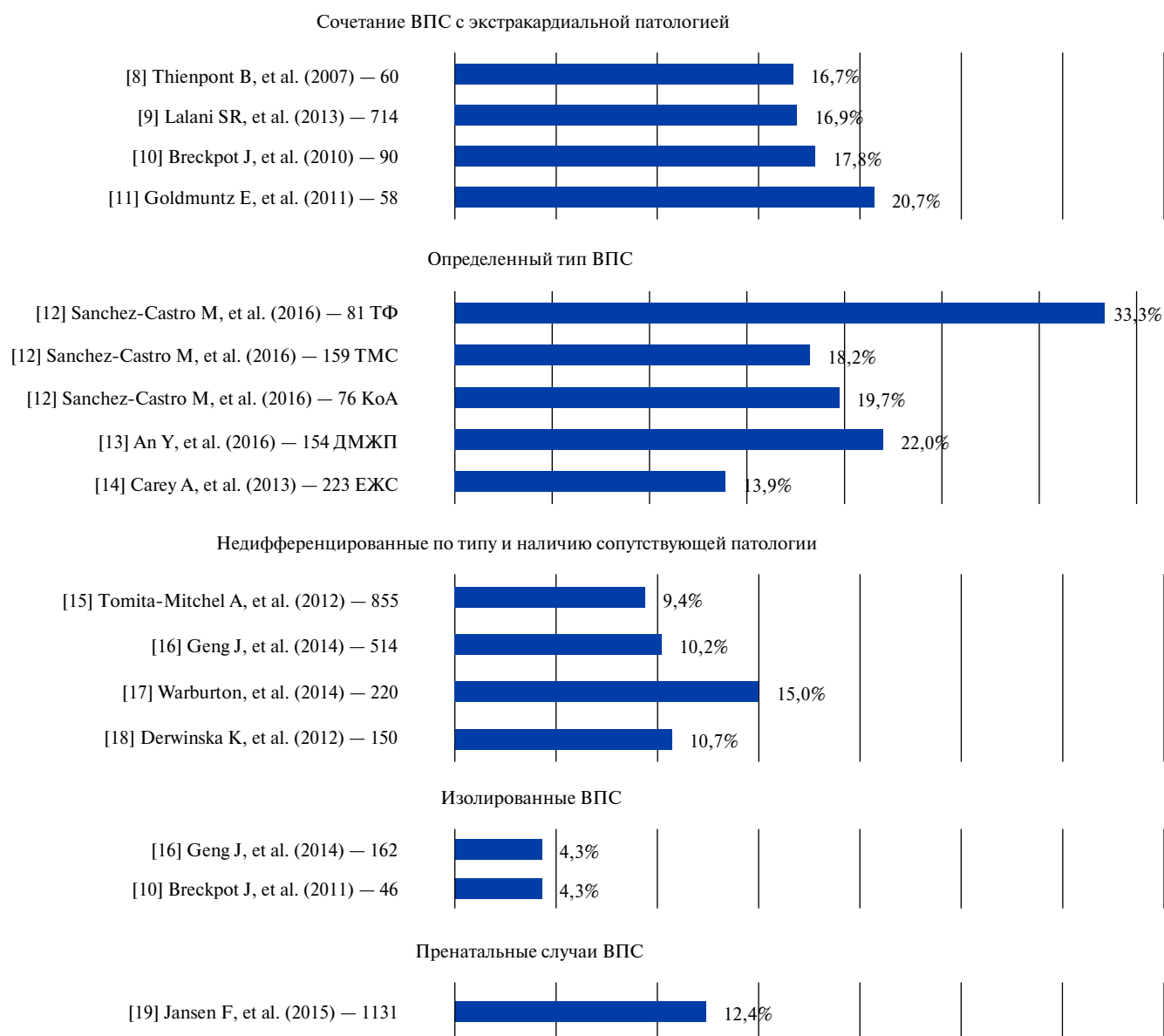


Рис. 1. Частота выявления патогенных и потенциально патогенных CNV у детей с ВПС.

Сокращения: ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ЕЖС — единственный желудочек сердца, КоА — коарктация аорты, ТМС — транспозиция магистральных сосудов, ТФ — тетрада Фалло.

ВПС и указана частота проявления сердечных аномалий [20].

Роль микроделеции 22q11 в нозологической структуре ВПС

В историческом контексте поиск генетических факторов, лежащих в основе возникновения врожденных пороков сердца, отражает развитие технологий визуализации хромосомного набора, структурных перестроек хромосом и методов секвенирования. Так, в 1981г Де ла Шапель и в 1982г Келлей обнаружили генетическую основу ранее описанного синдрома “конотрункальных лицевых пороков”. Ученые изучали клинические проявления транслокаций

между 22 и другими аутосомами. С 1992г использование метода флуоресцентной гибридизации *in situ* привело к частому выявлению делеции 22q11 и позволило объединить несколько клинических синдромов: Ди Джоржи, вело-кардио-фациальный и Шпрингцена. Это была первая микроделеция, обуславливающая развитие порока сердца в совокупности с другими аномалиями. На настоящий момент микроделеция 22q11.2 — самая распространенная рецидивирующая микроделеция у людей, встречающаяся с частотой 1:4000 новорожденных. С появлением ДНК-микрочипов, она вошла в классификацию структурных перестроек хромосом как CNV. Благодаря данным микрочиповых исследований удалось

Таблица 1

**Распространенные вариации числа копий ДНК,
вызывающие врожденные пороки сердца, адаптировано из Azamian M, Lalani SR (2016)**

Хромосомный регион, тип перестройки, синдром	Тип ВПС	Частота ВПС, %	Гены-кандидаты	Экстракардиальные аномалии
4p16.3 делеция синдром Вольфа-Хиршхорна	ДМПП, СЛА, ТФ, ДМЖП, ОАП	50	<i>FGFR1</i>	Черепно-лицевой дисморфизм, интеллектуальная недостаточность, судороги, пороки мочевыделительной системы, структурные аномалии мозга
11q24 делеция синдром Якобсена	ДМЖП, ДМПП, ОАС, ДОС ПЖ, двуств. АК, стеноз АК, СГЛОС, СМК, КоА	56	<i>EST1</i>	Дисморфичные черты, тромбоцитопения, стеноз привратника, атрезия/стеноз ануса, мальротация кишечника, замедление роста, интеллектуальная недостаточность
Частичная тетраасомия 22q11, синдром кошачьего глаза	ТАДЛВ, ТФ, СЛА, АК, СГЛОС	50-67	<i>CECR1</i>	Колобома, атрезия ануса, атрезия желчных протоков, мальротация кишечника, преаурикулярные бугорки и ямки, аномалии почек
22q11.2 делеция Синдром Ди Джоржи	ПДА тип В, ААД, ОАС, ТФ	75	<i>TBX1</i> <i>HIRA</i> <i>CRKL</i>	Гипоплазия тимуса и параситовидных желез, гипокальциемия, иммунодефицит, дисморфичные черты, недостаточность нёба, аномалии почек, трудности с обучением, психические заболевания
7q11.23 делеция синдром Вильямса	НАС, периф. СЛА	75	<i>ELN</i>	Дружелюбность, гиперкальциемия, дисморфичные черты, интеллектуальная недостаточность
8p23.1 делеция	АВК, ДМПП, СЛА, ТФ	75-94	<i>GATA4</i>	Врожденная диафрагмальная грыжа
1p36 делеция	ДМЖП, ДМПП, ОАП, КоА, кардиомиопатия	70	<i>SKI, PRDM16</i>	Дисморфичные черты, сенсоневральная тугоухость, судороги, интеллектуальная недостаточность, аномалии мозга
1q21.1 делеция	КоА, ПДА А,В, двуств. АК, аортопатия, ДМЖП, ОСА, ТМС, КоА ОАП	10-25	<i>GJA5</i>	Микроцефалия, задержка развития
1q21.1 дупликация	ТФ	20	<i>GJA5</i>	Макроцефалия, задержка развития
17p11.2 делеция синдром Смит-Магенис	ДМЖП, ДМПП, ТФ, СЛА, ТАДЛВ	~30	<i>RAI1</i>	Дисморфичные черты, гипотония, интеллектуальная недостаточность, аутоагрессия, отставание в росте
17p11.2 дупликация синдром Потоцки-Лупски	Дилатация корня аорты, ДМЖП, ДМПП, аномалии проводимости, двуств. АК, СГЛОС	40	<i>RAI1</i>	Дисморфичные черты, гипотония, интеллектуальная недостаточность, расстройства аутистического спектра
17p13.3 делеция синдром Миллера-Дикера	ДМЖП, ДМПП, ТФ, ОАП	20	<i>PAFAN1B1</i>	Агирия/пахигирия, лиссенцефалия 1 типа, дисгенезия мозолистого тела, микроцефалия, судороги, дисморфичные черты, интеллектуальная недостаточность
9q34.3 делеция Синдром Клиффа	ДМЖП, ДМПП, СЛА, ОАП, двуств. АК	40	<i>EHMT1</i>	Брахиоцефалия, синофриз, гипотония, интеллектуальная недостаточность, эпилепсия, особенности поведения
17q21.31 делеция	ДМЖП, ДМПП, СЛА, двуств. АК	39	<i>KANSL1</i>	Вытянутое лицо, эпикант, цилиндрический нос, большие выступающие уши, интеллектуальная недостаточность

Сокращения: ААД — аномалия аортальных дуг, АВК — атриовентрикулярный канал, АК — аортальный клапан, АК — атрезия трикуспидального клапана, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ДОС — двойное отхождение сосудов, КоА — коарктация аорты, НАС — надклапанный аортальный стеноз, ОАП — открытый артериальный проток, ОАС — общий артериальный ствол, ПДА — перерыв дуги аорты, ПЖ — правый желудочек, СГЛОС — синдром гипоплазии левых отделов сердца, СЛА — стеноз легочной артерии, СМК — стеноз митрального клапана, ТАДЛВ — тотальный аномальный дренаж легочных вен, ТМС — транспозиция магистральных сосудов, ТФ — тетрада Фалло.

установить структурную организацию этого региона. Регион 22q11.2 обогащен низкокопийными повторами LCR22AH, разделяющими его на фрагменты, что приводит к формированию различных (по протя-

женности и генному составу) делеций и дупликаций путем неаллельной гомологичной рекомбинации.

Современная классификация типа микроделений, вызывающих синдром микроделеции 22q11, пред-

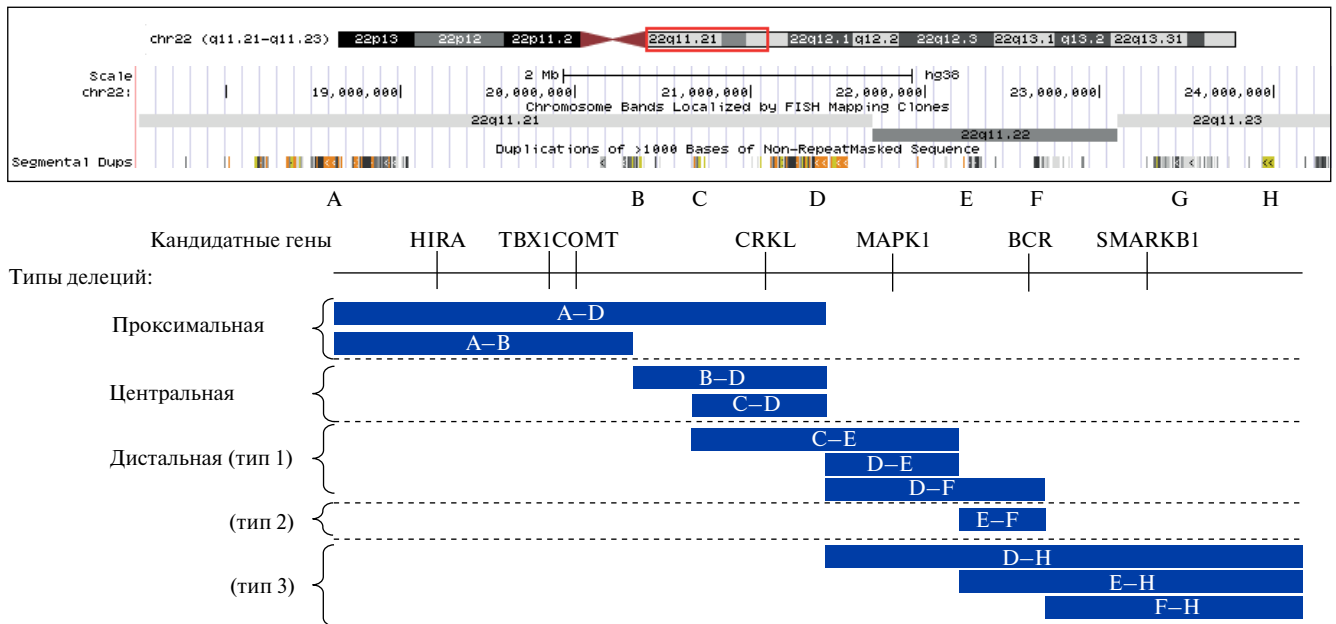


Рис. 2. Классификации микроделений хромосомного региона 22q11 в зависимости от включения низкокопийных повторов LCR22 A-H.

ставлена на рисунке 2. Отчасти понимание генетической гетерогенности позволило объяснить связь микроделений с различными клиническими синдромами (Ди-Джоржи, вело-кардио-фациальный и др.), отдельными признаками (конотрункальные пороки сердца и лицевые аномалии) и установить влияние на фенотип 5 кандидатных генов *TBX1*, *COMT*, *MAPK1*, *CRKL*, *HIRA*, расположенных в этом регионе [21]. Указанные гены были охарактеризованы с позиций патогенности и участия в формировании синдромального фенотипа. Ключевую роль в развитии ВПС при синдроме 22q11 микроделеции играет ген *TBX1*. На мышинной модели и модели рыбок *Danio* структурные пороки развития у гемизиготных форм с *Tbx1*^{-/-} возникают из-за дисгенезии и/или некорректного ремоделирования закладки 4 аортальной дуги, включающей зачатки эктодермы, энтодермы и мигрировавших клеток нейронального гребня, что приводит к недоразвитию/отсутствию тимуса, парашитовидной желез, дисморфий лица и аномалиям сердечно-сосудистой системы. Ключевым в возникновении такого фенотипа считают изменение дозы гена транскрипционного фактора *TBX1*, который участвует в контроле Gbx2-сигналов, модулирующих морфологию фарингеальных дуг, и в последующем включается в путь Still-Robo-сигналинга. Изменение экспрессии также влияет и на миграцию клеток второго сердечного поля посредством Mef2c-, Vmpr-, Foxh-сигналов, что приводит к развитию конотрункальных дефектов и Pitx2c-сигналов, которые регулируют лево-правую асимметрию [22-24]. В другом исследовании с использованием мышинной модели было показано, что спектр сердечных дефектов зави-

сит от экспрессии гена *CRKL* и является аналогичным спектру ВПС у людей. Авторы предположили, что делеция гена *CRKL* в сочетании с делецией *TBX1* способствует развитию более тяжелых аномалий конотрункуса [25]. Еще один ген *HIRA* в более ранних работах показал свое влияние на формирование перегородки выносящего тракта [21]. На сегодняшний день дополнительным подтверждением являются данные о резком снижении экспрессии гена *HIRA* в тканях миокарда правого желудочка у пациентов с тетрадой Фалло (ТФ), что предполагает участие продуктов этого гена в патогенезе заболевания.

Есть предположения, что CNV за пределами удаленной области 22q11 могут увеличить риск возникновения ВПС. В одном из исследований 603 пациента с ВПС и синдромом микроделеции 22q11 сравнивали с группой из 346 человек с нормальной анатомией сердца. Дупликация гена *SLC2A3* чаще была представлена у пациентов с ВПС ($p=2,68 \times 10^{-4}$), что указывает на то, что настоящая aberrация может являться генетическим модификатором ВПС и/или аномалии аортальной дуги у лиц с синдромом 22q11 микроделеции [26].

Согласно последним данным, чаще других при синдроме микроделеции 22q11 встречаются 11 типов пороков сердца, среди которых самыми распространенными являются конотрункальные пороки: ТФ, общий артериальный ствол, дефект межжелудочковой перегородки, перерыв дуги аорты [27, 28].

Вовлечение в перестройку многих генов, так же как и плейотропное влияние гена *TBX1*, приводит к развитию широкого спектра экстракардиальной патологии, что способствует обсуждению общих

этиологических механизмов разных аномалий и влиянию сопутствующих заболеваний на общий прогноз пациентов. Синдром микроделеции 22q11 относят к тяжелой, мультисистемной патологии, при выявлении которой проводят прерывание беременности по медицинским показаниям. У пациентов с ВПС при синдроме микроделеции 22q11 повышен риск смерти, ОШ 5,27 (95% ДИ 2,06-13,99, $p < 0,0001$). В то же время пациенты с делецией и ТФ имеют четырёхкратное повышение риска смерти по сравнению с другими пациентами с ТФ без синдрома [29]. Сообщается, что для пациентов с делецией по сравнению с пациентами без неё характерна повышенная заболеваемость и повышенное число неблагоприятных операционных исходов [30]. Ко всему прочему, у детей с синдромом Ди Джоржи были выявлены повышенная послеоперационная кровоточивость ОШ 4,21, 95% ДИ 1,12-15,86, $p = 0,0339$ и повышенная потребность в переливании эритроцитарной массы ОШ 3,00, 95% ДИ 1,05-8,60, $p = 0,0399$ в раннем послеоперационном периоде [31]. Согласно последним исследованиям, выявление микроделеции 22q11 оказалось критическим с позиции прогноза здоровья во взрослом возрасте, так как большое число людей проявляют со временем симптомы психических заболеваний. Например, риск развития шизофрении и расстройств шизотипического спектра среди пациентов с микроделецией 22q11 составляет 25%, риск развития шизотипических состояний в 8 раз выше среднепопуляционного [32, 33].

Вопросы реципрокности, неполной пенетрантности, наследования CNV в обсуждении индуцируемых клинических проявлений

Синдром микроудупликации 22q11 является реципрокным по отношению к распространённой LCR22A-D микроделеции. Наиболее часто сообщаемыми особенностями являются умственная отсталость, трудности с обучением, синдром дефицита внимания и гиперактивности, замедление роста и лицевые аномалии. Присутствуют ВПС, нарушения зрения и слуха, судороги, микроцефалия, птоз и урогенитальные аномалии. Распространенность ВПС при удупликации 22q11 ниже по сравнению с делецией, а спектр ВПС шире. Предполагается, что сверхэкспрессия гена *TBX1* является ведущей причиной ВПС [34]. Описано 58 синдромов микроделений и микроудупликаций затрагивающих один и тот же хромосомный регион (реципрокные синдромы). Для многих из них наблюдаются противоположные фенотипические эффекты, что логически понятно: при удупликации ожидается повышение продукции какого-то гена, при делеции — снижение [35]. Это явление можно продемонстрировать на примере хорошо клинически распознаваемого синдрома Вильямса, микроделеции 7q11.23 и реципрокного ему

синдрома микроудупликации этого региона. В основе патогенеза лежит изменение дозы гена *ELN*, который активно экспрессируется в аорте и крупных периферических сосудах плода. Продуктом гена является эластин, структурный компонент стенки сосудов. В результате микроделеции развивается сужение восходящего отдела аорты, надклапанный стеноз аорты более чем в 73% случаев, а при синдроме микроудупликации в 46% случаев наблюдается дилатация аорты [4].

Весьма существенной в понимании этиологии ВПС остается проблема неполной пенетрантности CNV. В среднем для CNV, отнесенных к патогенным, пенетрантность составляет всего около 26%. Например, для участка хромосомы 1q21, пенетрантность для микроудупликаций составляет от 17 до 26%, а для микроделеции — 37%. В зависимости от характера копийности — делеции или удупликации — вариативно встречаются около 25 фенотипических признаков с разной степенью проявления и в разном сочетании, что касается и ВПС. Вариации региона 1q21 у людей с клиническими проявлениями встречаются в 3 раза чаще, чем в популяции [36]. В исследовании 948 пациентов с ТФ, 1488 пациентов с другими формами ВПС и 6760 здоровых контролей было обнаружено, что удупликация 1q21.1 была более распространенной в случаях ТФ, чем в контроле, ОШ 30,9, 95% ДИ 8,9-107,6, $p = 2,2 \times 10^{-7}$. Делеция, напротив, была более распространенной у пациентов с другими формами ВПС по сравнению с контрольной группой, ОШ 5,595% ДИ 1,4-22,0, $p = 0,04$. Были обнаружены три редких удупликации размером 100-200 кб в критической области хромосомного региона 1q21.1, которые охватывали один общий ген *GJA5* и чаще встречались в группе у пациентов с ТФ, чем в контрольной (ОШ 10,795% ДИ 1,8-64,3, $p = 0,01$). Эти данные показывают, что микроструктурные перестройки в хромосомном регионе 1q21.1 проявляют определенную степень фенотипической специфичности при ВПС и подтверждают участие *GJA5* в качестве гена, индуцирующего ТФ [37]. В обзоре, включающем 45744 человека, приводятся данные по происхождению выявленных 264 случаев вариации региона 1q21, для 38,7% обследованных оно было установлено: 79,3% были родительского происхождения, 20,7% — *de novo*. Микроструктурная перестройка может быть унаследована как патологический вариант от фенотипически нормальных родителей носителей CNV [38]. В другой работе изучалось наследование и фенотипические проявления микроудупликации 1q21. У пробанда с тяжелым пороком сердца и другими аномалиями, обнаруженными с помощью ультразвукового исследования, пренатально была выявлена микроудупликация 1q21: беременность была прервана. После этого было обследовано пять поколений семьи. В резуль-

тате в 3 поколениях было обнаружено наследование микродупликации 1q21. 5 из 7 sibсов 3 поколения были носителями микродупликации. Большая часть членов семьи имела специфические лицевые черты с их усилением в каждом поколении и неврологические заболевания [39]. Этот семейный случай демонстрирует неполную пенетрантность CNV с усилением проявлений в каждом последующем поколении. В настоящее время в исследованиях это явление не находит однозначного объяснения. Поэтому при изучении этиологии ВПС, индуцируемых CNV при встрече с такими комплексными феноменами, клинической вариабельности возникают значительные трудности в интерпретации патогенности.

Новые направления в понимании этиологии гетеротаксии, обусловленной CNV

Одно из быстро развивающихся направлений исследований в области этиологии ВПС посвящено роли CNV в развитии заболеваний с нарушением латерализации. К этой группе относят болезни с нарушением лево-правой асимметрии, например, гетеротаксию с изменением положения и структуры сердца и других органов. Первое крупное исследование 262 пациентов с гетеротаксией показало, что у 15% пациентов выявляются редкие CNV, что в два раза чаще, чем в контрольной группе. При анализе генного состава выявленных вариантов было обнаружено статистически значимое повышение представленности генов, ответственных за лево-правую асимметрию. 22 из 61 гена являлись ортологами у модельного организма лягушки *Xenopus*. В эксперименте было показано, что 7 генов экспрессируются в цилиарном лево-правом организаторе, функцию которого выполняют разные морфологические образования у *Xenopus*, рыбок *Danio*, мышей и цыплят. Цилиарный лево-правый организатор функционирует посредством цилий. Цилии (реснички, жгутики) представляют собой органеллы на поверхности клеток организатора, которые обеспечивают клеточную подвижность, движение жидкостей, сигнальную трансдукцию за счет химио- и механочувствительности. Их функции включают генерацию потока экстраэмбриональной жидкости, который создает условия для установления лево-правой асимметрии. Поток жидкости приводит к изменению ионного состава, увеличению внутриклеточной концентрации кальция и мобилизации молекул Shh (sonic hedgehog) и ретиноевой кислоты в левой части организатора. Факторы, влияющие на цилиогенез, приводят к нарушению лево-правой асимметрии. В этом же эксперименте у лягушек с нокаутом ортологов *NEK2*, *ROCK2*, *TGFBR2*, *GALNT11*, *NUP188* генов развивались тяжелые нарушения латерализации и возникало снижение экспрессии *PITX2*, молекулярного маркера формирования лево-правого паттерна [40]. Научный обзор,

посвященный роли гена *PITX2*, подробно раскрывает его участие в кардиогенезе и этиологии ВПС. Ген *PITX2*, кодирующий транскрипционный фактор, избирательно экспрессируется в левой части развивающегося сердца, и его асимметричная экспрессия сохраняется на всех ранних стадиях развития сердца, включая образование сердечной трубки, сердечной петли и образования камер. На экспрессию *PITX2* влияет ранее известный Nodal-сигнальный путь. Ген *NODAL* из суперсемейства трансформирующего фактора роста b имеет одностороннюю экспрессию и участвует в лево-правосторонней организации оси тела. По данным литературы, делеция *PITX2* у модельных организмов приводит к врожденным порокам сердца и нарушению латерализации. CNV и точечные мутации в гене *PITX2* связывают с развитием таких пороков сердца, как правопредсердный изомеризм, двойное отхождение сосудов от правого желудочка, транспозиция магистральных сосудов, ТФ, септальные дефекты, а также фибрилляция предсердий у пациентов во взрослом возрасте [41]. В другом исследовании были получены новые данные, подтверждающие участие CNV в развитии гетеротаксии. У 20 из 77 пациентов были обнаружены редкие CNV, которые включали ранее известные и 2 новых гена *BMP2*, *MNDA*, вовлеченные в Nodal-сигнальный путь [42]. В последнее время активно раскрывается патогенез гетеротаксии, обусловленной CNV. Обнаружены новые кандидатные гены: ген *PFKF*, влияющий на изменение ионного состава потока, формируемого цилиарным лево-правым организатором; гены *NUMB*, *PACRG*, *TCTN2*, *DANH10*, продемонстрировавшие влияние не только на экспрессию гена *PITX2*, но и на экспрессию гена *LEFTY2*, который ингибирует Nodal сигнал; ген *ZIC3*, связанный с X-сцепленной гетеротаксией, обусловленной его делецией. В современном представлении патогенные и потенциально патогенные CNV встречаются примерно у 20% пациентов с гетеротаксией и их воздействие реализуется, главным образом, через Nodal-опосредованный сигналинг [43-45].

В заключение хотелось бы отметить, что генный состав, размер, происхождение, положение и окружение CNV являются неотъемлемыми ее характеристиками в процессе анализа ее патогенности. Изучение CNV у пациентов с ВПС способствует расширению представлений о морфогенезе сердца, а также связанных с ним расстройств. Анализ накопленных данных о роли CNV в этиологии ВПС является значимым источником новых знаний, которые могут лежать в основе новых подходов в диагностике и лечении сердечно-сосудистой патологии.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med*. 2011;13(7):680-5. doi:10.1097/GIM.0b013e3182217a3a.
- Feuk L, Carson AR, Scherer SW. Structural variation in the human genome. *Nat Rev Genet*. 2006;7(2):85-97. doi:10.1038/nrg1767.
- Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW. A copy number variation map of the human genome. *Nat Rev Genet*. 2015;16(3):172-83. doi:10.1038/nrg3871.
- Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res*. 2013;112(4):707-20. doi:10.1161/CIRCRESAHA.112.300853.
- Andersen TA, Troelsen K de LL, Larsen LA. Of mice and men: molecular genetics of congenital heart disease. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(8):1327-52. doi:10.1007/s00018-013-1430-1.
- Lalani SR, Belmont JW. Genetic basis of congenital cardiovascular malformations. *Eur J Med Genet*. 2014;57(8):402-13. doi:10.1016/j.ejmg.2014.04.010.
- Grinberg KN, Kukhareno VI. Realization of the phenotypic effect of chromosomal aberrations in humans. *Vavilovskii zhurnal genetiki i selektsii*. 2013;17(1):32-9. (In Russ.) Гринберг КН, Кухаренко ВИ. Реализация фенотипического эффекта хромосомных аномалий у человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2013;17(1):32-9.
- Thienpont B, Mertens L, de Ravel T, et al. Submicroscopic chromosomal imbalances detected by array-CGH are a frequent cause of congenital heart defects in selected patients. *Eur Heart J*. 2007;28(22):2778-84. doi:10.1093/eurheartj/ehl560.
- Lalani SR, Shaw C, Wang X, et al. Rare DNA copy number variants in cardiovascular malformations with extracardiac abnormalities. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(2):173-81. doi:10.1038/ejhg.2012.155.
- Breckpot J, Thienpont B, Peeters H, et al. Array comparative genomic hybridization as a diagnostic tool for syndromic heart defects. *J Pediatr*. 2010;156(5):810-7. doi:10.1016/j.jpeds.2009.11.049.
- Goldmuntz E, Paluru P, Glessner J, et al. Microdeletions and Microduplications in Patients with Congenital Heart Disease and Multiple Congenital Anomalies. *Congenit Heart Dis*. 2011;6(6):592-602. doi:10.1111/j.1747-0803.2011.00582.x.
- Sanchez-Castro M, Eldjouzi H, Charpentier E, et al. Search for Rare Copy-Number Variants in Congenital Heart Defects Identifies Novel Candidate Genes and a Potential Role for FOXC1 in Patients With Coarctation of the Aorta. *CLINICAL PERSPECTIVE*. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(1):86-94. doi:10.1161/CIRCGENETICS.115.001213.
- An Y, Duan W, Huang G, et al. Genome-wide copy number variant analysis for congenital ventricular septal defects in Chinese Han population. *BMC Med Genomics*. 2016;9(1):2. doi:10.1186/s12920-015-0163-4.
- Carey AS, Liang L, Edwards J, et al. Effect of copy number variants on outcomes for infants with single ventricle heart defects. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(5):444-51. doi:10.1161/CIRCGENETICS.113.000189.
- Tomita-Mitchell A, Mahnke DK, Struble CA, et al. Human gene copy number spectra analysis in congenital heart malformations. *Physiol Genomics*. 2012;44(9):518-41. doi:10.1152/physiolgenomics.00013.2012.
- Geng J, Picker J, Zheng Z, et al. Chromosome microarray testing for patients with congenital heart defects reveals novel disease causing loci and high diagnostic yield. *BMC Genomics*. 2014;15(1):1127. doi:10.1186/1471-2164-15-1127.
- Warburton D, Ronemus M, Kline J, et al. The contribution of de novo and rare inherited copy number changes to congenital heart disease in an unselected sample of children with conotruncal defects or hypoplastic left heart disease. *Hum Genet*. 2014;133(1):11-27. doi:10.1007/s00439-013-1353-9.
- Derwińska K, Bartnik M, Wiśniowiecka-Kowalik B, et al. Assessment of the role of copy-number variants in 150 patients with congenital heart defects. *Med Wieku Rozwoj*. 2012;16(3):175-82.
- Jansen FAR, Blumenfeld YJ, Fisher A, et al. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):27-35. doi:10.1002/uog.14695.
- Azarian M, Lalani SR. Cytogenomic Aberrations in Congenital Cardiovascular Malformations. *Mol Syndromol*. 2016;7(2):51-61. doi:10.1159/000445788.
- Burnside RD. 22q11.2 Deletion Syndromes: A Review of Proximal, Central, and Distal Deletions and Their Associated Features. *Cytogenet Genome Res*. 2015;146(2):89-99. doi:10.1159/000438708.
- Gao S, Li X, Amendt BA. Understanding the role of Tbx1 as a candidate gene for 22q11.2 deletion syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(6):613-21. doi:10.1007/s11882-013-0384-6.
- Papangelis I, Scambler P. The 22q11 deletion: DiGeorge and velocardiofacial syndromes and the role of TBX1. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2013;2(3):393-403. doi:10.1002/wdev.75.
- Zhao J, Mommersteeg MTM. Slit-Robo signalling in heart development. *Cardiovasc Res*. 2018;114(6):794. doi:10.1093/cvr/cvy061.
- Racedo SE, McDonald-McGinn DM, Chung JH, et al. Mouse and human CRKL is dosage sensitive for cardiac outflow tract formation. *Am J Hum Genet*. 2015;96(2):235-44. doi:10.1016/j.ajhg.2014.12.025.
- Duell EJ, Lujan-Barroso L, Livina C, et al. Vitamin C transporter gene (SLC23A1 and SLC23A2) polymorphisms, plasma vitamin C levels, and gastric cancer risk in the EPIC cohort. *Genes Nutr*. 2013;8(6):549-560. doi:10.1007/s12263-013-0346-6.
- Peyvandi S, Lupo PJ, Garbarini J, et al. 22q11.2 deletions in patients with conotruncal defects: Data from 1,610 consecutive cases. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(7):1687-94. doi:10.1007/s00246-013-0694-4.
- Poirier C, Besseu-Ayasse J, Schluth-Bolard C, et al. A French multicenter study of over 700 patients with 22q11 deletions diagnosed using FISH or aCGH. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(6):844-51. doi:10.1038/ejhg.2015.219.
- Repetto GM, Guzmán ML, Delgado I, et al. Case fatality rate and associated factors in patients with 22q11 microdeletion syndrome: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2014;4(11):e005041. doi:10.1136/bmjopen-2014-005041.
- Goldmuntz E. The 22q11.2 Deletion Syndrome. In: *Congenital Heart Disease*. S. Karger AG; 2015:100-11. doi:10.1159/000375208.
- Brenner MK, Clarke S, Mahnke DK, et al. Effect of 22q11.2 deletion on bleeding and transfusion utilization in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery. *Pediatr Res*. 2016;79(2):318-24. doi:10.1038/pr.2015.216.
- Vangkilde A, Olsen L, Hoeffding LK, et al. Schizophrenia Spectrum Disorders in a Danish 22q11.2 Deletion Syndrome Cohort Compared to the Total Danish Population—A Nationwide Register Study. *Schizophr Bull*. 2016;42(3):824-31. doi:10.1093/schbul/sbv195.
- Van L, Boot E, Bassett AS. Update on the 22q11.2 deletion syndrome and its relevance to schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2017;1. doi:10.1097/YCO.0000000000000324.
- Digilio MC, Marino B. What Is New in Genetics of Congenital Heart Defects? *Front Pediatr*. 2016;4:120. doi:10.3389/fped.2016.00120.
- Weise A, Mrasek K, Klein E, et al. Microdeletion and microduplication syndromes. *J Histochem Cytochem*. 2012;60(5):346-58. doi:10.1369/0022155412440001.
- Rosenfeld JA, Coe BP, Eichler EE, Cuckle H, Shaffer LG. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genet Med*. 2013;15(6):478-81. doi:10.1038/gim.2012.164.
- Soemedi R, Topf A, Wilson LJ, et al. Phenotype-specific effect of chromosome 1q21.1 rearrangements and GJA5 duplications in 2436 congenital heart disease patients and 6760 controls. *Hum Mol Genet*. 2012;21(7):1513-20. doi:10.1093/hmg/ddr589.
- Rosenfeld JA, Traylor RN, Schaefer GB, et al. Proximal microdeletions and microduplications of 1q21.1 contribute to variable abnormal phenotypes. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(7):754-61. doi:10.1038/ejhg.2012.6.
- Verhagen JMA, de Leeuw N, Papatsonis DNM, Grijseels EWM, de Krijger RR, Wessels MW. Phenotypic Variability Associated with a Large Recurrent 1q21.1 Microduplication in a Three-Generation Family. *Mol Syndromol*. 2015;6(2):71-6. doi:10.1159/000431274.
- Fakhro KA, Choi M, Ware SM, et al. Rare copy number variations in congenital heart disease patients identify unique genes in left-right patterning. doi:10.1073/pnas.1019645108.
- Franco D, Sedmera D, Lozano-Velasco E. Multiple Roles of Pitx2 in Cardiac Development and Disease. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2017;4(4). doi:10.3390/jcdd4040016.
- Rigler SL, Kay DM, Sicko RJ, et al. Novel copy-number variants in a population-based investigation of classic heterotaxy. *Genet Med*. 2015;17(5):348-57. doi:10.1038/gim.2014.112.
- Hagen EM, Sicko RJ, Kay DM, et al. Copy-number variant analysis of classic heterotaxy highlights the importance of body patterning pathways. *Hum Genet*. 2016;135(12):1355-64. doi:10.1007/s00439-016-1727-x.
- Cowan JR, Tariq M, Shaw C, et al. Copy number variation as a genetic basis for heterotaxy and heterotaxy-spectrum congenital heart defects. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2016;371(1710):20150406. doi:10.1098/rstb.2015.0406.
- Liu C, Cao R, Xu Y, et al. Rare copy number variants analysis identifies novel candidate genes in heterotaxy syndrome patients with congenital heart defects. *Genome Med*. 2018;10(1):40. doi:10.1186/s13073-018-0549-y.

Двойная антитромбоцитарная терапия у пациентов с острым коронарным синдромом. Результаты реальной клинической практики

Барбараш О.Л.^{1,2}, Кашталап В.В.^{1,2}

В обзорной статье представлено современное состояние вопроса использования двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) на основании современных клинических рекомендаций и в реальной клинической практике. Обсуждаются основные отличия в частоте использования и длительности ДАТТ в различных странах; приводится анализ характеристик пациентов, включенных в рандомизированные клинические исследования и популяции пациентов реальной клинической практики, принимающих ДАТТ после перенесенного ОКС. Используются литературные источники из открытых баз данных PubMed, MEDLINE, eLibrary.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):127–135

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-127-135>

Ключевые слова: двойная антитромбоцитарная терапия, острый коронарный синдром, приверженность к терапии.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово, Россия.

Барбараш О.Л. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор; зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Кашталап В.В.* — д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза; доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3729-616X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
v_kash@mail.ru

ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 04.09.2018

Рецензия получена 25.09.2018

Принята к публикации 02.10.2018

Dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome. Results of actual clinical practice

Barbarash O.L.^{1,2}, Kashtalap V.V.^{1,2}

The review article presents the state-of-the-art of use of dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients with acute coronary syndrome (ACS) based on modern clinical guidelines and in actual clinical practice. The main differences in the frequency of use and duration of DAPT in different countries are discussed. The study included analysis of the characteristics of patients in randomized clinical trials and patients in actual clinical practice who take DAPT after undergoing ACS. Literature sources from open databases PubMed, MEDLINE, eLibrary are used.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):127–135

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-127-135>

Key words: dual antiplatelet therapy, acute coronary syndrome, compliance.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

²Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health, Kemerovo, Russia.

Barbarash O.L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Kashtalap V.V. ORCID: 0000-0003-3729-616X.

Received: 04.09.2018 **Revision Received:** 25.09.2018 **Accepted:** 02.10.2018

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), основанная на применении малых доз аспирина и ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов является одним из главных компонентов вторичной профилактики у пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [1, 2]. Вопросы, касающиеся использования ДАТТ у пациентов с перенесенным ОКС, и обсуждение проблем, какой препарат назначать, кому, когда и как долго, в настоящее время являются предметом оживленных дискуссий [3, 4]. С одной стороны, причиной этому являются реальная возможность снижения ишемического риска после ОКС [5], с другой — необходимость персонализированного подхода к выбору конкретного препарата (прежде всего, второго компонента ДАТТ)

и сроков его назначения с позиции баланса между эффективностью и безопасностью такой терапии [6].

Появление новых антиагрегантов, антикоагулянтов, многообразие клинических ситуаций, коморбидности пациента с перенесенным ОКС, создают определенные трудности для практического врача в выборе оптимальной комбинации препаратов в составе ДАТТ. Кроме того, доказательства эффективности и безопасности различных подходов к лечению пациентов, положенные в основу современных рекомендаций, сформированы в рамках проведения рандомизированных клинических исследований (РКИ), являющихся “золотым стандартом” доказательной медицины [7]. Однако эти исследования характеризуются рядом неизбежных ограничений, к которым можно отнести селективность исследуе-

мых популяций и более тщательный, чем в практической деятельности врача, контроль за пациентами, наблюдаемыми в рамках таких протоколов [8]. Пост-регистрационные исследования в условиях реальной клинической практики, различные регистры, отражающие выбор врача и пациента в отношении схем лечения, позволяют получить ценные данные, дополняющие результаты РКИ [9].

С позиции этого важно понимать, как в реальной клинической практике выбираются те или иные схемы проведения ДАТТ у пациентов с ОКС, сопоставимы ли эффективность и безопасность различных схем лечения в клинической практике с результатами, продемонстрированными в рамках РКИ, и, наконец, насколько типичны для пациентов в реальной клинической практике характеристики, определенные в рамках РКИ в качестве критериев высокого риска?

Итак, в настоящее время позиции использования ДАТТ для снижения ишемического риска у пациентов, перенесших ОКС, закреплены в современных рекомендациях. Последние обновления озвучены в 2017г на Европейском конгрессе кардиологов в рекомендациях по ведению пациентов с ОКС и подъемом сегмента ST, а также в рекомендациях по применению ДАТТ [10, 11]. Они сводятся к тому,

что у пациентов с ОКС ДАТТ должна быть назначена как можно раньше после верификации диагноза. Препаратами выбора в составе ДАТТ у пациентов с высоким и умеренным риском ишемических событий должны быть так называемые “новые” дезагреганты (тикагрелор или прасутрел), при этом прасутрел имеет больше ограничений при назначении [10].

Оптимальным сроком такой терапии при невысоком риске кровотечений должен быть один год как у пациентов с инвазивной, так и консервативной тактикой. Кроме того, через год после перенесенного эпизода ОКС при условии сохранения высокого ишемического и низкого геморрагического риска, ДАТТ может быть продлена сроком до 36 мес. Тикагрелор в дозе 60 мг 2 раза/сут. при длительном использовании может быть предпочтительнее, чем клопидогрел и прасутрел (табл. 1).

Последние два года изобилуют результатами регистров, отражающих различные аспекты лечения пациентов с ОКС. Первое, на что обращают внимание авторы регистровых исследований, это изменение частоты использования как самой ДАТТ, так и ее основных компонентов. Так, по данным американских исследователей, использование клопидогрела у пациентов с ОКС, подвергнутых ЧКВ, уменьшилось со 100% в 2009г к 65% в 2013г. Появление тика-

Таблица 1

Подходы к назначению ДАТТ при ОКС [10]

Рекомендации	Класс	Уровень доказательности
Пациентам с ОКС, при отсутствии противопоказаний, рекомендовано использование тикагрелора (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая доза — 90 мг 2 раза/сут.) в дополнение к аспирину, вне зависимости от исходной стратегии лечения, включая пациентов, получавших лечение клопидогрелом (прием которого следует прекратить в случае начала терапии тикагрелором)	I	B
У пациентов с ОКС и запланированным ЧКВ использование прасутрела (нагрузочная доза 60 мг, суточная доза 10 мг) в дополнение к аспирину рекомендовано пациентам, ранее не получавшим терапию ингибиторами P2Y ₁₂ , с ОКСбнST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST), исходно веденных консервативно, но в дальнейшем имеющих показания к чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), или же пациентам с ИМнST, которым требуется немедленная коронарография, при условии отсутствия высокого риска угрожающего жизни кровотечения или иных противопоказаний	I	B
У пациентов с ОКС, перенесших имплантацию коронарного стента, рекомендовано проведение ДАТТ в течение 12 мес. ингибитором P2Y ₁₂ в дополнение к аспирину при условии отсутствия противопоказаний, таких как повышенный риск кровотечений (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥25)	I	A
У пациентов с ОКС, перенесших имплантацию коронарного стента и имеющих высокий риск кровотечений (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥25), следует рассмотреть возможность прекращения терапии ингибитором P2Y ₁₂ после 6 мес. лечения	IIa	B
У пациентов с ОКС и хорошей переносимостью ДАТТ без развития геморрагических осложнений можно рассмотреть возможность продолжения ДАТТ в течение более 12 мес.	IIb	A
У пациентов с ИМ, высоким риском ишемических событий и хорошей переносимостью ДАТТ без развития геморрагических осложнений тикагрелор в дозе 60 мг 2 раза/сут. в дополнение к аспирину в течение более 12 мес. может быть предпочтительнее, чем клопидогрел или прасутрел	IIb	B
У пациентов с предшествующим ИМ в анамнезе и высоким ишемическим риском, которые получают только медикаментозную терапию и переносят прием ДАТТ без развития геморрагических осложнений, может быть рассмотрена терапия тикагрелором 60 мг 2 раза/сут. в дополнение к аспирину в период более 12 мес. и до 36 мес.	IIb	B
У пациентов с предшествующим ИМ в анамнезе, не подвергшихся коронарному стентированию, которые переносят прием ДАТТ без развития геморрагических осложнений и не могут принимать тикагрелор, продолжение терапии клопидогрелом в дополнение к аспирину может быть рассмотрено в период более 12 мес.	IIb	C
Прасутрел не рекомендован к применению у пациентов с ОКС и медикаментозной тактикой лечения	III	B

грелора “потеснило” появившийся ранее прасугрел, и к 2013г в американской инвазивной кардиологии доля больных ОКС с тикагрелором и прасугрелом оказалась одинаковой — по 20% [12].

В Европейских клиниках позиционирование новых антиагрегантов оказалось более агрессивным. По данным Берлинского регистра к 2013г соотношение клопидогрела и тикагрелора у пациентов с ОКСбпST и инвазивной тактикой ведения было практически одинаково (45,3% и 40,3% пациентов, соответственно), им значительно уступал по частоте использования прасугрел [13]. В этот же период в Шведском регистре частота применения тикагрелора у пациентов с ОКС приблизилась к 70% [14].

Частота использования новых антиагрегантов в Европе, в частности, в Швеции, менялась параллельно повышению агрессивности подходов к реперфузии. Так, в 2016г в Швеции частота реперфузии при ОКС с подъемом ST приблизилась к 80%, максимально за счет первичных ЧКВ. Параллельно этому, как у пациентов с ОКС с подъемом ST, так и без подъема ST увеличивалась доля применения тикагрелора. У пациентов с ОКС и подъемом ST процент его использования приблизился к 90%, а без подъема к 75% [14].

По данным Российского регистра РЕКОРД-3, объединившего в 2015г 47 центров, частота применения ДАТТ для всех включенных в исследование пациентов с ОКС составила 86%, при этом 71% пациентов получали клопидогрел и 14% тикагрелор. Следует отметить, что в регистрах РЕКОРД и РЕКОРД-2 назначения тикагрелора при ОКС практически не встречались [15]. Однако в российских стационарах частота применения ДАТТ значительно возросла, в том числе у пациентов с ОКСбпST, и при инвазивной стратегии приблизилась к 92%, при консервативной — к 76% [16].

Каков же “портрет” пациента с ОКС, которому в реальной клинической практике кардиологи назначают новые антитромбоцитарные препараты? Результаты анализа регистровых и наблюдательных исследований едины во мнении — новые антиагреганты назначают относительно молодым мужчинам с минимальным бременем коморбидности. Так, данные американского регистра демонстрируют, что принадлежность к мужскому полу на треть повышает шансы назначения новых антиагрегантов, равно как и наличие ИМпST по сравнению с ОКСбпST. В то же время, возраст более 65 лет на 60% снижает вероятность использования тикагрелора или прасугрела по сравнению с молодыми пациентами. Наличие хронической болезни почек (ХБП), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и злокачественных новообразований как критериев высокого не только ишемического, но и геморрагического риска, также предопределяет назначение клопидогрела [12]. В России назначение тикагрелора, как и по данным проци-

тированного выше исследования, ассоциировано с наличием ИМпST и инвазивностью ведения [15, 17].

В уникальном по масштабу наблюдательном регистровом исследовании шведской популяции пациентов с ОКС проанализировало использование тикагрелора и клопидогрела в условиях реальной клинической практики [14]. Регистр предполагал включение всех пациентов с ИМ, выписывающихся из клиник Швеции с ДАТТ в возрасте 18 лет и старше. Критериями исключения были лечение пероральными антикоагулянтами, реваскуляризация в виде коронарного шунтирования в период госпитализации (критерии, близкие к исследованию PLATO). В тот период времени около 12 тыс. пациентов были выписаны на ДАТТ, состоящей из аспирина и тикагрелора, остальные 33 тыс. пациентов получали клопидогрел в составе ДАТТ. Прежде всего, следует обратить внимание на различия характеристик пациентов, выписываемых на тикагрелоре и клопидогреле. Пациенты с тикагрелором были на 4 года моложе, чаще являлись представителями мужского пола, среди них было меньше больных с острой сердечной недостаточностью и ХБП, у них реже в анамнезе были перенесенные ИМ и реваскуляризирующие процедуры, а также атрибуты высокого риска кровотечений — ОНМК, злокачественные новообразования, перенесенные в стационаре кровотечения. При сравнении характеристик пациентов регистровых исследований с популяцией пациентов, участвующих в исследовании PLATO [18], оказалось, что в реальной клинической практике пациенты, выписываемые на ДАТТ, были на 8 лет старше, в 2 раза чаще имели сердечную недостаточность и перенесенные ранее ОНМК. Иными словами, в реальной практике ДАТТ принимают пациенты, имеющие более высокий как ишемический, так и геморрагический риск.

В целом, сравнение двухлетних постгоспитальных исходов инфаркта миокарда в рамках шведского регистра [14] показало, что ДАТТ, основанная на тикагрелоре, в два раза превосходит ДАТТ, основанную на применении клопидогрела, в плане снижения развития как комбинированной конечной точки, так и отдельных ее составляющих — смерти, нефатальных инфарктов миокарда и ОНМК, при одинаковом риске развития кровотечений. Превосходство тикагрелора над клопидогрелом сохранилось и после применения метода логистической регрессии с целью нивелирования влияния предсуществующих различий клинических характеристик пациентов на исходы заболевания. Оказалось, что при таких условиях сохраняются преимущества применения тикагрелора в составе ДАТТ — риск развития комбинированной конечной точки в течение двух лет снижается на 22%, повторного инфаркта миокарда и ОНМК — на 19%, смерти — на 17%, при этом увеличивается риск кровотечений на 20%. Представ-

ленные результаты шведского регистра практически повторили результаты регистрационного клинического исследования тикагрелора, PLATO. Однако авторы регистра обратили внимание на то, что в реальной практике портрет пациента с ДАТТ имеет большую вариабельность в отношении коморбидности, более высокий риск ишемических и геморрагических событий.

Долгие годы существовала убежденность в целесообразности использования ДАТТ в течение одного года у пациентов после ОКС. Это закономерно отражалось в данных регистровых исследований. Однако степень приверженности врачей и пациентов к действующим рекомендациям менялась с течением времени и различалась между странами [19]. Так, о высокой приверженности к ДАТТ после ИМ сообщили канадские авторы [20]. Были подвергнуты анализу результаты наблюдения за более чем 2100 пациентами с ИМ и ЧКВ, выписанных из 26 стационаров Канады в 2011–2013 гг. Практически 90% пациентов сохранили приверженность к приему ДАТТ в течение года после ИМ. Использование различных препаратов — клопидогрела, тикагрелора или прасугрела — не влияло на длительность терапии. Более того, около 50% пациентов продолжили терапию свыше 1,5 лет наблюдения после ОКС. В качестве факторов, способствующих укорочению срока ДАТТ (менее одного года) выступали место жительства пациента (в отдалении от центральных городов), пожилой возраст, низкая масса тела, наличие острой сердечной недостаточности высоких классов при поступлении, наличие фибрилляции предсердий в качестве коморбидности, прием тикагрелора, использование металлических стентов, вмешательства на передней нисходящей артерии (возможно, за счет более частой фибрилляции предсердий при переднем ИМ). Прекращение такой терапии в 81,3% было выполнено по решению врача. Побочные эффекты как причина досрочного прекращения ДАТТ имелись только у 6%; самостоятельное решение о прекращении терапии зарегистрировано всего в 2,7% случаев; такой же процент прекращения терапии связан с необходимостью приема пероральных антикоагулянтов.

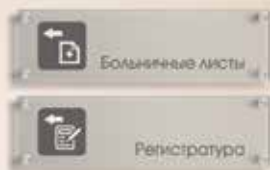
В Бельгийском регистре также оценивали количественные показатели приверженности к ДАТТ после ОКС [21]. Авторы публикации подчеркнули, что за последние годы приверженность к ДАТТ увеличилась. Так, с 2004–2006 гг. до 2007–2009 гг. приверженность увеличилась с 63,8% до 78,1% [22]. Применение инвазивного лечения при ОКС увеличивало приверженность к ДАТТ в постгоспитальном периоде [21]. По-видимому, консервативное лечение ОКС ассоциируется как у врачей, так и у пациентов с недооценкой риска повторных ишемических событий. В отличие от ранее цитируемых исследований, в бельгийском регистре не найдено различий в приверженности

к обязательной длительности ДАТТ (12 мес.) в зависимости от типа стационара (университетский или ординарный). Инициатором отмены ДАТТ в Бельгии чаще всего является врач 47%, сам пациент — только в 10% [21]. Причины для отмены чаще всего вполне объективные — необходимость проведения хирургических процедур (25%) и высокий риск геморрагических событий (19%). Ранее сообщалось, что наиболее частой причиной отмены является стоимость лечения [23]. В 2012–2013 гг. на финансовую причину отмены ДАТТ указали лишь 4% пациентов. Приверженность к ДАТТ уменьшалась по мере увеличения длительности постинфарктного периода. В первые 3 мес. после ОКС ДАТТ принимают более 90% пациентов, а к концу года — 73%. Самые опасные в плане прекращения ДАТТ последние 3 мес. года лечения [21].

Данные о приверженности к различным препаратам, входящим в ДАТТ, отличаются в разных странах. Так, по данным американских исследователей приверженность к прасугрелу больше, чем к тикагрелору [24]. По данным бельгийских исследователей, приверженность к клопидогрелу меньше, чем к тикагрелору и прасугрелу [21]. На приверженность к ДАТТ влияет, помимо возраста и факта инвазивности лечения при ОКС, также наличие сопутствующей патологии. В США прием ДАТТ преждевременно прекращают чаще люди моложе 55 лет, а также пациенты, подвергшиеся ЧКВ без стентирования, с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом [25] или депрессией [26].

Интересен и российский опыт регистрового анализа количественных и качественных показателей приверженности к ДАТТ. Недавно были опубликованы данные долгосрочного наблюдения за подходами к антитромботической терапии у российских пациентов с ОКС — исследование EPICOR-RUS [27]. Это исследование явилось фрагментом большого регистра EPICOR [28], проводимого в Европе и Латинской Америке, объединившего более 10,5 тыс. пациентов 555 клиник мира в период 2010–2011 гг. В России в данном проекте приняли участие 600 пациентов с ОКС из 34 клинических центров, расположенных от Краснодара до Мурманска и Красноярска (71,1% из них мужчины, средний возраст 60 лет). В анализ были включены 599 пациентов, из них 375 (62,6%) человек были госпитализированы с ИМпST, 147 (24,5%) — с ИМбпST и 77 (12,9%) — с нестабильной стенокардией.

В целом, если сравнивать с международными данными, то, согласно данным этого регистра, процент пациентов, получающих ДАТТ при выписке из стационара, оказался высок — 81,3%, однако к окончанию первого года после ОКС всего 62% пациентов сохраняют приверженность к ДАТТ. Тем не менее, важно, что и через два года после перенесенного ОКС половина пациентов продолжила прием ДАТТ.



ДЛЯ ПАЦИЕНТА
С ИНФАРКТМ МИОКАРДА
**ПРЕВОСХОДСТВО
БРИЛИНТЫ**
НАД КЛОПИДОГРЕЛОМ
**ЭТО
ВОПРОС
ЖИЗНИ**



Брилинта® снижает относительный риск сердечно-сосудистой смерти на 21% по сравнению с клопидогРЕЛОМ к 12 месяцу¹ (ОР 0,79; 95% ДИ 0,69-0,91; p=0,0013)

**НОВЫЕ
ДАННЫЕ!**

По результатам исследования TREAT Брилинта® обладает схожей безопасностью с клопидогРЕЛОМ в отношении развития больших кровотечений* у пациентов с ИМнСТ после тромболизиса²

**СПАСАЕМ БОЛЬШЕ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА**

БРИЛИНТА®
тикагРЕЛОР таблетки

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения **БРИЛИНТА®** 90 мг (тикагРЕЛОР). Регистрационный номер: ЛП-001059. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагРЕЛОР. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Брилинта®, применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI]), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ)). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к тикагРЕЛОРУ или любому из компонентов препарата. Активное патологическое кровотечение. Внутречерепное кровоизлияние в анамнезе. Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность. Совместное применение тикагРЕЛОРА с мощными ингибиторами СYP3A4 (например, кетоназолом, кларитромицином, нефазодомом, ритонавиром и атазанавиром). Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с сопутствующей терапией препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антиагреганты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с синдромом слабости синусового узла без кардиостимулятора, с атриовентрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени, обмороком, связанным с брадикардией) в связи с недостаточным опытом клинического применения препарата Брилинта® (см. раздел «Особые указания»). При совместном применении с препаратами, вызывающими брадикардию. ТикагРЕЛОР должен использоваться с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Если пациент сообщает о возникновении нового эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки, необходимо провести обследование, и в случае непереносимости, лечение тикагРЕЛОРОМ должно быть прекращено. На фоне приема препарата Брилинта® уровень креатинина может повыситься (см. разделы «Побочное действие», «Особые указания»), в связи с чем необходимо производить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагРЕЛОРА у пациентов с гиперурикемической нефропатией. Не рекомендуется совместное применение тикагРЕЛОРА и высокой поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг). При совместном применении дигоксина и препарата Брилинта® рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (частоты сердечных сокращений, и при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови). Нет данных о совместном применении тикагРЕЛОРА с мощными ингибиторами гликопротеина Р (например, верапамилом и хинидином), в связи с чем их совместное применение должно осуществляться с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** По данным исследования PLATO самыми частыми отмечавшимися нежелательными явлениями у пациентов, принимавших тикагРЕЛОР, были одышка, ушибы и носовые кровотечения. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, 1/10), нечасто (≥1/1000, 1/100), редко (≥1/10000, 1/1000). Нежелательные лекарственные реакции по частоте развития и классу системы органов. **Метаболизм и питание:** редко — гиперурикемия. **Нервная система:** нечасто — внутречерепное кровоизлияние, головная боль, головокружение; редко — парестезия, спутанность сознания. **Органы зрения:** нечасто — кровоизлияния (интраокулярные, конъюнктивальные, ретинальные). **Органы слуха:** редко — кровоизлияние в ухо, вертиго. **Дыхательная система:** часто — одышка, носовое кровотечение; нечасто — кровохарканье. **Пищеварительная система:** часто — желудочно-кишечные кровотечения; нечасто — рвота с кровью, кровотечения из язвы ЖКТ, геморроидальные кровотечения, гастрит, кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения), рвота, диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия; редко — ретроперитонеальное кровотечение, запор. **Кожа и подкожные ткани:** часто — подкожные или кожные геморрагии, синяки; нечасто — сыпь, зуд. **Опорно-двигательная система:** редко — гемартроз. **Мочевыводящая система:** нечасто — кровотечения из мочевыводящих путей. **Репродуктивная система:** нечасто — вагинальные кровотечения (включая метроррагии). **Отклонения лабораторных показателей:** редко — увеличение концентрации креатинина в крови. **Прочие:** часто — кровотечение на месте проведения процедуры; нечасто — кровотечение после процедуры; редко — кровотечение из раны, травматическое кровотечение. **Постмаркетинговое применение.** Нарушения со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек (см. раздел «Противопоказания»). Дата утверждения — 01.12.2016. Подробную информацию разделов смотрите в полном варианте инструкции

ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. * Большие кровотечения по классификации TIMI
1. Wallentin L et al. N Engl J Med 2009; 361: 1045-1057; 2. Berwanger O, et al. Ticagrelor vs Clopidogrel After Fibrinolytic Therapy in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2018. doi:10.1001/jamacardio.2018.0612. Assessed Mar 18th, 2018.

Материал предназначен для работников здравоохранения. Дальнейшая информация предоставляется по требованию:
ООО «АстраЗенека Фармасытикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. www.astrazeneca.ru
BRI RU-4011 27/04/2018

AstraZeneca

Характеризуя российскую популяцию пациентов, необходимо отметить, что у них отсутствовали различия по частоте применения ДАТТ в зависимости от типа ОКС. Вероятно, это связано с высокой квалификацией врачей больничных учреждений, принимавших участие в регистре. Среди больных, перенесших ИМпST, ДАТТ в течение 12 мес. продолжалась у 72,4% пациентов с инвазивной и лишь у 39,8% с консервативной стратегией ведения ОКС. Аналогично, у пациентов с ИМбпST ДАТТ в течение 12 мес. продолжалась в 77,3% случаев после инвазивной стратегии лечения и только в 26,4% случаев при консервативной терапии. Эти факты говорят о необходимости более строгого соблюдения рекомендаций в отношении проведения ДАТТ на амбулаторном этапе в российских условиях. Следует отметить, что приверженность к ДАТТ у пациентов с ИМпST и ИМбST в группе консервативного лечения была хуже, чем у пациентов после ЧКВ как через шесть, так и через 12 мес. Как бы то ни было, даже в период 2011-2012гг более 10% пациентов продолжали ДАТТ в течение второго года после ИМ.

Важно понимать, какую причину обозначили врачи в качестве главенствующей для отмены ДАТТ? Более 60% врачей в качестве причины отмены ДАТТ отметили факт достижения рекомендованных 12 мес. терапии после перенесенного ОКС. Минимален процент причин отмены ДАТТ, связанных с развитием осложнений и нежелательных явлений. Наконец, 22% пациента отметили финансовую причину в качестве главной для отмены препарата.

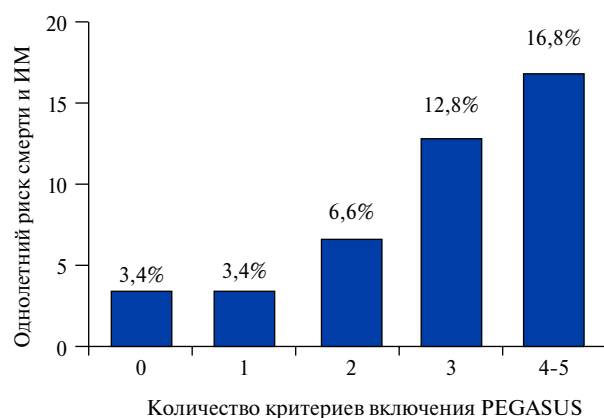
Таким образом, результаты российских и зарубежных регистровых исследований показывают, что существующие рекомендации являются главным аргументом для отмены ДАТТ после одного года лечения. Однако в настоящее время появились серьёзные аргументы для использования более длительной ДАТТ у определённой категории пациентов, благополучно переживших первый год после ИМ. Эти данные были представлены в исследовании PEGASUS-TIMI-54 [29].

Тем не менее, возникает вопрос, насколько воспроизводимы результаты исследования PEGASUS-TIMI-54 в реальной клинической практике? Насколько часто через год после перенесенного ОКС можно видеть пациентов, сочетающих высокий риск ишемических и низкий риск геморрагических событий? Ответы на эти вопросы были получены в анализе результатов регистра французской популяции пациентов, переживших ИМ в 2005-2010гг [30]. Наблюдение за пациентами в регистре проводилось в течение трех лет, а основная цель исследования состояла в сопоставлении характеристик пациентов, успешно переживших первый год после ИМ без ишемических и геморрагических событий, с характеристиками пациентов, включенных в исследование

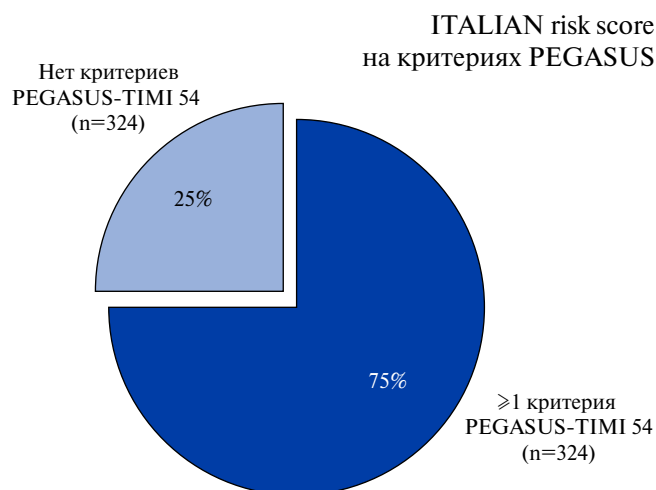
PEGASUS-TIMI 54. Первоначально анализу подверглись данные о 2226 пациентах с ИМ, переживших первый год после ОКС. Далее были исключены 29% пациентов с развившимися в течение этого времени ишемическими событиями, из оставшихся пациентов были выделены те, у кого присутствовал хотя бы один сердечно-сосудистый фактор высокого ишемического риска, затем из анализа были исключены пациенты с высоким геморрагическим риском. В итоге оказалось, что пациентов, имеющих близкие характеристики к портрету пациента в исследовании PEGASUS-TIMI 54 достаточно много — 38,8% от всех пациентов, выписанных из стационара, и 54,5% пациентов от тех, кто пережил без ишемических событий первый год после ИМ. Еще один вывод цитируемого исследования состоит в понимании того, что “портрет” пациента, имеющего высокий риск повторных сердечно-сосудистых событий, в реальной клинической практике, даже при условии успешно прожитого им первого года после ИМ, отличается от популяции больных с ИМ, в целом, и от популяции пациентов, включенных в исследование PEGASUS-TIMI 54. Пациенты анализируемого регистра оказались на восемь лет старше, чаще были представлены пациентами женского пола, чем больные в общей популяции ИМ и пациенты из исследования PEGASUS-TIMI 54. Наблюдение за пациентами французского регистра в течение трех лет показало, что частота развития ишемических событий равномерно нарастает каждый год. При этом частота развития такой композитной конечной точки, как смерть, ИМ, ОНМК и повторные экстренные госпитализации у пациентов в реальной клинической практике практически в два раза выше, чем в группе плацебо исследования PEGASUS-TIMI 54. Выше оказалась и вероятность смертельного исхода от любой причины, а также вероятность развития ОНМК и тяжелого кровотечения. Во многом это было связано со строгими критериями включения/исключения, применявшимися в РКИ, предполагавшими включение пациентов с ограниченным коморбидным фоном. Результаты французского регистра подчеркивают важность учета всех факторов, способных повышать вероятность развития нежелательных явлений в формировании группы пациентов для агрессивной антитромбоцитарной терапии.

В настоящее время нет эффективного инструмента, позволяющего легко оценить риск ишемических событий за пределами первого года, пережитого после ИМ. Наиболее простой способ — использовать критерии включения в исследование PEGASUS-TIMI 54 для выделения таких пациентов (пожилой возраст, повторный ИМ, многососудистый коронарный атеросклероз, наличие хронической болезни почек, наличие сахарного диабета). С позиции этого интересны данные, представленные в 2017г итальянскими

Marenzi GS, et al. JACC. 2017;69(11), Supplement:14.



Максимальное количество баллов = 13



Клинико-anamnestические признаки	ОР	95% ДИ	p	Взвешенное количество баллов
Возраст >65 лет	2,27	1,44-3,56	<0,001	2
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	2,85	1,89-4,30	<0,001	3
Перенесенный ранее ИМ	3,01	2,01-4,50	<0,001	3
Многососудистый коронарный атеросклероз	2,87	1,84-4,49	<0,001	3
Сахарный диабет	1,62	1,05-2,50	0,03	2

Рис. 1. Модель рискометрии, основанная на критериях PEGASUS-TIMI 54 [31].

кардиологами на Европейском конгрессе кардиологов [31]. Marenzi G. S. с соавторами была разработана шкала оценки риска для прогнозирования повторных ИМ и смертельных исходов в течение года после перенесенного ИМ, используя критерии включения в исследование PEGASUS-TIMI 54 [32]. По каждому критерию включения в РКИ был рассчитан относительный риск (ОР) развития комбинированной конечной точки (смерть и повторные ИМ в течение года), который был преобразован в ближайшее целое значение; сумма этих значений давала количество баллов по шкале риска. Из 1324 пациентов с ИМ 997 (75%) имели ≥1 критериев включения PEGASUS-TIMI 54; однолетний риск смерти и ИМ возрастал с увеличением количества одновременно присутствовавших критериев. Многофакторный анализ позволил получить шкалу риска с максимальным количеством баллов 13 по этой шкале (рис. 1).

Подводя итог настоящему анализу, следует подчеркнуть, что приверженность к выполнению современных рекомендаций по применению ДАТТ у пациентов с ОКС из года в год увеличивается. Результаты регистровых исследований свидетельствуют о том, что увеличивается число пациентов с ОКС, принимающих в составе ДАТТ “новые” антиагреганты (тикагрелор, прасугрел). Однако до сих пор существуют ограничения для широкого использования ДАТТ, в связи с чем определенная категория пациентов

с ОКС все еще не получает “адекватной” ДАТТ. Продолжает сохраняться ассоциация степени “инвазивности” ведения ОКС и агрессивности ДАТТ, что лишает пациентов с ОКС и консервативной тактикой ведения значимого компонента улучшающей прогноз терапии. Новые антиагреганты, в частности, тикагрелор, чаще назначаются молодым пациентам мужского пола, имеющим низкий риск геморрагических событий.

Подобные наблюдения ряд исследователей назвали “парадоксом лечения-риска” [33], который заключается в том, что чем меньше базовый риск развития сердечно-сосудистых осложнений и менее выражен коморбидный фон у пациента с ОКС, тем больше у него вероятность получить более полноценное лечение, включая реваскуляризацию и ДАТТ в составе “новых” дезагрегантов [34]. В отношении применения ДАТТ при ОКС также был отмечен феномен “парадокса клопидогрела”, отражающий факт того, что тикагрелор предпочтительнее назначается молодым пациентам с ОКС, подвергшимся ЧКВ, с низким базовым сердечно-сосудистым риском и минимальной коморбидностью, а клопидогрел — пожилым более коморбидным больным с преимущественно консервативной тактикой ведения [35]. Можно говорить о недоиспользовании возможностей “новых” дезагрегантов в составе ДАТТ в реальной клинической практике при ведении

пациентов с ОКС и высоким риском ишемических событий.

Тем не менее, в целом можно с уверенностью говорить, что эффекты включения тикагрелора в состав ДАТТ (эффективность и безопасность) в реальной клинической практике в целом соответствуют результатам РКИ и, по опыту применения в регистровых исследованиях, полностью воспроизводятся, что необходимо транслировать и на пациентов с ОКС, относящихся к более тяжелому клиническому статусу. Следует подчеркнуть, что критерии высокого ишемического риска, используемые в рамках РКИ, в целом, соответствуют оценке риска в реальной клинической практике. Тем не менее, пациенты в регистровых исследованиях оказываются более “тяжелыми” как с позиции ишемического, так и геморрагического риска, что требует тщательной оценки рисков при принятии решения о необходи-

мости использования более агрессивных схем ДАТТ в рамках вторичной профилактики после ИМ. Регистровые исследования применения ДАТТ при ОКС являются перспективным инструментом для получения убедительных доказательств эффективности и безопасности пролонгирования ДАТТ на реальной популяции пациентов с ОКС, повышения приверженности врачей и пациентов к безусловному выполнению действующих клинических рекомендаций, разработки оригинальных моделей оценки ишемического и геморрагического риска, что будет способствовать персонифицированному назначению ДАТТ у пациентов с ОКС в реальной клинической практике.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalap VV. The patient after myocardial infarction: how to reduce a risk of recurrent ischemic event? *Cardiosomatics*. 2015; 6(2):12-9. (In Russ.). Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события? *Кардиосоматика*. 2015; 6(2):12-9.
- Green A, Pottegård A, Broe A, et al. Initiation and persistence with dual antiplatelet therapy after acute myocardial infarction: a Danish nationwide population-based cohort study. *BMJ Open*. 2016 May 12;6(5):e010880. doi:10.1136/bmjopen-2015-010880.
- Mulukutla SR, Marroquin OC, Vlachos HA, et al. Benefit of long-term dual anti-platelet therapy in patients treated with drug-eluting stents: from the NHLBI dynamic registry. *Am J Cardiol*. 2013;111(4):486-92. doi:10.1016/j.amjcard.2012.10.030.
- Angeras O, Hasvold P, Thuresson M, et al. Treatment pattern of contemporary dual antiplatelet therapies after acute coronary syndrome: a Swedish nationwide population-based cohort study. *Scand Cardiovasc J*. 2016;50(2):99-107. doi:10.3109/14017431.2015.1119304.
- Patrono C, Morais J, Baigent C, et al. Antiplatelet Agents for the Treatment and Prevention of Coronary Atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Oct 3;70(14):1760-76. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.037.
- Costa F, van Klaveren D, James S, et al. PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073):1025-34. doi:10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
- Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2016;315:1735-49. doi:10.1001/jama.2016.3775.
- Czarny MJ, Nathan AS, Yeh RW, et al. Adherence to dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a systematic review. *Clin Cardiol*. 2014;37(8):505-13. doi:10.1002/clc.22289.
- Mathews R, Wang TY, Honeycutt E, et al. TRANSLATE-ACS Study Investigators. Persistence with secondary prevention medications after acute myocardial infarction: Insights from the TRANSLATE-ACS study. *Am Heart J*. 2015 Jul;170(1):62-9. doi:10.1016/j.ahj.2015.03.019.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018;39:213-54. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39:119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Kim K, Lee TA, Touchette DR, et al. Contemporary Trends in Oral Antiplatelet Agent Use in Patients Treated with Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(1):57-63. doi:10.18553/jmcp.2017.23.1.57.
- Riedmaier P, Hochade M, Ince H, et al. Comparative efficacy and safety of ticagrelor vs. prasugrel in patients undergoing PCI for NSTEMI/ACS. Results of the prospective ALKK-Registry *Eur Heart J*. 2017;38(Supplement),1263.
- Sahlén A, Varenhorst C, Lagerqvist B, et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry. *Eur Heart J*. 2016 Nov 21;37(44):3335-42. doi:10.1093/eurheartj/ehw284.
- Erlikh AD, Gratsiansky NA. Registry of Acute Coronary Syndromes “RECORD-3”. Characteristics of Patients and Treatment Until Discharge During Initial Hospitalization. *Kardiologiya*. 2016;56:4. (In Russ.) Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома “РЕКОРД-3”. Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016;56:4. doi:10.18565/cardio.2016.4.16-24.
- Erlikh AD, Barbarash OL, Kashtalap VV, Gratsiansky NA. Compliance with clinical practice guidelines for non ST-segment elevation acute coronary syndrome: association between outcomes and predictors of poor management (RECORD-3 registry data). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016;5(2):75-82. (In Russ.) Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Грацианский Н.А. Степень следования клиническим рекомендациям при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST: связь с исходами, предикторы “плохого” лечения (результаты регистра РЕКОРД-3). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016;5(2):75-82.
- Erlikh AD on behalf of the RECORD-3 registry workteam. Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the National registry RECORD-3. *Russ J Cardiol*. 2018;23(3):23-30. (In Russ.) Эрлих А.Д. от имени всех участников регистра РЕКОРД-3. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в Российский регистр РЕКОРД-3. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(3):23-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-23-3.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
- Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study *Lancet*. 2013 Nov 23;382(9906):1714-22. doi:10.1016/S0140-6736(13)61720-1.
- Bagai A, Wang TY, Goodman SG, et al. Longitudinal treatment patterns with ADP receptor inhibitors after myocardial infarction: Insights from the Canadian Observational AntiPlatelet sTudy. Canadian Observational AntiPlatelet sTudy (COAPT) Investigators. *Int J Cardiol*. 2017 Feb 1;228:459-464. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.240.
- Claeys MJ, Beauloye C, Pourbaix S, et al. Real world insights on the initiation and treatment duration of oral antiplatelets in acute coronary syndromes: a retrospective cohort study. *Rewinder Study Group. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017 Oct 1;3(4):189-97. doi:10.1093/ehjcvp/pwv043.
- Czarny MJ, Nathan AS, Yeh RW, et al. Adherence to dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a systematic review. *Clin Cardiol*. 2014;37:505-13. doi:10.1002/clc.22289.
- Molife C, Frech-Tamas F, DeKoven M, et al. Comparison of healthcare resource utilization and costs in patients hospitalized for acute coronary syndrome managed with percutaneous coronary intervention and receiving prasugrel or ticagrelor. *J Med Econ*. 2015;18:898-908. doi:10.3111/13696998.2015.1060979.
- Simeone JC, Molife C, Marrett E, et al. Oneyear post-discharge resource utilization and treatment patterns of patients with acute coronary syndrome managed with percutaneous coronary intervention and treated with ticagrelor or prasugrel. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15:337-50. doi:10.1007/s40256-015-0147-y.

25. Zhu B, Zhao Z, McCollam P, et al. Factors associated with clopidogrel use, adherence, and persistence in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Curr Med Res Opin* 2011;27:633-41. doi:10.1185/03007995.2010.551657.
26. Nordstrom BL, Simeone JC, Zhao Z, et al. Adherence and persistence with prasugrel following acute coronary syndrome with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:263-71. doi:10.1007/s40256-013-0028-1.
27. Khomitskaya YV, Averkov OV, Ruda MY. Long-term follow-up of antithrombotic management patterns in patients with acute coronary syndrome patients in Russia: an observational study (EPICOR-RUS study) *Emergency Cardiology*. 2017;2:23-36. (In Russ.) Хомицкая ЮВ, Аверков ОВ, Руда МЯ. Долгосрочное наблюдение за подходами к анти тромботической терапии у российских пациентов с острым коронарным синдромом: обсервационное исследование (EPICOR-RUS). *Неотложная кардиология*. 2017;2:23-36.
28. Annemans L, Danchin N, Van de Werf F, et al. Prehospital and in-hospital use of healthcare resources in patients surviving acute coronary syndromes: an analysis of the EPICOR registry. *Open Heart*. 2016;3(1):e000347. doi:10.1136/openhrt-2015-000347. eCollection 2016.
29. Bonaca MP, Bhatt D, Cohen M, et al. for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1500857.
30. Blin P, Dureau-Pournin C, Lassalle R, et al. Outcomes in patients after myocardial infarction similar to those of the PEGASUS-TIMI 54 trial: A cohort study in the French national claims database. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Sep;83(9):2056-65. doi:10.1111/bcp.13291.
31. Marenzi GS, Cosentino N, Campodonico J, et al. A new score for risk stratification of patients with acute myocardial infarction based on the PEGASUS-TIMI 54 criteria. *JACC*. 2017;69(11):suppl 14.
32. Bonaca MP, Bhatt D, Braunwald E, et al. Design and rationale for the prevention of cardiovascular events in patients with prior heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin-thrombolysis in myocardial infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J*. 2014;167:437-44.e5. doi:10.1016/j.ahj.2013.
33. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: The treatment-risk paradox. *JAMA*. 2004;291:1864-70. doi:10.1001/jama.291.15.1864.
34. Altarev SS, Barbarash OL, Pomeschkina SA, et al. Predictors of Non-Fulfillment of Reperfusion Therapy in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Kardiologija*. 2012; 6:4-9. (In Russ.) Алтаев СС, Барбараш ОЛ, Помешкина СА, и др. Причины отказа от проведения реперфузионной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2012; 6:4-9.
35. Ferlini M, Musumeci G, Grieco N, et al. The paradox of clopidogrel use in patients with acute coronary syndromes and diabetes: insight from the Diabetes and Acute Coronary Syndrome Registry. *Coron Artery Dis*. 2018 Jun;29(4):309-15. doi:10.1097/MCA.0000000000000601.

Новые стандарты безопасности антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий

Баранова Е. И.^{1,2}

Обзорная статья посвящена безопасности и эффективности применения прямых оральных антикоагулянтов: ингибитора тромбина дабигатрана этексилата и ингибиторов Ха фактора свертывания крови аликсабана, ривароксабана и эдоксабана в сравнении с антагонистом витамина К варфарином у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. Подчеркивается преимущество прямых оральных антикоагулянтов: при сопоставимой или большей эффективности, большая безопасность. Особое внимание в статье уделено дабигатрану этексилату, который продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в рандомизированных клинических исследованиях и в реальной клинической практике у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. Кроме того, дабигатран этексилат в составе двойной антитромбоцитарной терапии у больных ишемической болезнью сердца после стентирования коронарных артерий продемонстрировал безопасность — меньшую частоту кровотечений, чем тройная антитромботическая терапия, в состав которой входил варфарин. Новый этап безопасности при лечении дабигатраном открывает регистрация в России антагониста действия этого препарата — идаруцизумаба, который быстро и эффективно блокирует действие дабигатрана при необходимости экстренных хирургических вмешательств или процедур, при травмах и больших кровотечениях. В статье изложены показания для применения идаруцизумаба и методика его введения.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):136–144
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-136-144

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, фибрилляция предсердий, дабигатран этексилат, идаруцизумаб.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании Берингер Ингельхайм. Факт поддержки не оказал влияние на мнение автора.

¹ФГБУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Баранова Е. И. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, директор научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, зав. лабораторией метаболического синдрома ОФГБУ, ORCID: 0000-0002-8788-0076.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
baranova.grant2015@yandex.ru

ABK — антагонисты витамина К, аЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, РТВ — разведенное тромбоновое время, НОАК — не антагонисты витамина К оральные антикоагулянты, МНО — международное нормализованное отношение, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭВС — экариновое время свертывания.

Рукопись получена 04.09.2018
Рецензия получена 21.09.2018
Принята к публикации 28.09.2018

New safety standards for anticoagulant therapy in the treatment of atrial fibrillation

Baranova E. I.

The review article study the safety and efficacy of using direct acting oral anticoagulants: thrombin inhibitor dabigatran etexilate and inhibitors Xa of the blood clotting factor apixaban, rivaroxaban and edoxaban compared with the vitamin K antagonist warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation. The advantage of direct oral anticoagulants is emphasized. Particular attention is paid in the article to dabigatran etexilate, which demonstrated high efficacy and safety in randomized clinical trials and in actual clinical practice in patients with non-valvular atrial fibrillation. In addition, dabigatran etexilate in the composition of dual antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease after stenting of the coronary arteries demonstrated greater safety than triple antithrombotic therapy, which included warfarin. The article shows indications for the use of dabigatran antagonist idarucizumab and the method of its administration.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):136–144
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-136-144

Key words: direct oral anticoagulants, atrial fibrillation, dabigatran etexilate, idarucizumab.

Conflicts of interest: the paper was prepared with the support of Boehringer Ingelheim. The fact of support had not a bearing on the opinion of the author.

¹Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076.

Received: 04.09.2018 Revision Received: 21.09.2018 Accepted: 28.09.2018

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее частое устойчивое нарушение ритма сердца ФП, распространенность которого в последние десятилетия неуклонно возрастает. В 2010г у 33,5 млн людей в мире была зарегистрирована эта аритмия [1]. По данным популяционного Фремингемского исследования, опубликованном в 2015г, распространенность ФП за 50-летний период наблюдения увеличилась у мужчин в 4,7 раз, а у женщин — в 3,6 раз [2]. ФП — при-

чина развития 25% ишемических инсультов [3]. Наличие ФП в 5 раз увеличивает частоту развития кардиоэмболического инсульта и системных тромбоэмболий [4].

Применение антикоагулянтов у пациентов с ФП значительно улучшает прогноз, в частности, на фоне лечения антагонистом витамина К (ABK) варфарином частота инсультов снижается на 64% [5]. Прямые антикоагулянты, не относящиеся к антагонистам

витамина К (НОАК) — прямой ингибитор тромбина (блокатор IIa фактора свертывания крови) дабигатрана этексилат или ингибиторы Ха фактора свертывания крови (апиксабан, ривароксабан и эдоксабан) имеют преимущество по сравнению с варфарином. Риск геморрагического инсульта при терапии НОАК ниже, чем на фоне лечения варфарином. НОАК не требуют титрования дозы и не нуждаются в лабораторном контроле эффективности [6]. Установлено, что каждый НОАК обладает определенными преимуществами перед варфарином в условиях конкретного клинического испытания. После успешного завершения рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET AF и ENGAGE AF-TIMI 48 дабигатрана этексилат, апиксабан, ривароксабан и эдоксабан¹ были одобрены к клиническому применению у пациентов с неклапанной ФП. При наличии высокого риска инсульта и системных эмболий (2 и более баллов по шкале CHA₂DS₂VASc у мужчин и 3 и более баллов у женщин) терапия антикоагулянтами (НОАК или АВК), несомненно, показана больным с неклапанной ФП (класс IA) [6, 7]. В настоящее время увеличивается доказательная база пользы назначения оральных антикоагулянтов у пациентов с одним клиническим фактором риска инсульта и системных тромбоэмболий. Исходя из этого, назначение антикоагулянтов должно рассматриваться у мужчин с риском 1 балл и у женщин с риском 2 балла с учетом предполагаемого снижения риска инсульта, риска кровотечений и предпочтений пациента (класс IIa, уровень доказанности B) [6]. Следует подчеркнуть, что эффективность и безопасность НОАК у больных с ФП с таким числом факторов риска инсульта исследована в РКИ только для дабигатрана этексилата и апиксабана. В рекомендациях по ведению пациентов с ФП Европейского общества кардиологов 2016г и в Практических рекомендациях по использованию НОАК Европейской ассоциации по изучению аритмий сердца 2018г уточняется, что при возможности следует назначать препараты из группы прямых пероральных антикоагулянтов: дабигатран, апиксабан, ривароксабан. Именно эти препараты должны рассматриваться в первую очередь, а не варфарин (класс I) [6, 8].

Ключевое положение. Риск геморрагического инсульта при терапии НОАК ниже, чем на фоне лечения варфарином.

Прямой оральный антикоагулянт, наиболее длительно использующийся в клинической практике — дабигатрана этексилат, опыт его применения при ФП составляет 8 лет. Эффективность и безопасность дабигатрана этексилата была изучена в рандомизированном клиническом исследовании RE-LY, в кото-

ром препарат сравнивался с варфарином в отношении профилактики инсульта и артериальных тромбоэмболий у больных с ФП [9]. В исследование было включено 18113 пациентов с ФП, имевших факторы риска инсульта. В исследовании проведено сопоставление эффективности и безопасности двух доз дабигатрана этексилата (110 мг и 150 мг 2 раза/сут.) с традиционным лечением варфарином с целевым значением МНО 2,0-3,0. Период наблюдения в исследовании составил в среднем 2 года. Дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза/сут. оказался эффективнее варфарина в отношении снижения частоты первичной конечной точки — суммарной частоты ишемических, геморрагических инсультов и артериальных тромбоэмболий (ОР 0,66; p<0,001). При этом, у больных, получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут., частота ишемического инсульта и инсульта неуточненной этиологии была достоверно ниже, чем у пациентов, получавших варфарин, что составило 0,92 и 1,20% в год, соответственно (p=0,03). Частота больших кровотечений в группах существенно не различалась (ОР 0,93; p=0,31) [9].

Необходимо особо отметить, что дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. — единственный НОАК, который превзошел варфарин в профилактике ишемического инсульта и в снижении сердечно-сосудистой смертности у больных с неклапанной ФП [9-12].

Ключевое положение. Единственный НОАК, снижающий риск ишемического инсульта лучше, чем варфарин у больных с неклапанной ФП, — дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза/сут.

Дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза/сут. сравним по эффективности с варфарином — частота развития первичной конечной точки эффективности достоверно не различалась (ОР 0,91; p=0,34). Однако терапия дабигатрана этексилатом в этой дозе была более безопасна, чем лечение варфарином, так как частота больших кровотечений была существенно ниже у больных, получавших дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут. — 2,71% и 3,6% в год, соответственно (ОР 0,8; p=0,003) [9].

Особенность исследования RE-LY заключалась в том, что все пациенты с ФП были рандомизированы в три группы: получавшие лечение варфарином, дабигатраном 150 мг 2 раза/сут. и дабигатраном 110 мг 2 раза/сут. При этом не учитывался возраст пациентов, риск кровотечений и сопутствующая терапия. В 2014г Lip G, et al., был проведен анализ эффективности и безопасности дабигатрана у пациентов, включенных в РКИ RE-LY, получавших дозу в соответствии с современной Европейской инструкцией [13]. Этот анализ показал не только высокую эффективность дабигатрана, но и безопасность этой терапии. На фоне терапии дабигатраном в сравнении

¹ Эдоксабан не зарегистрирован в РФ.

с варфарином внутричерепные кровотечения встречались на 72% реже, угрожающие жизни кровотечения — на 28% реже, большие кровотечения — на 15%, а любые кровотечения — на 14% реже. При этом, частота больших желудочно-кишечных кровотечений на фоне лечения дабигатраном и варфарином не различалась [13].

Эффективность и безопасность дабигатрана в настоящее время доказана не только в рандомизированных клинических исследованиях, но и в реальной клинической практике. Крупнейший на данный момент независимый ретроспективный анализ, проведенный Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), включавший 134000 пациентов страховой программы Medicare, получавших дабигатран или варфарин, продемонстрировал снижение риска развития ишемического инсульта, внутричерепного кровоизлияния, общей летальности на фоне терапии дабигатраном [14]. В другом анализе данных страховой компании Medicare, проведенном Hernandez I и Zhang Y в 2017г, показано, что на фоне лечения дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза/сут. (n=7322) наблюдалась более низкая частота больших кровотечений, любых и желудочно-кишечных кровотечений и смерти от всех причин по сравнению с ривароксabanом в дозе 20 мг 1 раз/сут. (n=5799), при сопоставимом риске ишемического инсульта и внутричерепных кровоизлияний [15]. Закономерности, обнаруженные в общей популяции, отмечены также и в группах пациентов старше 75 лет, у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и у пациентов, имеющих 7 и более сопутствующих заболеваний.

Ключевое положение. Эффективность и высокая безопасность дабигатрана при ФП доказана в РКИ и в реальной клинической практике.

В настоящее время эффективность и безопасность дабигатрана доказана у различных категорий пациентов — у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), у больных с ХБП, у пациентов с сахарным диабетом. В частности, в исследовании RE-DUAL PCI убедительно показано, что у больных ИБС после чрескожного коронарного вмешательства со стентированием дабигатран в сочетании с антиагрегантом (ингибитором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов) был не менее эффективным в предупреждении конечной точки, включавшей смерть, тромбоэмболическое событие и незапланированную реваскуляризацию, чем тройная терапия (варфарин, аспирин и ингибитор P2Y₁₂ рецепторов) [16]. Кроме того, двойная терапия, основанная на дабигатране, была значительно более безопасной — большие кровотечения и клинически значимые небольшие кровотечения наблюдались на 48% реже при использовании дабигатрана

в дозе 110 мг 2 раза/сут. и на 28% реже при применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. в составе двойной терапии, чем при лечении варфарином в составе тройной терапии [16]. По мнению экспертов Европейской ассоциации по изучению аритмий сердца EHRA (European Heart Rhythm Association) 2018г, учитывая результаты исследований RE-LY и RE-DUAL PCI, терапия дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза/сут. в настоящее время представляется предпочтительным выбором для большинства пациентов по сравнению с тройной терапией после чрескожных коронарных вмешательств [8].

По мнению экспертов EHRA (2018), при легкой и умеренной ХБП все НОАК в сравнении с варфарином продемонстрировали эффективность и безопасность [8]. Это мнение основано на результатах РКИ и на данных реальной клинической практики. В частности, при субанализе исследования RE-LY установлено, что при клиренсе креатинина от 30 до 49 мл/мин эффективность и безопасность дабигатрана в обеих терапевтических дозах была сопоставима с данными, полученным в исследовании в целом, а именно, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. при ХБП более эффективно предупреждал инсульт и системные эмболии, а дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут. при ХБП был столь же эффективен, как и варфарин. Частота больших кровотечений на фоне терапии дабигатраном в обеих терапевтических дозах и варфарином у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин не различалась. Мета-анализ пяти рандомизированных клинических исследований применения НОАК у пациентов с умеренной ХБП (клиренс креатинина 30-50 мл/мин), проведенный в 2017г Ando G. и Capranzano P. с помощью метода построения площади под кривой кумулятивного ранжирования (SUCRA) для создания иерархии эффективности и безопасности НОАК, показал, что наибольшая эффективность — у дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут., а безопасность — у эдоксана, далее следуют апикабан и дабигатран в обеих используемых дозах (110 и 150 мг 2 раза/сут.) [17]. Следует отметить, что обе дозы дабигатрана изучены как при клиренсе креатинина 30-50 мл/мин, так и при клиренсе >50 мл/мин. Крайне важно, что при клиренсе креатинина от 30 до 50 мл/мин можно использовать обе дозы дабигатрана в зависимости от других клинических факторов (возраста пациента, риска кровотечения и др.) [8].

Ключевое положение. Эффективность и безопасность дабигатрана при ФП доказана у больных ИБС, ХБП и в составе двойной антитромботической терапии после чрескожного коронарного вмешательства.

Больным с ФП показана длительная терапия антикоагулянтами, которая обычно продолжается

пожизненно, нередко десятилетия. Применение антикоагулянтной терапии повышает риск кровотечений, вероятность этого осложнения наиболее высока у «хрупких» пациентов пожилого и старческого возраста, у больных с ХБП, сахарным диабетом. На фоне терапии всеми НОАК частота внутричерепных кровотечений меньше, чем при лечении варфарином [6, 7]. Частота больших кровотечений при использовании дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут. и апиксабана меньше, чем на фоне лечения варфарином ($p=0,003$ и $p<0,001$, соответственно), а при терапии ривароксабаном и максимальной дозой дабигатрана частота больших кровотечений сопоставима с риском этого осложнения при лечении антагонистом витамина К [18]. Следует также отметить, что выбор дозы дабигатрана в соответствии с инструкцией позволяет обеспечить снижение риска инсульта/системных эмболий и меньший риск больших кровотечений в сравнении с варфарином [13], что крайне важно для пациента, получающего длительную антикоагулянтную терапию. Вместе с тем, на фоне длительной терапии велика вероятность развития ситуаций, когда у больного возникают показания для экстренного хирургического вмешательства или экстренной инвазивной процедуры. У людей пожилого и старческого возраста существенно повышен риск падений, травм и переломов, в частности, перелома шейки бедра, субдуральной гематомы. В условиях урбанизации, увеличения количества автомобилей повышается риск развития дорожно-транспортных происшествий, что также повышает риск травм и кровотечений, в том числе у пациентов с ФП, получающих антикоагулянты.

НОАК уменьшают риск развития кардиоэмболических инсультов у больных с ФП, но не исключают вероятность возникновения ишемического инсульта. Современная тактика лечения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу подразумевает проведение тромболитической терапии в течение 4,5 часов после появления симптоматики и после исключения геморрагии методом компьютерной томографии. У больных, получающих терапию антикоагулянтами, проведение тромболиза невозможно. Сходная ситуация возникает у больных с ФП, получающих антикоагулянты, в случае развития острого коронарного синдрома. При невозможности выполнения чрескожного коронарного вмешательства в течение 120 минут больным показано проведение тромболиза, однако применение антикоагулянтов делает это вмешательство невозможным. Также невозможно проведение срочного коронарного шунтирования при остром коронарном синдроме у больных, получающих антикоагулянты.

Ключевое положение. На фоне длительной терапии НОАК возможны ситуации, требующие немед-

ленного прекращения антикоагулянтного эффекта препаратов: необходимость экстренных хирургических вмешательств, инвазивных процедур, тромболиза, неконтролируемые или угрожающие жизни кровотечения (травмы). Совокупная частота таких событий по некоторым данным может достигать 3,5% в год [19].

Все эти клинические ситуации создают предпосылки для экстренного прекращения действия антикоагулянта. НОАК в сравнении с варфарином характеризуются значительно более коротким периодом полувыведения и через 24–48 часов у больных с нормальной функцией почек препараты в организме практически отсутствуют. При ХБП экскреция НОАК может быть замедлена, но все препараты этого класса выводятся из организма быстрее, чем варфарин [8]. Однако в экстренной ситуации промедление, длящееся даже несколько часов, может закончиться фатально для больного.

Исходя из этого, возникла идея создания препаратов, блокирующих действие НОАК — антагонистов, к числу которых относятся идаруцизумаб, андексанет альфа и цирапарантаг) [20].

Андексанет альфа — рекомбинантный белок — дериват человеческого Ха фактора, связывает ингибитор Ха фактора с большим сродством и может блокировать действие НОАК, инактивирующих Ха фактор свертывания крови. Перспективным представляется препарат цирапарантаг, созданный с помощью генной инженерии, способный связывать ингибиторы тромбина, Ха фактора и гепарины. В настоящее время клинические исследования андексанета альфа и препарата цирапарантага продолжаются [20], однако на территории Российской Федерации не проводятся, в связи с чем возможности и сроки их регистрации в Российской Федерации на сегодняшний день неизвестны.

Ситуация с применением НОАК принципиально изменилась после создания идаруцизумаба (Праксбайнд®) — специфического антагониста дабигатрана (Прадакса®).

Праксбайнд® — фрагмент гуманизированного моноклонального антитела (Fab), показан для применения у больных, получающих препарат Прадакса®, когда необходимо прекращение антикоагулянтного эффекта препарата:

- при наличии показаний для неотложных хирургических вмешательств или процедур;
- в случае угрожающего жизни или неконтролируемого кровотечения [21].

Механизм действия идаруцизумаба — специфическое необратимое связывание дабигатрана этексилата, циркулирующего в крови и находящегося в тканях. Связь идаруцизумаба с дабигатраном более чем в 300 раз выше, чем связь дабигатрана с тромбином

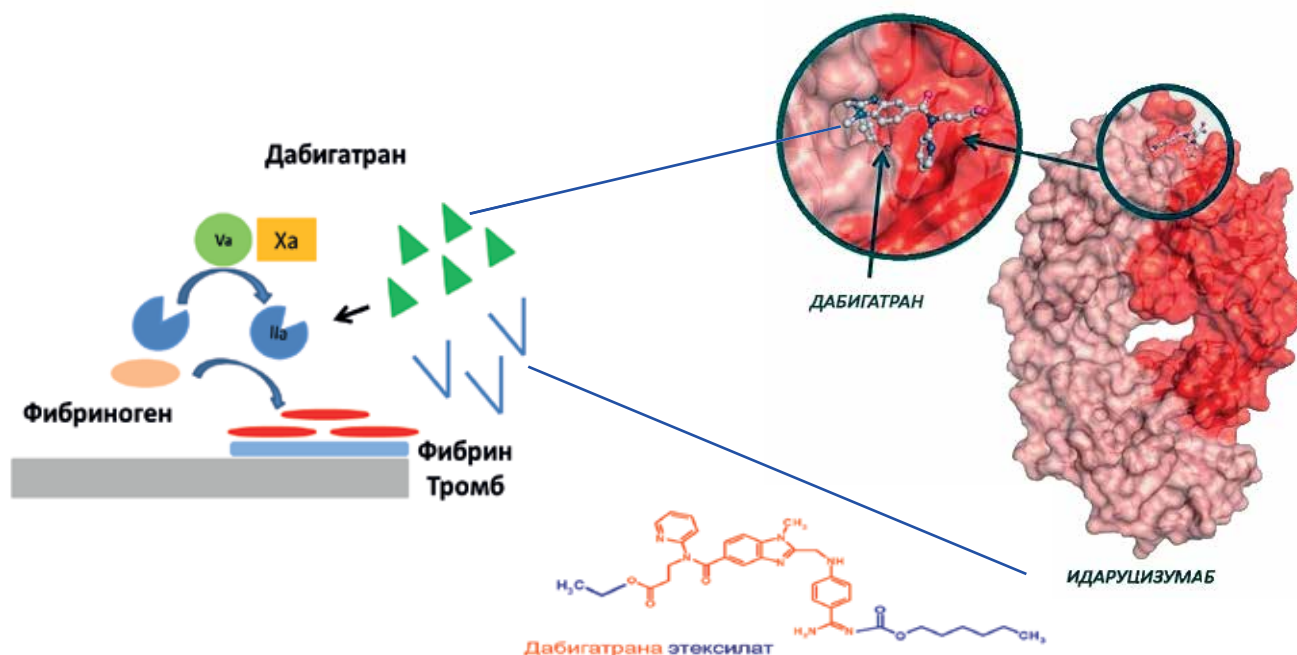


Рис. 1. Структура тромбина, дабигатрана и идаруцизумаба.

Адаптировано из Proietti M, Boriani G. Therapeutic and Clinical Risk Management. 2018;14:1483-8 [22].

(рис. 1) [22]. Идаруцизумаб вводится внутривенно — две дозы по 2,5 г болюсно в двух флаконах по 50 мл или в течение 15 мин капельно. Действие идаруцизумаба (Праксбайнда®) начинается немедленно и продолжается до 24 часов. Клинические исследования, проведенные у здоровых добровольцев молодого и пожилого возраста, в том числе у обследованных с клиренсом креатинина 44–79 мл/мин, продемонстрировали на фоне лечения идаруцизумабом дозозависимое снижение показателей свертываемости крови: активированного частичного тромбопластинового времени (аЧТВ), разведенного тромбинового времени (РТВ) и экаринового времени свертывания (ЭВС) [23]. В доклинических исследованиях было показано, что идаруцизумаб быстро прекращает антикоагулянтный эффект дабигатрана и останавливает кровотечение, обусловленное применением дабигатрана, у различных видов животных без прокоагулянтного эффекта.

Эффективность и безопасность применения идаруцизумаба (Праксбайнд®) — антагониста дабигатрана, исследована у 503 пациентов, получающих терапию дабигатрана этексилатом, в многоцентровом проспективном открытом когортном наблюдательном исследовании 3 фазы RE-VERSE AD (REVERSal Effects of Idarucizumab in Patients on Active Dabigatran). В исследование был включен 301 пациент с неконтролируемым или угрожающим жизни кровотечением (группа А) и 202 больных, которым необходимо было выполнить экстренное хирургическое вмешательство или инвазивную процедуру, при которой требуется нормальный гемостаз (группа В) [24]. Идаруцизумаб вводили внутривенно в дозе 5 грамм (в виде двух флаконов по 50 мл, содержащих по 2,5 г

реверсивного агента). Первичной конечной точкой была оценка обратимого действия идаруцизумаба на антикоагулянтный эффект дабигатрана. Вторичная конечная точка — оценить степень уменьшения кровотечения или его прекращения, определить клинические исходы, безопасность и фармакокинетику идаруцизумаба и дабигатрана в присутствии блокатора его действия. Наблюдение в течение 90 дней после введения идаруцизумаба позволило исследовать кровь пациентов на наличие антител к реверсивному агенту. Среди пациентов группы А у 45,5% больных было диагностировано желудочно-кишечное кровотечение и у 32,6% — внутричерепное кровотечение. У пациентов группы В, которым выполнялось хирургическое лечение или инвазивная процедура, гемостаз как нормальный был определен у 93,4% больных, слабо нарушенный — у 5,1% и умеренно нарушенный — у 1,5% пациентов. У особых групп пациентов — больных пожилого возраста, пациентов с ХБП и с печеночной недостаточностью коррекция дозы идаруцизумаба не требовалась. Клинические исследования не выявили дозозависимых побочных эффектов и серьезных нежелательных эффектов на фоне лечения идаруцизумабом [24]. Повторное введение идаруцизумаба показано в следующих ситуациях: повторение клинически значимого кровотечения, угроза повторного кровотечения, представляющего угрозу для жизни больного, а также в тех случаях, когда требуется повторная операция или процедура. Кроме этого, условие для повторного введения реверсивного агента больному — повышение значений параметров крови, характеризующих гипокоагуляцию — аЧТВ, РТВ, ЭВС.

ВАШ ВЫБОР — ЕЕ БУДУЩЕЕ!

ПРАДАКСА® —
ниже риск больших
кровотечений^{1,2*}

ПРАДАКСА® —
единственный НОАК,
имеющий свой
специфический
антагонист^{3-5**}

* У пациентов с фибрилляцией предсердий по сравнению с варфарином при выборе дозы в соответствии с инструкцией.
** Разработанный специально для конкретного НОАК и действующий только в отношении него.

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Прадакса® (PRADEXA®), МНН: дабигатрана этексилат. Лекарственная форма: капсулы. **Состав:** одна капсула содержит действующее вещество: 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Показания:** профилактика венозных тромбозов и/или пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбозов и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТБГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЛГА) и смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; повреждение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ; наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или ортотомическая операция, недавнее внутримозговое кровоизлияние, наличие или подозрение на кардинально расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрисосудистые или внутримозговые сосудистые нарушения, одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) [эноксапарин, далапарин и др.], проводящих гепаринов (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера, одновременное назначение метоксазола для системного применения, цитостатиков, атропина, такролимуса и дронедарона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день (в зависимости от показаний) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для обеспечения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. **Особые указания при асептической капсуле:** не использовать капсулы по линии перфорации; вынуть капсулы из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие:** Риск развития кровотечения. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечения. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечения различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяется не должен, поскольку эти данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экранного времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С. Не помещайте капсулы в таблетки и организаторы для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистеры). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Праксбайнд®, Международное непатентованное наименование: идаруцизумаб. Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения. **Состав на 1 флакон:** действующее вещество: идаруцизумаб 2,50000 г. **Фармакотерапевтическая группа:** антикоагулянты. **Код АТХ:** V03AB37. **Показания к применению:** Препарат ПРАКСБАЙНД® — это специфический антагонист дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно при: экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре; жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении. **Противопоказания:** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **С осторожностью:** наследственная непереносимость фруктозы (содержит сорбитол); тромбозы; беременность и период грудного вскармливания. Данные о применении препарата ПРАКСБАЙНД® у беременных женщин отсутствуют. Исследования по изучению токсического действия препарата на репродукцию и развитие, которые разрешили бы его свободное клиническое применение у беременных женщин, отсутствуют. Применение при беременности возможно только в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Нет данных о выведении идаруцизумаба с грудным молоком. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5-10 мин каждая или в виде болюса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующее пролонгация тестов на свертывание. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД® в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания или пациент нуждается во второй неотложной операционной процедуре при увеличении времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции — активированное время тромбoplastинное время (АЧТВ), разведенное время свертывания (РВ) и экранное время свертывания (ЭВ). Лекарственные дозы для парентерального введения препарата следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД® не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 4 часов находиться при комнатной температуре (25 °С), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света, и не более 6 часов, если подвергается воздействию света. При комнатной температуре вне флакона идаруцизумаб теряет свои физические и химические свойства в течение 1 часа. ПРАКСБАЙНД® — препарат для однократного использования и не содержит консервантов. **Возобновление антиромботической терапии.** Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 часа после введения препарата ПРАКСБАЙНД® при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антиромботические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антиромботической терапии подвергает пациентов риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний. **Почечная недостаточность.** У пациентов с нарушенной функцией почек коррекция дозы не требуется. Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. **Побочное действие:** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД® была изучена у 224 здоровых добровольцев, а также у 123 пациентов в качестве вспомогательного вещества. У пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы парентеральное введение сорбитола может сопровождаться развитием гипогликемии, гипотензией, метаболическим ацидозом, повышением уровня мочевой кислоты, острой почечной недостаточностью с выключением экскреторной и синтетической функций почек и смертью. Таким образом, риск назначения препарата ПРАКСБАЙНД® пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы должен быть тщательно взвешен с учетом возможной пользы от такого срочного лечения. **Тромбозы/инфаркты.** Пациенты, получающие лечение дабигатраном, имеют основное заболевание, predisposing к развитию тромбозов/инфарктов. Прекращение терапии дабигатраном повышает риск тромбозов. Для снижения риска тромбозов необходимо возобновить антикоагулянтную терапию, как только это будет возможно с медицинской точки зрения. **Почечная недостаточность.** Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. Общий клиринс в зависимости от степени нарушения функции почек снижается по сравнению со здоровыми людьми, что приводит к увеличению действия идаруцизумаба. **Условия хранения:** Хранить при температуре 2-8 °С в картонной пачке для защиты от света. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте. Не применять после истечения срока годности. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

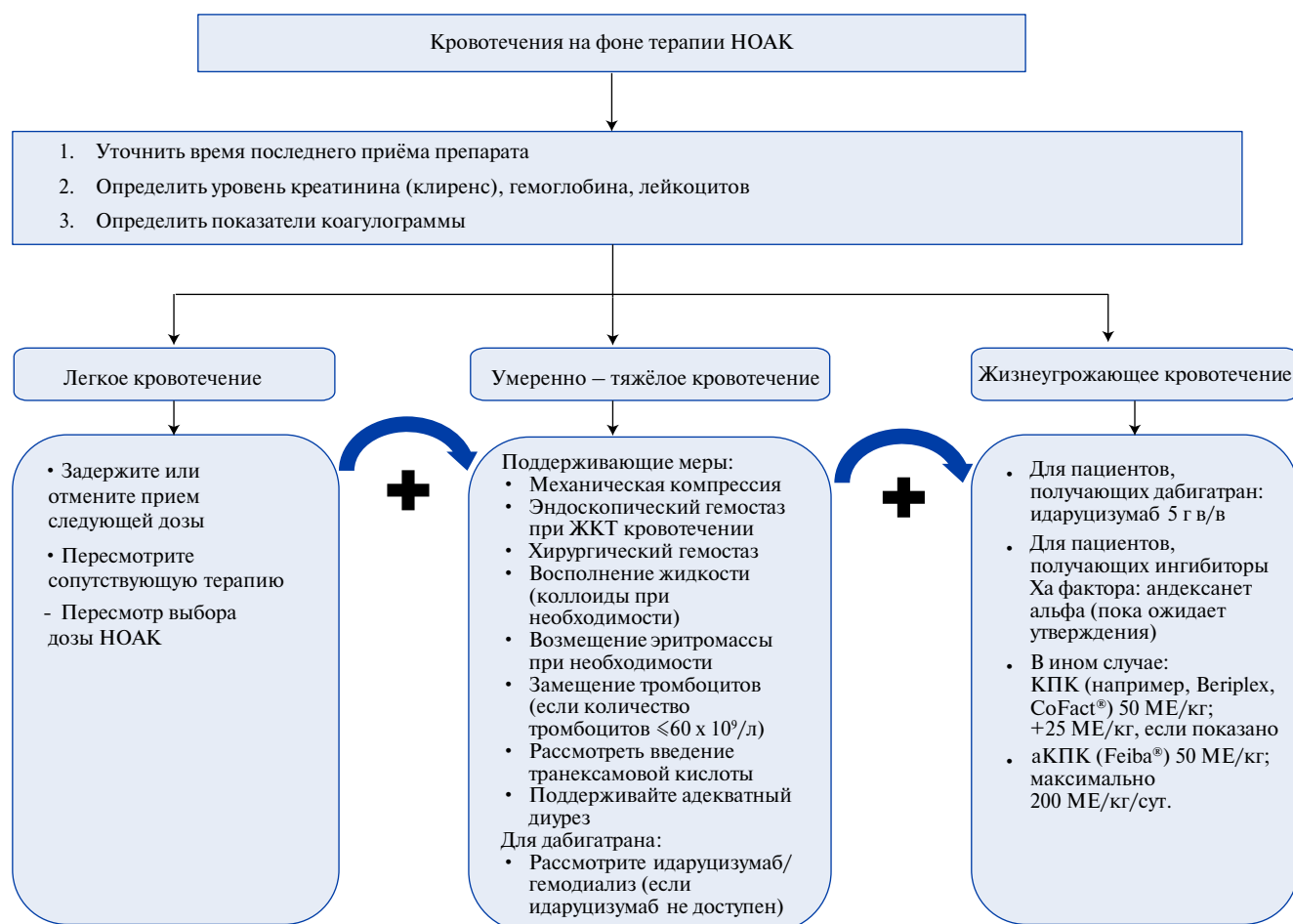


Рис. 2. Лечение кровотечений у пациентов, принимающих НОАК.

Адаптировано из Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. Europ. Heart J. 2018;00:1-64 [8].

Критерии большого кровотечения (International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Bleeding Scale):

- Очевидное кровотечение, сопровождающееся снижением гемоглобина как минимум на 2 г/дл или требующее как минимум инфузии 2 доз крови/эритроцитной массы;
- Симптомное кровотечение в критическую область или орган: интраокулярное, интракраниальное, интраспинальное, интрамышечное с синдромом сдавления, ретроперитонеальное, внутрисуставное, в полость перикарда.

Критерии большого кровотечения, угрожающего жизни (International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Bleeding Scale):

- Смертельное (фатальное);
- Симптомное внутричерепное кровотечение;
- Снижение гемоглобина как минимум на 5 г/дл (50 мг/л);
- Переливание как минимум 4 доз крови/эритроцитной массы;
- Кровотечение, ассоциированное с гипотензией, требующей внутривенного введения инотропных препаратов;

- Кровотечение, требующее хирургического вмешательства.

В каких ситуациях целесообразно использование идабруцизумаба (Праксбайнда®)? [25]

- При угрожающем жизни кровотечении:
 - внутричерепное кровоизлияние,
 - симптомное или распространяющееся субдуральное кровоизлияние,
 - неконтролируемое кровотечение.
- Кровотечение в области жизненно важного органа: спинальное, интраокулярное, перикардиальное, легочное, ретроперитонеальное, внутримышечное с синдромом сдавления.
- Продолжающееся большое кровотечение, несмотря на местный гемостаз, риск повторения кровотечения из-за замедленного клиренса или передозировки НОАК
- Необходима экстренная операция или процедура с высоким риском кровотечения, которую нельзя отложить как минимум на 8 часов:
 - нейрохирургия (интракраниальная, экстракраниальная или спинальная);
 - люмбальная пункция;

- кардиальная или сосудистая хирургия (диссекция аорты, аневризма);
- хирургия печени или другого крупного органа;
- острый живот, в том числе ущемление вентральной грыжи.

- Острый ишемический инсульт (есть показания для тромболизиса и нет других противопоказаний, кроме применения НОАК)

- Острый инфаркт миокарда (нельзя выполнить ЧКВ за 120 мин и нужен тромболизис, но есть противопоказание — применение НОАК)

Клинические ситуации, когда не следует применять Идаруцизумаб (Праксбайнд®) у пациента, получающего дабигатран (Прадакса®) [25]:

- необходимо выполнить операцию или инвазивную процедуру, которые могут быть отложены до момента выведения дабигатрана из организма;

- желудочно-кишечное кровотечение, которое можно остановить иными методами;

- высокая концентрация препарата или необычно высокие лабораторные параметры, характеризующие гипокоагуляцию, без кровотечения.

Преимущества идаруцизумаба — немедленный эффект блокирования антикоагулянта, отсутствие протромботического эффекта и отсутствие аутоиммунизации, так как не формируются новые персистирующие антитела [2].

Ключевое положение. Идаруцизумаб (Праксбайнд®) — специфический антагонист, прекращающий действие дабигатрана немедленно после внутривенного введения без серьезных побочных эффектов и без протромботического действия.

Особенно следует подчеркнуть тот факт, что препарат не обладает прокоагулянтной активностью и не сопровождается повышением генерации тромбина в сравнении с плацебо. После прекращения кровотечения или после хирургического лечения терапия дабигатраном может быть возобновлена в зависимости от риска тромбоэмболии и кровотечения.

Тактика лечения больных с кровотечениями изложена в Рекомендациях по ведению больных, получающих прямые оральные антикоагулянты (рис. 2) [8].

Таким образом, идаруцизумаб (Праксбайнд®) в экстренных ситуациях быстро, безопасно и достаточно продолжительно оказывает реверсивное действие на антикоагулянтный эффект дабигатрана этексилата. Клиническое применение идаруцизумаба сделало лечение больных дабигатраном еще более безопасным и открыло новый этап в применении оральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий.

Исходя из вышесказанного, очевидно, что врачу следует учитывать наличие специфического антагониста у назначаемого антикоагулянта. По всей видимости, можно выделить отдельные группы пациентов, которым может быть особенно показано назначение антикоагулянта, имеющего свой специфический антагонист. Это пациенты с наибольшими рисками возникновения ситуаций, в которых может потребоваться нейтрализация антикоагулянтного эффекта. В частности, к ним можно отнести пациентов, ведущих активный образ жизни (что может быть ассоциировано с повышенным травматизмом), пожилых пациентов с высоким риском падения, пациентов с ИБС, у которых могут возникнуть показания для выполнения экстренного коронарного шунтирования или тромболизиса, пациентов с высоким риском ишемического инсульта, которым может потребоваться тромболизис, а также пациентов с высоким риском кровотечений.

В настоящий момент, среди всех НОАК только у дабигатрана в Российской Федерации зарегистрирован специфический антагонист. Следовательно, для пациентов, которым с целью длительной антикоагулянтной терапии врач выбрал дабигатран, в случае необходимости выполнения экстренных хирургических вмешательств и процедур есть возможность быстрой и эффективной нейтрализации антикоагулянтного эффекта, а, следовательно, для этих пациентов есть возможность своевременного оказания необходимой медицинской помощи, что позволит обеспечить наилучшие исходы лечения.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании Берингер Ингельхайм. Факт поддержки не оказал влияние на мнение автора.

Литература/References

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129(8):837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
2. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386(9989):154-62. doi:10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
3. Fisher M, Hill JA. Ischemic stroke mandates cross-disciplinary collaboration. *Circulation*. 2018;137(2):103-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032903.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:982-8. doi:10.1161/01.STR.22.8.983.
5. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 2007;146:857-67. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of cardiology (ESC). *Europ. Heart J.* 2016;37(38):2893-962. doi:10.1002/ehfj.592.
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(7):7-86. (In Russ.) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS Российский кардиологический журнал. 2017;22(7):7-86. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
8. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral

- anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europ. Heart J.* 2018;00:1-64. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
12. Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf 09 астрысра 2017.
13. Lip GYH, Clemens A, Noack H, et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb. Haemost.* 2014;111:933-42. doi:10.1160/TH13-09-0734.
14. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2015;131:157-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
15. Hernandez I, Zhang Y. Comparing stroke and bleeding with rivaroxaban and dabigatran in atrial fibrillation: analysis of the US Medicare. Part D data. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017;17:37-47. doi:10.1007/s40256-016-0189-9.
16. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. for the RE-DUAL PCI steering committee and investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377:1513-24. doi:10.1056/NEJMoa1708454.
17. Ando G, Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017; 231:162-9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.303
18. Desai JC, Chatterjee P, Friedman K, et al. Incidence and clinical presentation off gastrointestinal bleeding in patients taking direct oral anticoagulants. *Am J Gastroenterol.* 2016;3:13-21. doi:10.1038/ajgsup2016.3
19. Andresen K, Atar D, Gjertsen E, et al. Mechanisms of action and clinical use of specific reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Scand Cardiovasc J.* 2018;52(3):156-162. doi:10.1080/14017431.2018.1453613
20. Niessner A, Tamargo J, Morais J, et al. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management — a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur. Heart J.* 2017;38:1710-6. doi:10.1093/eurheartj/ehv676.
21. Diener HC, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion. *Intern. J of Stroke.* 2017;12(1):9-12. doi:10.1177/1747493016669849.
22. Proietti M, Boriani G. Use of idarucizumab in reversing dabigatran anticoagulant effect: a critical appraisal. *Therapeutic and Clinical Risk Management.* 2018;14:1483-8. doi:10.2147/TCRMs140377.
23. Pollack CV, Reilly PA, Bernstein R, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thrombosis and Haemostasis.* 2015;114(1):198-205. doi:10.1160/TH15-03-0192.
24. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal — full cohort analysis. *New Engl J Med.* 2017;377:431-41. doi:10.1056/NEJMoa1707278.
25. Levy JH, Ageno W, Chan NC, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14:623-7. doi:10.1111/JTH.13227.

Роль полиморфизма и особенностей экспрессии генов рецепторов врожденного иммунного ответа в патогенезе инфекционного эндокардита

Синицкий М. Ю.^{1,2}, Понасенко А. В.¹

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — заболевание, как правило, бактериального генеза, смертность от которого находится на четвертом месте среди других летальных инфекционных заболеваний, уступая сепсису, пневмонии и внутрибрюшному абсцессу. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению случаев протезного ИЭ. Для ИЭ актуальна проблема антибиотикорезистентности, приводящей к снижению эффективности его терапии. Вопрос разработки новых эффективных методов профилактики данного заболевания, а также оценка тяжести его последствий представляется чрезвычайно актуальным, особенно в контексте развития персонализированной медицины. Известно, что иммунный ответ играет важную роль в патогенезе ИЭ, при этом большое значение в развитии и течении данного заболевания имеют рецепторы врожденного иммунного ответа. Полиморфизм генов, кодирующих данные рецепторы, приводит к изменению их функциональной активности, что обуславливает эффективность реакции организма на инфекцию. В данном обзоре проанализировано влияние полиморфизма ряда ключевых генов рецепторов врожденного иммунного ответа, а также изменение их экспрессии у пациентов с ИЭ, и показана их значимость в формировании индивидуальной чувствительности пациентов к развитию данной патологии.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):145–150
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-145-150>

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, полиморфизм генов, мРНК, экспрессия генов, врожденный иммунитет, рецепторы врожденного иммунного ответа.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 "Патогенетическое обоснование

разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов".

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН, Кемерово, Россия.

Синицкий М. Ю.* — к.б.н., м.н.с. лаборатории геномной медицины, инженер-технолог 1 категории, ORCID: 0000-0002-4824-2418, Понасенко А. В. — к.м.н., зав. лабораторией геномной медицины, ORCID: 0000-0002-3002-2863.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 max-sinitsky@rambler.ru

ИЭ — инфекционный эндокардит, ПЦР — полимеразная цепная реакция, PRRs — рецепторы опознавания паттерна, TLRs — Toll-подобные рецепторы, NLRs — NOD-подобные рецепторы, RLRs — RIG-подобные рецепторы, CLR — рецепторы C-летинового типа, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, SNPs — однонуклеотидные замены, ЛПС — липополисахариды, Arg — аргинин, Gln — глутамин, ОШ — отношение шансов.

Рукопись получена 04.04.2018

Рецензия получена 27.04.2018

Принята к публикации 14.05.2018

The role of polymorphism and expression features of innate immune response receptors genes in the pathogenesis of infectious endocarditis

Sinitskij M. Yu.^{1,2}, Ponasenko A. V.¹

Infectious endocarditis (IE) is a disease, usually of bacterial nature, the mortality rate from which is in fourth place among other lethal infectious diseases. In recent years there has been a tendency to an increase of prosthetic valve IE cases. The problem of antibiotic resistance leading to a decrease in the effectiveness of therapy is relevant for IE. Development task of new effective methods of preventing this disease, as well as assessing the severity of its consequences, is extremely relevant, especially because of progression of personalized medicine. The immune response plays an important role in the pathogenesis of IE, while receptors of the innate immune response are of great importance in the development and progression of this disease. Polymorphism of genes encoding these receptors leads to a change in their functional activity, which determines the effectiveness of the organism response to infection. This review analyzes the effect of polymorphism of several innate immune response receptors genes, as well as changes in their expression in patients with IE, and shows their importance in development of the individual sensitivity of patients to this pathology.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):145–150
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-145-150>

Key words: infectious endocarditis, gene polymorphism, mRNA, gene expression, innate immunity, innate immune response receptors.

Funding. This study was supported by the comprehensive program of fundamental scientific research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental subject of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 546-2015-0011 "Pathogenetic rationale for the development of implants for cardiovascular surgery based on biocompatible materials, with the implementation of a patient-oriented approach using mathematical modeling, tissue engineering methods and genomic predictors."

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;
²Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Kemerovo, Russia.

Sinitskij M. Yu. ORCID: 0000-0002-4824-2418, Ponasenko A. V. ORCID: 0000-0002-3002-2863.

Received: 04.04.2018 **Revision Received:** 27.04.2018 **Accepted:** 14.05.2018

Стратегия поиска

В данный обзор включены данные релевантных статей, описывающих роль полиморфизма генов врожденного иммунного ответа и особенности их экспрессии у пациентов с инфекционным эндокардитом, опубликованных с января 2008г по январь 2018г и представленных в базах данных PubMed и Google Scholar. Поисковые запросы задавались посредством следующих сочетаний слов: для русскоязычных публикаций — “инфекционный эндокардит”, “инфекция”, “врожденный иммунный ответ”, “полиморфизм генов”, “экспрессия генов”, “сердечно-сосудистые заболевания”; для англоязычных публикаций — “infective endocarditis”, “infection”, “innate immune response”, “gene polymorphisms”, “gene expression”, “cardiovascular diseases”, а также поиск публикаций, не найденных по поисковым запросам, по списками литературы в релевантных статьях.

Актуальность проблемы

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — это инфекционно-воспалительное заболевание, которое поражает эндокард, сердечные клапаны, внутреннюю оболочку ближайших сосудов [1]. Несмотря на довольно невысокую распространенность ИЭ в мире (от 3 до 7 случаев на 100 тыс. человек) [2, 3], на настоящий момент наблюдается увеличение заболеваемости и смертности от данной патологии, особенно в группах риска (в том числе, инъекционных наркоманов) [2, 4]. Сегодня существует тенденция к увеличению частоты ИЭ, вызванного *Staphylococcus aureus* [2, 3], смертность от которого, несмотря на все современные достижения в диагностике и лечении данной патологии, остается довольно высокой (30–40%). Для сравнения, смертность от ИЭ, вызванного стрептококковой инфекцией, составляет лишь около 10% [5]. Кроме этого, увеличивается средний возраст пациентов с ИЭ, доля протезного ИЭ и других сопутствующих сердечно-сосудистых патологий (за исключением ревматической болезни сердца, частота которой у пациентов с ИЭ, наоборот, падает). Более того, наблюдается тенденция к увеличению доли пациентов с ИЭ, нуждающихся в оперативном лечении — сейчас это примерно половина от всех людей с данной патологией, что обусловлено возрастающей антибиотикорезистентностью возбудителей, снижающей эффективность консервативной терапии [2, 6].

Возможности диагностики и лечения ИЭ на настоящее время достаточно велики. Так, для быстрого определения наличия патогена используют полимеразную цепную реакцию (ПЦР) образцов ткани, полученных при операциях на клапанах сердца. Также для визуализации ИЭ используют такие инструментальные методы, как 3D-эхокардиография, компьютерная и магнитно-резонансная томография [2]. В рандомизированном исследовании

была показана роль антибиотика даптомицина в лечении ИЭ, вызванного *S. aureus* [7]. Ряд исследований также был посвящен эффективности хирургических методов лечения данной патологии [6–9]. Все достижения в диагностике и лечении ИЭ легли в основу новых методических рекомендаций [10, 11].

Вместе с тем, на настоящий момент остро стоит проблема определения предрасположенности человека к развитию ИЭ, оценка индивидуальных рисков и прогноза тяжести течения уже развившейся патологии, что особо актуально в контексте развития персонализированной медицины.

Как и большинство инфекционных заболеваний, развитие и прогрессирование ИЭ представляет собой результат сложного взаимодействия большого числа генов с разнообразными факторами окружающей среды [12]. Развитие и течение данного заболевания в значительной степени определяется эффективностью ответа иммунной системы организма человека на инфекцию. Генетически детерминированный врожденный иммунный ответ является наиболее важным с точки зрения первичного иммунного реагирования на транзиторную бактериемию. На иммунные реакции могут оказывать влияние как структурные изменения в генах рецепторов иммунного ответа, изменяющие конфигурацию самих рецепторов (что приводит к изменению их функциональной активности), так и вариации в уровне экспрессии мРНК генов, от которого зависит количественное выражение рецептора. В последнем случае конфигурация рецепторов врожденного иммунного ответа может соответствовать выполняемой биологической функции, но при низком уровне экспрессии мРНК соответствующих генов иммунный ответ может быть очень слабым или совсем отсутствовать [13, 14].

Таким образом, первичное реагирование на попадание инфекционного агента в организм и адекватность иммунного реагирования на различных возбудителей могут быть обусловлены мутациями в генах иммунного ответа. С позиции оценки общебиологических процессов, участвующих в формировании ИЭ, представляется важным исследование изменений уровня экспрессии мРНК как фактора, отражающего эффективность работы генов рецепторов врожденного иммунного ответа.

Роль врожденного иммунного ответа в формировании ИЭ

Врожденный иммунный ответ вносит наиболее значительный вклад в развитие острого воспаления, вызванного бактериальной инфекцией. Помимо таких специальных клеток, как макрофаги и дендритные клетки, в формировании врожденного иммунного ответа задействованы также эпителиальные клетки, эндотелиоциты и фибробласты. Координация реакций врожденного иммунного ответа осу-

ществляется за счет рецепторов опознавания паттерна (Pattern Recognition Receptors, PRRs) — белков, присутствующих на поверхности клеток иммунной системы и способных различать однотипные и филогенетически консервативные молекулы (паттерны), участвующие в регуляции жизненно важных функций микроорганизмов. PRRs могут обладать специфичностью к липополисахаридам (ЛПС) и гликопротеинам бактериальной клеточной стенки, некоторым белкам (флагелин, бактериальные пептидогликаны), липопротеинам и ряду других молекул [14]. Помимо непосредственного воздействия на молекулярные паттерны микроорганизмов, врожденный иммунный ответ может также активироваться в ответ на потенциально опасные изменения в организме, вызванные инфекцией или другими патологическими процессами.

По своим функциям PRRs можно разделить на две основные категории: сигнальные и распознающие рецепторы. К сигнальным рецепторам относятся Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLRs) и NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptors, NLRs); к распознающим — RIG-подобные рецепторы (RIG-like receptors, RLRs) и рецепторы C-лектинового типа (C-type lectin-like receptors, CLRs) [15–17].

Наиболее важными с точки зрения развития ИЭ представляются именно сигнальные рецепторы врожденного иммунного ответа. Интенсивно изучаются структура и функции TLRs, поскольку эффективность иммунного ответа в первую очередь зависит от TLR-опосредованного распознавания патогена и дальнейшей TLR-опосредованной активации внутриклеточных сигнальных путей. Также установлено, что гиперактивация TLRs при действии эндогенных лигандов может приводить к развитию чрезмерного воспалительного ответа [18, 19]. При контакте клеток иммунной системы с чужеродными микроорганизмами, липополисахаридами, находящиеся на их клеточной стенке, вызывают активацию TLRs, в результате чего повышается уровень экспрессии мРНК данного гена, и количество рецепторов увеличивается [20].

На способность клеток иммунной системы к распознаванию патогенов могут влиять различные изменения в генах, кодирующих рецепторы врожденного иммунного ответа. Однонуклеотидные замены (SNPs — single nucleotide polymorphisms), влияющие на структуру и функцию TLRs, располагаясь в областях, отвечающих за формирование распознающих доменов, приводят к нарушению передачи сигнала от активированного рецептора внутрь клетки [2]. Данные, полученные разными группами ученых [1, 5, 12, 21, 22] показывают, что мутации в генах рецепторов врожденной иммунной системы могут оказывать влияние на способность адекватно реагировать на присутствие в организме человека патогена, в результате чего изменяется восприимчивость к инфекции или воспалению.

Повышенная индивидуальная восприимчивость к действию инфекционных агентов, приводящих, в том числе, и к развитию ИЭ, также обусловлена мутациями в генах *TLRs*. Так, в результате мутации в гене *TLR4*, отвечающем за распознавание ЛПС клеточной стенки грамотрицательных бактерий, происходит отмена ответа на стимуляцию ЛПС и повышается чувствительность к инфицированию грамотрицательной флорой [18, 23–25]. Изменения в организации TLRs и нарушения в их функционировании могут стать причиной различных патологий [23–26]. Так, снижение активности TLRs сказывается на микробном биоценозе, и тогда условно-патогенная микрофлора становится постоянной микрофлорой организма, что приводит к атипичным формам воспалительных процессов. Повышенная активность TLRs, напротив, связана с развитием аллергических и аутоиммунных заболеваний, переходом воспаления в хроническую форму [27, 28]. Вполне вероятно также, что патологические состояния в организме, вызванные пониженной активностью одних TLRs, могут приводить к повышению активности других с развитием соответствующих патологий. Распознавание микробных компонентов TLRs инициирует активацию сигнальных путей, в результате чего происходит экспрессия множества генов, в том числе генов цитокинов и других ко-стимуляторных молекул [15, 29]. На уровне организма активация синтеза и секреции перечисленных молекул приводит к развитию воспалительной реакции с подключением всех имеющихся систем защиты от патогенов. Кроме того, существуют наследственные особенности экспрессии генов, кодирующих сигнальные рецепторы врожденного иммунного ответа, что напрямую влияет на индивидуальную чувствительность организма к возбудителям различных инфекционных заболеваний, в том числе и ИЭ.

Вклад полиморфизма и особенностей экспрессии генов врожденного иммунного ответа в патогенез и риск развития ИЭ

Одними из основных возбудителей ИЭ являются *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Streptococcus spp.* [3], поэтому большинство исследований на настоящий момент сосредоточено на изучение ИЭ, вызванного именно этими микроорганизмами, а также ассоциированного с этой патологией иммунного ответа и особенностей течения воспалительного процесса. При этом наиболее актуальным является изучение генов, кодирующих сигнальные рецепторы врожденного иммунного ответа, входящих в семейство TLR. Так, важность гена *TLR2* в защите против грамположительных бактерий была продемонстрирована в экспериментах на *TLR2*-дефицитных (*TLR2*^{-/-}) мышах, которые оказались более чувствительными к инфицированию *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* [30].

Помимо исследований на модельных животных, проводится также изучение роли полиморфизма генов, кодирующих Toll-подобные рецепторы, в развитии ИЭ лиц разной возрастно-половой, социальной и этнической принадлежности. Так, установлено, что мутация rs5743708 гена *TLR2* связана с заменой Arg на Gln в позиции 753, что, в свою очередь, влияет на конфигурацию и функциональную активность рецептора *TLR2*. В исследовании испанских ученых, выполненных с включением 65 пациентов с ИЭ, было установлено, что кодоминантная, рецессивная и доминантная модели гена *TLR2* Arg753Gln были ассоциированы со значительным повышением риска развития данной патологии (ОШ = 13,33; 9,12; 3,65, соответственно), при этом роль еще одного гена рецепторов врожденного иммунного ответа *TLR4* в модификации риска развития ИЭ не была подтверждена. В то же самое время, авторы говорят о необходимости подтверждения полученных результатов на более крупных выборках [21]. В более позднем исследовании (выполненном на российской популяции), в которое было включено 110 пациентов с ИЭ, напротив, не было показано влияния двух замен rs3804099 и rs5743708, которая и была изучена испанскими исследователями, в гене *TLR2* на риск развития ИЭ [1, 25]. В случае с геном *TLR4* результаты, полученные в предыдущем исследовании, были подтверждены результатами, полученными коллективом российских [1, 25] и немецких [12] ученых.

Менее изученным на настоящий момент является полиморфизм гена *TLR6*, в контексте его эффектов на модификацию риска развития ИЭ. Показано, что носительство гомозигот по минорному аллелю гена *TLR6* (745C/T, rs3775073) статистически значимо ассоциировано со снижением риска развития ИЭ (ОШ = 0,51; $p=0,032$) в рецессивной модели. В то же самое время, анализ еще одной замены, rs5743810 (1263A/G), показал, что гетерозиготный генотип A/G характеризуется двукратным повышением риска развития ИЭ у пациентов. Однако анализ распределения частот генотипов данного полиморфизма выявил их несоответствие ожидаемому согласно закону Харди-Вайнберга в экспериментальной группе, что послужило основанием для его исключения из анализа. Известно, что обе изученные мутации не влияют на экспрессию мРНК гена *TLR6*, а связаны с изменением конфигурации самого рецептора [1, 25].

Мутация -7202A/G в гене *TLR1* (rs5743551), расположенная в некодирующем 5'-регионе данного гена, тесно связана с повышенным риском грамположительной инфекции, сепсиса и органной дисфункции. Это объясняется тем, что данная мутация приводит к целому каскаду реакций, что в результате выражается в многократном усилении экспрессии провоспалительных цитокинов и развитии гипервоспалительной реакции [31]. В исследовании, выполненном

коллективом авторов из США, было установлено, что носители гомозиготных аллелей данного гена характеризуются повышенным риском смерти и развития различных септических осложнений в результате инфицирования грамположительными бактериями, к числу которых относятся также и возбудители ИЭ [26]. Позднее эта же мутация была изучена уже на выборке пациентов с ИЭ, и в результате авторы не обнаружили значимых ассоциаций между полиморфизмом гена *TLR1* и риском развития ИЭ [1, 25], что позволяет говорить о различных молекулярно-генетических механизмах развития ИЭ и сепсиса.

Особый интерес представляют работы, демонстрирующие количественные изменения экспрессии мРНК генов рецепторов врожденного иммунного ответа в ответ на бактериальную инвазию микроорганизмами, вызывающими ИЭ, однако количество публикаций, посвященных данной проблеме, относительно не велико. Существующие исследования [28, 32–34] показывают, что повышение экспрессии мРНК генов семейства *TLRs* оказывает непосредственное влияние на патогенез ИЭ, поскольку именно от экспрессии мРНК зависит количество рецепторов на поверхности клеток. Чрезмерное повышение экспрессии становится причиной увеличения темпов развития и прогрессирования заболевания, развитию гипервоспалительного процесса, перехода патологии в хроническую стадию и неблагоприятного исхода. Снижение же уровня экспрессии мРНК генов *TLRs* чаще всего приводит к чрезмерной восприимчивости к инфекциям у индивида вследствие ослабленного иммунного ответа или его полного отсутствия [16, 18, 32, 35, 36]. Также выявлено, что различные микроорганизмы по-разному влияют на экспрессию мРНК генов семейства *TLRs* [27, 36, 37].

В исследовании, проведенном de Toledo A, et al. (2012) было выявлено, что рецептор коагрегации полисахаридов клеточной стенки *Streptococcus oralis* вызывает воспалительные реакции в эндотелиальных клетках аорты человека, способствуя развитию ИЭ и атеросклероза. Экспрессия мРНК цитокинов и молекул адгезии в клеточных культурах, стимулированных рецепторами коагрегации полисахаридов, заметно возрастала по сравнению с таковым в нестимулированных культурах. Положительная регуляция экспрессии мРНК в стимулированных культурах была продемонстрирована и для гена *TLR2*. Полученные результаты свидетельствуют о том, что рецепторы коагрегации полисахаридов клеточной стенки *Streptococcus oralis* могут быть важным фактором в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ИЭ и атеросклероз [27].

Недавно также была выявлена роль возбудителя *Streptococcus mutans* в развитии воспалительных процессов при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе ИЭ [28]. Все изученные в исследовании штаммы

Streptococcus mutans усиливали экспрессию мРНК генов *TLR2* и *NOD2* в культурах эндотелиальных клеток аорты человека, что приводило к повышенной экспрессии одноименных белков. Кроме этого, в изученных культурах наблюдалось увеличение синтеза интерлейкинов 6 и 8, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1, что говорит о связи молекулярно-генетических механизмов распознавания бактериального агента и формирования воспалительного ответа. Сходные результаты были получены и в экспериментах *in vivo*, в которых было показано, что *NOD2*-дефицитные мыши более чувствительны к инфицированию *Staphylococcus aureus*. Важно заметить, что в данном исследовании также была установлена взаимосвязь между рецептором *NOD2* и интерлейкин-6 [38]. Таким образом, можно говорить о важности *NOD*-подобных рецепторов в формировании иммунного ответа на инфицирование организма целым рядом микроорганизмов, способных вызывать, в том числе, и ИЭ.

Не смотря на то, что *Streptococcus suis* является одним из основных возбудителей инфекционных заболеваний у свиней, возможно также инфицирование данным патогеном людей при тесном контакте со свиньями, что является серьезной проблемой в свиноводстве. У человека *Streptococcus suis* обычно вызывает менингит, эндокардит, перитонит, артрит, пневмонию [35]. Gottschalk M, et al. (2007) в своем исследовании показали, что стимуляция человеческих моноцитов инкапсулированным *Streptococcus suis* (или даже выделенными компонентами его клеточной стенки) влияет на уровень экспрессии мРНК генов *TLR2* и *CD14* [35].

Компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий, включая пептидогликаны, вызывают сильную провоспалительную реакцию в различных типах клеток, в том числе эндотелиальных, путем активации *TLR2*-сигналинга. Robertson J, et al. (2010) использовали клеточную линию эндотелия мышей b.End5 для изучения влияния *Staphylococcus epidermidis* на развитие воспалительного процесса. Экспозиция клеточных культур пептидогликанами, выделенными из *Staphylococcus epidermidis*, приводила к повышению экспрессии мРНК генов *IL6*, *TLR2* и *Cx43*, что, в свою очередь, вызывало повышенный синтез клетками белка *Cx43* и увеличение активности межкле-

точных каналов. Нокдаун гена *TLR2*, наоборот, приводил к угнетению синтеза *Cx43* в течение 6 часов после экспозиции клеточных культур пептидогликанами. Авторы приходят к выводу, что ген *TLR2* играет важную роль не только в распознавании бактериального агента, но и в инициации раннего иммунного ответа в эндотелии [34].

Заключение

Приведенные в обзоре литературные данные подтверждают важную роль генов рецепторов врожденного иммунного ответа в формировании иммунного ответа на действие различных бактериальных агентов и патогенезе ИЭ. Имеющаяся литература содержит информацию о влиянии отдельных микроорганизмов на уровень экспрессии генов рецепторов врожденного иммунного ответа в клеточных культурах и на модельных животных, тогда как с клинической и патогенетической точки зрения представляется важным понимание изменений уровня экспрессии при формировании ИЭ у человека. Еще одной актуальной проблемой является поиск молекулярно-генетических маркеров повышенного риска развития ИЭ. Показано, что гены, кодирующие рецепторы врожденного иммунного ответа могут быть использованы в качестве таких маркеров, однако на настоящий момент количество посвященных этому вопросу работ очень невелико, и, более того, полученные данные отличаются противоречивостью. Все это обуславливает необходимость дальнейших исследований (как фундаментальных, так и клинических) в данном направлении.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 “Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов”.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Golovkin AS, Ponasenko AV, Yuzhalin AE, et al. An association between single nucleotide polymorphisms within TLR and TREM-1 genes and infective endocarditis. Cytokine. 2015;71:16-21.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 2015;132:1435-86.
- Bai AD, Agarwal A, Steinberg M, et al. Clinical predictors and clinical prediction rules to estimate initial patient risk for infective endocarditis in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2017;23:900-6.
- Stasev AN, Rutkovskaya NV, Kokorin SG, et al. Salmonella endocarditis of mitral valve: clinical observation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017;6:123-6. (In Russ.) Стацев А.Н., Рутковская Н.В., Кокорин С.Г., и др. Сальмонеллезный эндокардит митрального клапана: клиническое наблюдение. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6:123-6.
- Ponassenko AV, Kutikhin AG, Khutornaya MV, et al. Association of *TREM-1* gene polymorphism with infective endocarditis. Russian Journal of Infection and Immunity. 2015;5:331-8. (In Russ.) Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Хуторная М.В., и др. Связь полиморфизма гена *TREM-1* с инфекционным эндокардитом. Инфекция и иммунитет. 2015;5:331-8.

6. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA*. 2011;306:2239-47.
7. Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355:653-65.
8. Bannay A, Hoen B, Duval X, et al. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J*. 2011;32:2003-15.
9. Sy RW, Bannon PG, Bayfield MS, et al. Survivor treatment selection bias and outcomes research: a case study of surgery in infective endocarditis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:469-74.
10. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC): endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30:2369-413.
11. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:269-89.
12. Weinstock M, Grimm I, Dreier J, et al. Genetic variants in genes of the inflammatory response in association with infective endocarditis. *PLoS One*. 2014;9:e110151.
13. Jung CJ, Zheng QH, Shieh YH, et al. *Streptococcus mutans* autolysin AtlA is a fibronectin-binding protein and contributes to bacterial survival in the bloodstream and virulence for infective endocarditis. *Mol Microbiol*. 2009;74:888-902.
14. Tyurin VP. Infectious endocarditis: guidelines. GEOTAR-Media Publ. Moscow: 2012 p. 368. (In Russ.) Тюрин В. П. Инфекционные эндокардиты: руководство. ГЭОТАР-Медиа. М: 2012. с. 368.
15. Akira S. Innate immunity and adjuvants. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366:2748-55.
16. Ip WK, Takahashi K, Moore KJ, et al. Mannose-binding lectin enhances Toll-like receptors 2 and 6 signaling from the phagosome. *J Exp Med*. 2008;205:169-81.
17. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010;140:821-32.
18. Kovalchuk LV, Svitich OA, Gankovskaya LV, et al. The role of Toll-like receptors in pathogenesis of human infection. Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health". 2012; 2: 147-53. (In Russ.) Ковальчук Л.В., Свитич О.А., Ганковская Л.В., и др. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2012;2:147-53.
19. Vallejo JG. Role of toll-like receptors in cardiovascular diseases. *Clin Sci*. 2011;121:1-10.
20. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140:805-20.
21. Bustamante J, Tamayo E, Flórez S, et al. Toll-like receptor-2 R753Q polymorphisms are associated with an increased risk of infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1056-9.
22. Zeljic K, Supic G, Jovic N, et al. Association of *TLR2*, *TLR3*, *TLR4* and *CD14* genes polymorphisms with oral cancer risk and survival. *Oral Dis*. 2014;20:416-24.
23. Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, et al. Polymorphisms of the toll-like receptor 2 and 4 genes are associated with faster progression and a more severe course of sepsis in critically ill patients. *J Int Med Res*. 2014;42:93-110.
24. Ospelt C, Gay S. TLRs and chronic inflammation. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010;42:495-505.
25. Ponasenko AV, Kutikhin AG, Khutornaya MV, et al. Polymorphisms within the genes encoding Toll-like receptors and risk of infective endocarditis. *Medicina v Kuzbasse*. 2015;14:4-10. (In Russ.) Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Хуторная М.В., и др. Связь полиморфизмов генов системы TLR с риском развития инфекционного эндокардита. Медицина в Кузбассе. 2015;14:4-10.
26. Wurfel MM, Gordon AC, Holden TD, et al. Toll-like receptor 1 polymorphisms affect innate immune responses and outcomes in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:710-20.
27. de Toledo A, Nagata E, Yoshida Y, et al. *Streptococcus oralis* coaggregation receptor polysaccharides induce inflammatory responses in human aortic endothelial cells. *Mol Oral Microbiol*. 2012;27:295-307.
28. Nagata E, Oho T. Invasive *Streptococcus mutans* induces inflammatory cytokine production in human aortic endothelial cells via regulation of intracellular TLR2 and NOD2. *Mol Oral Microbiol*. 2017;32:131-41.
29. Sabroe I, Parker LC, Dower SK, et al. The role of TLR activation in inflammation. *J Pathol*. 2008;214:126-35.
30. Echchannaoui H, Frei K, Schnell C, et al. Toll-like receptor 2-deficient mice are highly susceptible to *Streptococcus pneumoniae* meningitis because of reduced bacterial clearing and enhanced inflammation. *J Infect Dis*. 2002;186:798-806.
31. Cox D, Kerrigan SW, Watson SP. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1097-107.
32. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2010;11:373-84.
33. Kawai T, Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int Immunol*. 2009;21:317-37.
34. Robertson J, Lang S, Lambert PA, et al. Peptidoglycan derived from *Staphylococcus epidermidis* induces Connexin-43 hemichannel activity with consequences on the innate immune response in endothelial cells. *Biochem J*. 2010;432:133-43.
35. Gottschalk M, Segura M, Xu J. *Streptococcus suis* infections in humans: the Chinese experience and the situation in North America. *Anim Health Res Rev*. 2007;8:29-45.
36. Zhang T, Kurita-Ochiai T, Hashizume T, et al. Aggregatibacter actinomycetemcomitans accelerates atherosclerosis with an increase in atherogenic factors in spontaneously hyperlipidemic mice. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010;59:143-51.
37. Miettinen M, Veckman V, Latvala S, et al. Live *Lactobacillus rhamnosus* and *Streptococcus pyogenes* differentially regulate Toll-like receptor (TLR) gene expression in human primary macrophages. *J Leukoc Biol*. 2008;84:1092-100.
38. Hruz P, Zinkernagel AS, Jenikova G, et al. NOD2 contributes to cutaneous defense against *Staphylococcus aureus* through alpha-toxin-dependent innate immune activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:12873-8.

Синдром Карвахаль: краткий обзор и клинический случай кардиомиопатии, ассоциированной с компаунд гетерозиготными мутациями гена десмоплакина

Вайханская Т. Г.¹, Сивицкая Л. Н.², Курушко Т. В.¹, Ермакович Д. П.², Засим Е. В.³, Даниленко Н. Г.²

Мутации в генах, кодирующих десмосомальные белки, являются причиной широкого спектра заболеваний с аномалиями кожи, волос и сердца; в 45-50% случаев эти мутации детерминируют развитие аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии. Сегодня известно более 120 аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных мутаций гена десмоплакина (*DSP*), вызывающих кожно-кардиальную патологию. В статье представлен впервые выявленный в Восточной Европе (Беларусь) редкий клинический случай синдрома Карвахаль (OMIM 605676), ассоциированного с компаунд гетерозиготными мутациями, с классической триадой признаков (фенотип дилатационной кардиомиопатии, кератодермия и шерстисто-курчавые волосы). Краткий литературный обзор проблемы и вопросы дифференциальной диагностики представлены в статье в виде сравнительного анализа синдрома Карвахаль с фенотипически сходной патологией — синдромом Наксос, обусловленным мутациями в гене, кодирующем другой десмосомальный белок — плакоглобин (синдром Наксос, OMIM 601214), и приводящими к развитию аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):151–158
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-151-158>

Ключевые слова: десмоплакин, дилатационная кардиомиопатия, кератодермия, курчаво-шерстистые волосы, синдром Карвахаль, синдром Наксос, плакоглобин.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ГУ Республиканский научно-практический центр “Кардиология”, Минск; ²Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск; ³ГУ Республиканский научно-практический центр детской хирургии, Минск, Беларусь.

Вайханская Т. Г.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-2127-8525, Сивицкая Л. Н. — к.б.н., с.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0001-6359-4967, Курушко Т. В. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5727-3219, Ермакович Д. П. — м.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-0712-6939, Засим Е. В. — зав. консультативно-поликлиническим отделом, ORCID: 0000-0003-0778-6512, Даниленко Н. Г. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3270-3080.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tat_vaihk@mail.ru

АПЖК — аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, СК — синдром Карвахаль, ТС — трансплантация сердца, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, *DSP* — ген, кодирующий белок десмоплакин.

Рукопись получена 11.05.2018

Рецензия получена 28.06.2018

Принята к публикации 05.07.2018

Carvajal syndrome: a brief overview and clinical case of cardiomyopathy, associated with compound heterozygous mutations of the desmoplakin gene

Vaikhanskaya T. G.¹, Sivitskaya L. N.², Kurushko T. V.¹, Ermakovich D. P.², Zasim E. V.³, Danilenko N. G.²

Mutations in the genes encoding desmosomal proteins cause a wide range of diseases associated with abnormalities of the skin, hair and heart. In 45-50% these mutations determine the development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Today, more than 120 autosomal dominant and autosomal recessive mutations of the desmoplakin (*DSP*) gene are known, causing skin and cardiac disorders. The article presents a rare clinical case of Carvajal syndrome (OMIM 605676), associated with compound heterozygous mutations, with the classic triad of symptoms (the phenotype of dilated cardiomyopathy, keratoderma, and woolly hair), which was first identified in Eastern Europe (Belarus). A brief literature review of the problems and issues of differential diagnosis are presented in the article in the form of a comparative analysis of Carvajal syndrome with phenotypically similar pathology – Naxos syndrome, caused by mutations in the gene encoding another desmosomal protein – Placoglobulin (Naxos syndrome, OMIM 601214), and leading to the development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):151–158
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-151-158>

Key words: desmoplakin, dilated cardiomyopathy, keratoderma, woolly hair, Carvajal syndrome, Naxos syndrome, placoglobulin.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», Minsk; ²The Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk; ³The Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery, Minsk, Belarus.

Vaikhanskaya T. G. ORCID: 0000-0002-2127-8525, Sivitskaya L. N. ORCID: 0000-0001-6359-4967, Kurushko T. V. ORCID: 0000-0001-5727-3219, Ermakovich D. P. ORCID: 0000-0002-0712-6939, Zasim E. V. ORCID: 0000-0003-0778-6512, Danilenko N. G. ORCID: 0000-0002-3270-3080.

Received: 11.05.2018 **Revision Received:** 28.06.2018 **Accepted:** 05.07.2018

Карвахаль (Carvajal) синдром является генетически детерминированным заболеванием с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования [1]. Основными фенотипическими проявлениями синдрома Карвахаль (СК) являются

сердечная патология в виде дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и специфические изменения кожно-волосного покрова с шерстисто-курчавыми волосами и ладонно-подошвенным гиперкератозом [2]. Встречаются и другие дополнительные при-

знаки — стоматологические аномалии, аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия (АПЖК) и лейкоконихия [3]. Патологию правых отделов сердца с АПЖК в сочетании с курчавостью волос и ладонно-подошвенной кератодермией принято называть синдромом Наксос, поскольку первые пациенты с таким фенотипом были обнаружены на острове Наксос в Эгейском море. Аутосомно-рецессивное наследование синдрома Наксос впервые было выявлено Protonotarios N, et al. (2004) в результате изучения и анализа этого недуга в греческих семьях, проживающих на кикладском острове [4, 5]. Для синдрома Наксос, так же как и для СК, характерны курчавые волосы при рождении и развитие кератодермии на первом году жизни, однако патоморфологические изменения преобладают в правых отделах сердца, приводя к развитию АПЖК [3-6]. Патология СК обусловлена гомозиготными мутациями в хромосоме 6p24 — в гене *DSP*, кодирующем белок десмоплакин; мутации этого гена приводят к синтезу укороченного белка с нарушением его функций [2]. Гомозиготные мутации гена *JUP*, расположенного в хромосоме 17q21, детерминируют синтез дефектного десмосомального белка плакоглобина, что вызывает развитие болезни Наксос с фенотипом АПЖК [3-8].

К настоящему времени выявлены и хорошо изучены другие генетические аномалии, характерные для СК; собрана убедительная доказательная база в пользу этиопатогенетической роли мутаций в трех генах, кодирующих синтез белков десмоглеина-2, десмоплакина и плакофилина-2 [5]. Значимость функций других белков в патогенезе СК, таких как десмоколин-2, плакоглобин, трансмембранный белок-43, риадиноновый рецептор-2, десмин, ламины А/С, стриагин, титин и трансформирующий рост фактор-β3, остается пока неясной [5-7]. В большинстве случаев, к развитию СК приводят гомозиготные мутации или компаунд-гетерозиготные мутации в гене *DSP*. Заболевание впервые было систематизировано L. Carvajal-Huerta в 1998г при обследовании группы пациентов из Эквадора, позже СК был выявлен в странах Средиземноморского бассейна (Турция, Греция, Италия), а также в Индии, Иране, Ливане и единичные случаи в Центральной Европе (Хорватия) [1, 5-22]. У тридцати семи пациентов были идентифицированы гомозиготные или компаунд (от англ. compound — сложный, составной) гетерозиготные мутации в *DSP*. Все мутации были расположены в “горячих точках” — экзонах 23 и 24, за исключением одного случая с компаунд гетерозиготными мутациями в экзонах 9 и 16 [1, 6-17].

Фенотипически СК представляет собой триаду клинических признаков: 1) курчаво-шерстистые волосы, присутствующие уже при рождении; 2) ладонно-подошвенный гиперкератоз, развивающийся в младенчестве (к концу первого года жизни,

когда ребенок начинает самостоятельно ходить); кератодермия характеризуется выраженным утолщением и шелушением кожи на стопах и ладонях; 3) левожелудочковая (ЛЖ) дилатация, бессимптомная в раннем возрасте (в среднем до 35 месяцев) и манифестирующая фенотипом ДКМП с сердечной недостаточностью (СН), развивающейся к окончанию первой декады жизни (8-12 лет). Реже встречаются другие особенности СК — фолликулярный кератоз с поражением кожи лица, живота, локтей, коленей, интермиттирующая папулезная сыпь с зудом и псевдо-псориазическая кератодермия. В большинстве случаев у пациентов с СК кожные изменения предшествуют возникновению ДКМП, которая нередко сопровождается дилатацией обоих желудочков и бивентрикулярной систолической дисфункцией. В среднем, к восьми годам наблюдается снижение глобальной сократительной функции миокарда со значительным уменьшением сердечной фракции выброса (ФВ) вследствие прогрессирующей дилатации желудочков. Клиническая картина развернутой стадии заболевания складывается из симптомов хронической СН (одышка, отеки, увеличение размеров сердца и печени) и различных нарушений сердечного ритма [1, 6-27].

Часто у детей с СК регистрируются бессимптомные аритмии и специфические изменения на ЭКГ: низкий вольтаж QRS комплексов в стандартных отведениях, отрицательные Т-волны в левых прекардиальных отведениях. Терминальная СН или внезапная смерть обычно развиваются к подростковому возрасту. Пациенты с СК имеют более неблагоприятный прогноз (по сравнению с синдромом Наксос) — раннюю тяжелую СН и высокий риск ранней внезапной смерти [26-28]. Основные дифференциальные признаки синдромов Наксос и СК [1-30] представлены в таблице 1.

Мы представляем семейный случай СК, обусловленный двумя мутациями в гене десмоплакина.

Клиническое наблюдение

В кардиологический стационар РНПЦК госпитализирован 11-летний мальчик, рожденный первенцем в неродственном браке от здоровых родителей. Курчавый с рождения, с кератодермией (утолщение и огрубение кожи ладоней и стоп), сформировавшейся на 2-м году жизни, ребенок развивался физически и интеллектуально в соответствии с физиологической возрастной нормой. В возрасте 10 лет неоднократно перенес ОРВИ. На фоне очередной респираторной инфекции у мальчика развилась рецидивирующая лихорадка с кашлем, потерей аппетита и выраженной одышкой. При R-логическом исследовании легких выявлены признаки двухстороннего гидроторакса и кардиомегалия. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) обнаружена дилатация

Таблица 1

Дифференциальные признаки синдрома Наксос и СК

Признак	Наксос синдром	Карвахаль синдром
Кардиальный фенотип	АПЖК	ДКМП
Генетическая причина	Мутации (делеции) в гене плакоглобина (<i>JUP</i>)	Мутации в гене десмоплакина (<i>DSP</i>)
Клиническая манифестация	Синкопе (иногда ВСС) и желудочковые тахикардии дебютируют в подростковом возрасте. СН может развиваться при вовлечении левого желудочка (ЛЖ)	СН развивается в раннем детском возрасте с формированием конечной стадии к подростковому периоду
Специфические ЭКГ признаки	Инверсия з. Т в отведениях V1-V3, эpsilon волна или удлинение интервала QRS в отведениях V1-V3, полная или неполная блокада правой ножки пучка Гиса	Низкий вольтаж QRS комплексов в отведениях I, II, III, aVF, aVL; инверсия з. Т в отведениях V5-V6, нарушения внутрижелудочковой проводимости
Эхокардиография	Умеренная дилатация правого желудочка (ПЖ) с региональной гипокинезией или выраженная дилатация ПЖ с диффузным гипокинезом. Реже присоединяется дилатация левого желудочка	Дилатация левых отделов сердца с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Нередко дилатация обоих желудочков с бивентрикулярной дисфункцией
MPT сердца	Расширение ПЖ с изменением трабекулярности по типу "disarray" и повышенная интенсивность T1- взвешенных изображений, отражающих фиброз субэпикардальных слоев миокарда	Дилатация левого желудочка (нередко в сочетании с расширением ПЖ) с признаками распространенного фиброза миокарда
Гистологическое исследование сердца	Замещение кардиомиоцитов жировой и фиброзной тканью в субэпикардальных слоях миокарда правого желудочка	Обширные зоны замещения миокарда фиброзом (сходство с АПЖК, но без жирового компонента)
Специфические изменения кожи и волос	Для обоих синдромов характерны курчаво-шерстистые волосы при рождении, тогда как гиперкератоз ладоней и ступней появляется в течение первого года жизни, когда младенцы начинают активно ползать или ходить	

обоих желудочков и систолическая дисфункция ЛЖ с фракцией выброса (ФВ) 24% и фракцией укорочения (ФУ) 12%. В последующий год, несмотря на оптимальное медикаментозное лечение, отмечалось значительное и быстрое прогрессирование негативного ремоделирования сердца с развитием биатриальной и бивентрикулярной дилатации с выраженной систолической дисфункцией обоих желудочков. В связи с дерматологическими особенностями кожи стоп и ладоней, наличием курчаво-шерстистых волос и прогрессирующей ДКМП, педиатрами и генетиками, курирующими пациента, был заподозрен диагноз СК и рекомендовано проведение генетического исследования. В результате поиска патогенных мутаций методом NGS в лаборатории молекулярной патологии ООО "Геномед" (г. Москва) были выявлены две гетерозиготные мутации: с.7123G>C (p. Gly2375Arg, NM_004415.2, rs376923069) и с.6986T>C (p. Leu2329Pro, NM_004415.2), расположенные в 24 экзоне гена десмоплакина (*DSP*).

В возрасте 11 лет пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии РНПЦК для купирования тяжелой СН и определения дальнейшей тактики лечения (решение вопроса о необходимости проведения трансплантации сердца).

Локальный статус при внешнем осмотре пациента: гиперстеничное сложение, кожные покровы бледные, акроцианоз; диспноэ в покое с ЧДД 26 в 1 мин; фокальные гиперкератозные бляшки на коже ладоней и подошвенной стороне стоп, преимущественно, над точками давления (рис. 1А, 1Б); гиперлинейность складок кожи на ладонях; губы с признаками эксфолиации и хейлита; незначительное увеличение межзубных промежутков; курчавые волосы

шерстистой структуры (рис. 1С); слизистые оболочки полости рта и ногтевые пластинки без патологии.

Нейро-мышечный статус без особенностей. Когнитивные функции в норме.

При аускультации сердца выявлен ритм галопа с ЧСС 105 уд./мин, при аускультации легких — мелкопузырчатые хрипы и ослабление дыхания в нижнебоковых отделах.

Пальпаторно обнаружены гепатомегалия, эпигастральная пульсация и отечность нижних конечностей до середины голеней.

При РКТ исследовании органов грудной клетки выявлены признаки кардиомегалии (рис. 1Д) с расширением правых и левых камер сердца (рис. 1Д), кардиоторакальный индекс (КТИ) составил 0,69, что соответствует увеличению КТИ 3 степени (норма <0,5).

При суточном мониторингировании ЭКГ выявлена крайне низкая вариабельность сердечного ритма (SDNN 41 мс), свидетельствующая о вегетативной денервации сердца. Средняя ЧСС составила 95 уд./мин, зарегистрирована полиморфная желудочковая эктопия в патологическом количестве — 4063 желудочковые экстрасистолы (ЖЭС), суточный индекс эктопии — 3,2% с пиками максимальной эктопической активности до 170 ЖЭС в час. Желудочковая эктопия представлена в виде 2078 одиночных сокращений, 302 парных, 27 триплетов и 6 устойчивых пароксизмов двунаправленной желудочковой тахикардии с максимальной ЧСС 169 уд./мин (от 5 до 8 комплексов).

ЭКГ пациента с признаками дилатации обоих предсердий, левограммой и систолической перегрузкой дилатированного ЛЖ представлена на рисунке 2.

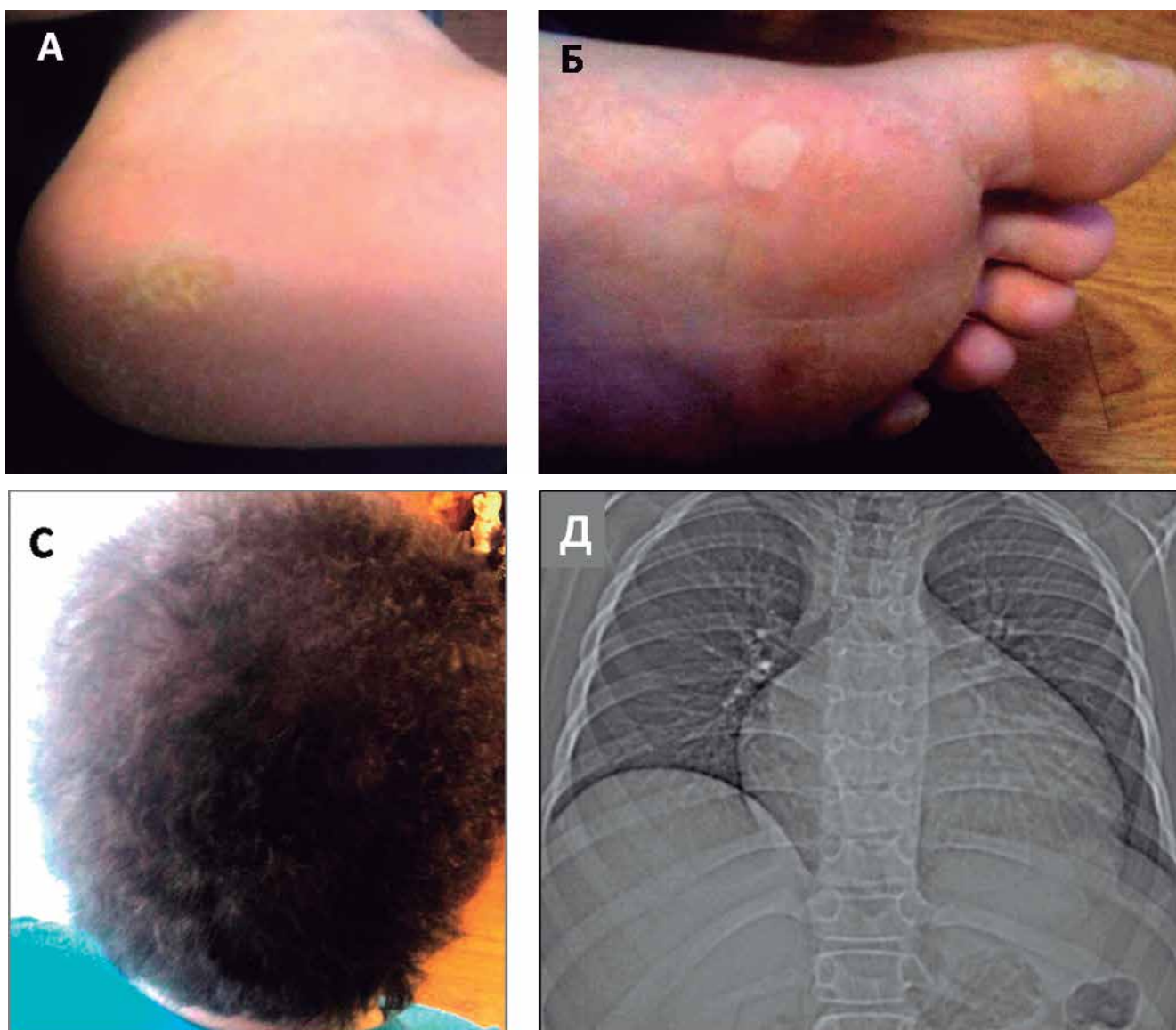


Рис. 1 (А, Б, С, Д). Внешние проявления синдрома Карвахаль у пациента С. (рис. 1А-С) и РКТ грудной клетки с признаками кардиомегалии (кардиоторакальный индекс 0,69; рис. 1Д).

При трансторакальной ЭхоКГ выявлена дилатация всех камер сердца со сферическим типом ремоделирования и выраженной бивентрикулярной систолической дисфункцией: объем левого предсердия 92 мл (индекс объема 68 мл/м²); параметры ЛЖ в В-режиме — КДО 216 мл, КСО 180 мл, ФВ 17%, КДД 67 мм, КСД 61 мм; параметры ПЖ — КДО 92 мл, КСО 72 мл, ФВ 22%, ФИП 18% (норма 35%), индекс Вуда 4.4, TAPSE 9 мм; правое предсердие в 4-камерной позиции 43/58 мм; ДЛА сист. 38 мм рт.ст.

Пациента С. включили в лист ожидания трансплантации сердца (ТС), и в возрасте 11,5 лет ребенку выполнили успешную ортотопическую ТС.

В результате анализа семейной истории болезни пробанда С. было выявлено сходство кожных симптомов и курчавости волос у 4-летней сестры пациента. У родителей ладонно-подошвенного гиперкера-



Рис. 2. ЭКГ пациента С. в возрасте 11 лет.

Примечание: ритм синусовый, синусовая тахикардия с ЧСС 117 уд./мин, ЭОС отклонена влево с ротацией ЛЖ вперед, замедление атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, признаки дилатации обоих предсердий и систолической перегрузки дилатированного ЛЖ).

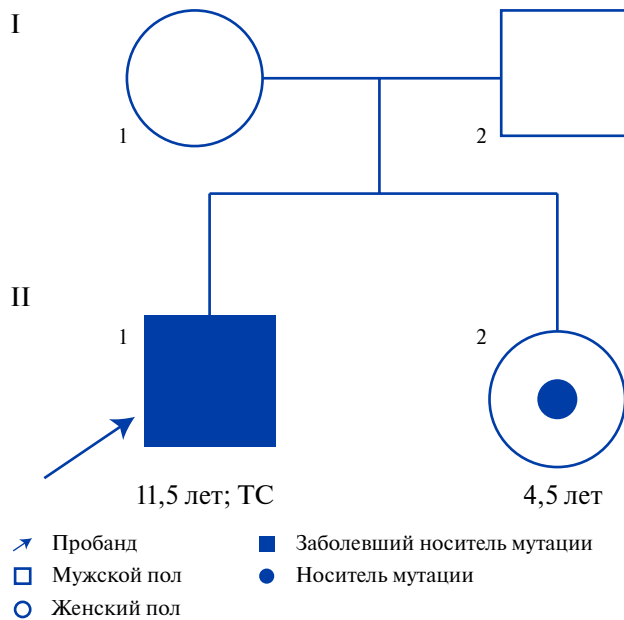


Рис. 3. Генеалогическое древо пробанда С.

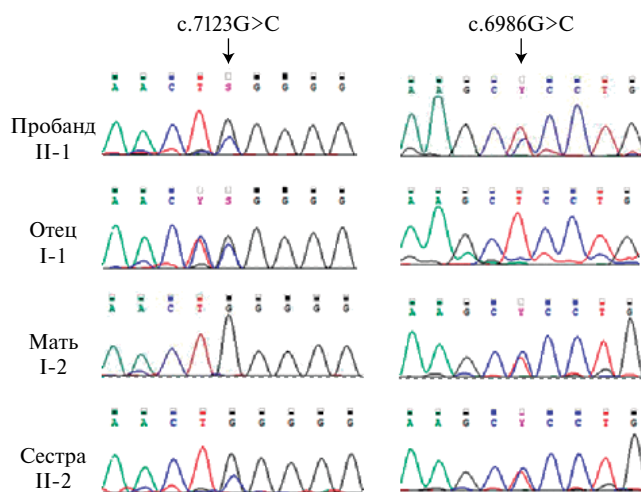


Рис. 4. Фрагменты секвенирования 24 экзона гена десмоплакина.

Примечание: стрелками указаны мутации c.6986T>C, p.Leu2329Pro и c.7123G>C, p.Gly2375Arg).

тоза, курчавости волос и патологии сердца не обнаружили. Наличие в семье двух членов (пробанд и сестра) со сходными фенотипическими проявлениями указывало на наследственный характер заболевания, и в связи с этим был выполнен сегрегационный анализ, включающий анамнестическое, клиническое и генетическое обследование семьи. Исследования были выполнены в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и с письменным информированным согласием родителей несовершеннолетних детей.

При клиническом обследовании (ЭКГ, ЭхоКГ) родителей пробанда С. признаков патологии сердца не было выявлено. Отсутствие фенотипических при-

знаков СК прослежено в родословных обоих родителей до 3 колена. С учетом наличия специфических особенностей внешности младшей сестры пробанда, было проведено тщательное кардиальное обследование и динамическое клиническое наблюдение (в возрасте 4 и 4,5 лет), но к моменту публикации статьи специфических изменений ЭКГ, ХМ и ЭхоКГ, характерных для кардиомиопатии, не было обнаружено. Родословная семьи пробанда С. представлена на рисунке 3.

Для анализа происхождения мутаций (установление цис- или транс-положения) и для уточнения влияния их на фенотип пробанда проведено генотипирование членов семьи. Для молекулярно-генетических исследований геномная ДНК была извлечена из букаральных эпителиоцитов пациента С., его младшей сестры и родителей. Генотипирование родственников и верификация выявленных вариантов у пробанда проведены с помощью секвенирования по методу Сенгера. Согласно полученным данным, пациент С. и его сестра унаследовали обе мутации от родителей: замену c.6986T>C от матери и мутацию c.7123G>C от отца. Фрагменты секвенирования 24 экзона *DSP* представлены на рисунке 4.

Таким образом, было установлено транс-положение выявленных мутаций, что означает повреждение гена *DSP* на обеих хромосомах 6 у пациента С. и его сестры. Сочетание мутаций в виде компаунд-гетерозиготы с высокой вероятностью является причиной заболевания. Результирующие данные сегрегационного анализа семьи пробанда С. представлены в таблице 2.

Мутация c.7123G>C в 24 экзоне гена *DSP*, приводящая к замене аминокислоты в 2375 позиции белка десмоплакина (p.Gly2375Arg, NM_004415.2) впервые выявлена Alcalai R, et al. (2003) в гомозиготной форме у пациента с АПЖК, заболеванием кожи и курчавыми волосами (OMIM 605676) [30]. Частота этой мутации в популяционной базе данных ESP крайне низкая, составляет 0,008%. По совокупности этих сведений, мутацию следует рассматривать как вероятно патогенную.

Гетерозиготная мутация в гене *DSP* c.6986T>C, приводящая к замене аминокислоты в 2329 позиции (p.Leu2329Pro, NM_004415.2), ранее не была зарегистрирована в популяционных базах данных. В результате прогностической оценки значимости мутации p.Leu2329Pro с помощью предиктора REVEL, показатель патогенности этого миссенс варианта составил 0,925, что позволяет рассматривать эту мутацию как вероятно патогенную.

Обе выявленные мутации локализованы в 24 экзоне гена *DSP* в транс-положении. Это означает, что обе копии гена, расположенные на гомологичных хромосомах, повреждены, и в клетках синтезируется десмоплакин с измененным С-доменом белка,

Таблица 2

Результаты сегрегационного анализа семьи пробанда С.

Семья пробанда С.			
Члены семьи	Фенотип	Генотип	
		с.6986T>C	с.7123G>C
II : 1 (пробанд)	ДКМП бивентрикулярный тип (ФВ ЛЖ 17%, ФВ ПЖ 22%) + ладонно-подошвенный гиперкератоз + курчавость волос	+	+
I : 2 (отец)	Структурных и функциональных изменений сердца не выявлено (ФВ ЛЖ 68%)	—	+
I : 1 (мать)	Структурных и функциональных изменений сердца не выявлено (ФВ ЛЖ 64%)	+	—
II : 2 (сестра пробанда)	Ладонно-подошвенный гиперкератоз + курчавость волос; структурных и функциональных изменений в сердце не выявлено (ФВ ЛЖ 78%); ЭКГ, ХМ в норме	+	+
Предиктор патогенности (revel score)		0,925	0,824
Идентификатор в базе данных (dbSNP)		нет	rs376923069

Примечание: + носительство мутации, — отсутствие мутации.

не способным выполнять свои функции в полной мере.

Детальное морфофункциональное описание клинического случая СК, с указанием фенотипа и генотипа согласно международному буквенному коду нозологической классификации MOGE (S) [31], представлено в таблице 3.

Таким образом, СК с характерной клинической триадой (ДКМП, ладонно-подошвенный гиперкератоз и курчаво-шерстистые волосы) и тяжелой СН, диктующей необходимость проведения ТС пациенту С., с высокой вероятностью обусловлен сочетанием двух мутаций с.7123G>C и с.6986T>C в виде компаунд-гетерозиготы. В Республике Беларусь СК выявлен впервые, и согласно проведенному анализу опубликованных к 2018г материалов по этой нозологии (ресурсы PubMed, ScienceDirect, ResearchGate, HGMD) этот уникальный случай, вероятно, является первым в Восточной Европе.

Обсуждение

Ген *DSP* кодирует белок десмоплакин (облигатный компонент десмосом), входящий в состав межклеточных контактов. Десмосомы — это специализированные поверхностные структуры, т.н. межклеточные контакты, способствующие соединению (адгезии) между собой соседних клеток; десмосомы

Таблица 3

Международная классификация генотипа и фенотипа СК в семье С.

Члены семьи	Классификация MOGE"S"
II : 1 2018г	M _{D[biventricular] Carvajal} O _{H+Keratoderma+HairWolly} G _{AR} E _{G-DSP [p. Leu2329Pro] +DSP [p. Gly2375Arg]} S _{IV}
II : 2 2018г	M _O O _{Keratoderma+ HairWolly} G _{AR} E _{G-DSP [p. Leu2329Pro] +DSP [p. Gly2375Arg]} S ₀

“скрепляют” клетки между собой, придавая тканям механическую прочность. Десмоплакин обеспечивает соединение десмосомных белков с промежуточными филаментами клетки в единую сеть [13, 14, 22, 32]. Мутации в гене *DSP*, приводящие к изменениям С-концевой цепи белка, являются причиной нарушения связывания промежуточных филаментов и способствуют структурной и функциональной дезорганизации десмосом. Дефектные десмосомы становятся крайне уязвимыми к механическому напряжению, что приводит к дисфункции и гибели сердечных клеток [32].

Межклеточные взаимодействия чрезвычайно важны для физиологических функций сердца. Электромеханическая активность, структурная и функциональная целостность миокарда обеспечивается десмосомами, адгезионными контактами (adherence junctions) и щелевыми контактами (gap junctions), которые локализируются во вставочных дисках соседних кардиомиоцитов [29, 32]. Дефектные десмосомы, состоящие из укороченного белка десмоплакина, нарушают непрерывную цепь клеточной адгезии, особенно, в условиях повышенного механического напряжения или растяжения, становятся уязвимыми к механическому стрессу, приводя к дисфункции и гибели кардиомиоцитов с прогрессирующим замещением миокарда фиброзной тканью [33-36].

В представленном выше случае СК обе мутации идентифицированы у пациента в 24 экзоне гена *DSP* в транс-положении с локализацией в С-концевом домене. Это означает, что обе копии гена, расположенные на гомологичных хромосомах, повреждены, и в клетках синтезируется десмоплакин с измененным С-доменом, неспособным выполнять свои функции в полном объеме.

Впервые мутация в гене *DSP* была выявлена Armstrong D, et al. (1999) в семье с ладонно-подошвенной кератодермой типа II. Результаты анализа гетерозиготной нонсенс-мутации продемонстрировали решающее значение количества нативного десмоплакина для поддержания целостности эпидермиса [33]. Годом позже в трех семьях (с указанием на свидетельство кровного родства внутри двух из трех семей) из Эквадора была выявлена первая рецессивная мутация в *DSP* гене — с.7901delG; эта

мутация вызывает сдвиг рамки считывания и формирование преждевременного стоп-кодона. У гомозиготных носителей этой мутации СН развивалась в детском возрасте и приводила к ранней смерти. При гистологическом исследовании кожи были выявлены большие межклеточные пространства и скопления десмосом в редких местах адгезии кератиноцитов. Перинуклеарная локализация кератина в этих клетках кожи указывала на разрушение сети промежуточных филаментов. В результате иммуногистохимического анализа миокардиальных биоптатов у пациентов с СК было обнаружено отсутствие в межклеточных дисках десмоплакина и плакоглобина, выполняющих важную роль в механическом связывании десмино-вых промежуточных филаментов [22].

Кроме гомозиготных мутаций при СК, описаны случаи компаунд-гетерозиготного и дигенного носительства мутаций [6–15]. К настоящему времени в базе данных Human Gene Mutation Database (HGMD, www.hgmd.org) в гене *DSP* зарегистрировано 284 мутации. Более 80% из них представлены миссенс- и нонсенс-заменами. “Горячими точками” в гене *DSP* являются 23 и 24 экзоны, кодирующие С-домен десмоплакина. Именно этот домен обеспечивает взаимодействие с промежуточными филаментами, составляющими цитоскелет клетки. Мутации, приводящие к укорочению С-концевого домена (нонсенс-, frameshift-мутации) или изменению его пространственной структуры (миссенс-мутации), оказывают влияние на взаимодействие десмоплакина с керати-

новыми филаментами в эпидермисе и с десмино-выми филаментами в сердечной мышце, нарушая или ослабляя его. В результате изменений цитоскелета, клетки кожи и сердца неспособны противостоять механическому стрессу [13, 14, 29–33].

Неблагоприятный прогноз СК обусловлен ранней пенетрантностью заболевания, высоким риском внезапной сердечной смерти и быстро развивающейся СН вследствие прогрессирующей дилатации камер сердца [27]. СН развивается у детей с СК в раннем детстве, а экстремальная дилатация ЛЖ выявляется у 90% пациентов в начале второго десятилетия жизни. Быстрое прогрессирование СН и необходимость в трансплантации сердца не является чем-то экстраординарным для СК. Так, минимальный возраст пациента, носителя *DSP* мутации R1267X в 23 экзоне, самого младшего зарегистрированного кандидата для пересадки сердца, составил 4 года [34]. В связи с крайне плохим прогнозом этого заболевания, международные эксперты рекомендуют максимально раннее проведение дополнительных методов исследований (ЭКГ, ХМ, ЭхоКГ) для поиска возможной сердечной патологии у детей при первом выявлении специфических изменений — ладонно-подошвенной кератодермии и шерстисто-курчавых волос [27, 28, 34–36].

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998;39:418–21. doi:10.1016/S0190-9622(98)70317-2.
- Nehme N, El Malti R, Roux-Buisson N, et al. Evidence for genetic heterogeneity in Carvajal syndrome. *Cell Tissue Res.* 2012;348(2):261–4. doi:10.1007/s00441-012-1351-6.
- Boule S, Fressart V, Laux D, et al. Expanding the phenotype associated with a desmoplakin dominant mutation: Carvajal/Naxos syndrome associated with leukonychia and oligodontia. *Int. J. Cardiol.* 2012;161:50–2. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.068.
- Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Path.* 2004;13(4):185–94. doi:10.1016/j.carpath.2004.03.609.
- Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Anastakis A, et al. Genotype-phenotype assessment in autosomal recessive arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (Naxos disease) caused by a deletion in plakoglobin. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1477–84.
- Rickelt S, Pieperhoff S. Mutations with pathogenic potential in proteins located in or at the composite junctions of the intercalated disk connecting mammalian cardiomyocytes: a reference thesaurus for arrhythmogenic cardiomyopathies and for Naxos and Carvajal diseases. *Cell Tissue Res.* 2012;348:325–33. doi:10.1007/s00441-012-1365-0.
- Baykan A, Olgar S, Argun M, et al. Different clinical presentations of Naxos disease and Carvajal syndrome: Case series from a single tertiary center and review of the literature. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(5):404–8. doi:10.5152/akd.2014.5413.
- Malcic I, Kniewald H, Jelic A, et al. Carvajal syndrome — rare entity of cardiocutaneous syndrome in a child from the Mediterranean part of Croatia — report on a new mutation of a desmoplakin gene. *Cardiol Young.* 2015;25(S1):86. doi:10.1017/S1047951115000529.
- Mahoney MG, Sadowski S, Brennan D, et al. Compound heterozygous desmoplakin mutations result in a phenotype with a combination of myocardial, skin, hair, and enamel abnormalities. *J Invest Dermatol.* 2010;130:968–78. doi:10.1038/jid.2009.357.
- Yesudian PD, Cabral RM, Ladusans E, et al. Novel compound heterozygous mutations in the desmoplakin gene cause hair shaft abnormalities and culminate in lethal cardiomyopathy. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39:506–8. doi:10.1111/ced.12329.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:2175–87. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.019.
- Smith FJ, Wilson NJ, Moss C, et al. Compound heterozygous mutations in desmoplakin cause skin fragility and woolly hair. *Br J Dermatol.* 2012;166:894–96. doi:10.1111/jdv.14834.
- Nitoui D, Etheridge SL, Kelsell DP. Insights into desmosome biology from inherited human skin disease and cardiocutaneous syndromes. *Cell Commun Adhes.* 2014;21:129–40. doi:10.3109/15419061.2014.908854.
- Patel DM, Green KJ. Desmosomes in the heart: a review of clinical and mechanistic analyses. *Cell Commun Adhes.* 2014;21:109–28. doi:10.3109/15419061.2014.906533.
- Molho-Pessach V, Sheffer S, Siam R, et al. Two novel homozygous desmoplakin mutations in Carvajal syndrome. *Pediatr. Dermatol.* 2015;32:641–46. doi:10.1111/pde.12541.
- Antonov NK, Kingsbery MY, Rohena LO, et al. Early-onset heart failure, alopecia, and cutaneous abnormalities associated with a novel compound heterozygous mutation in desmoplakin. *Pediatr. Dermatol.* 2015;32:102–8. doi:10.1111/pde.12484.
- Madhu KJ, Vijayalakshmi IB, Narsimhan C, et al. Carvajal Syndrome: A Rare Variant of Naxos Disease. *Cardiovasc Ther.* 2016;1:103.
- Mohammadpour Ahranjani B, Moradi P, Nazari S, et al. A Nine-Year-Old Girl With Left Ventricle Non-Compaction and Skin Lesions (Carvajal Syndrome). *Iran J Pediatr.* 2015;25(4):e370. doi:10.5812/ijp.370.
- Barber S, Day P, Judge M, et al. Variant Carvajal syndrome with additional dental anomalies. *Int J Paediatr Dent.* 2012;22(5):390–6. doi:10.1111/j.1365-263X.2012.01230.x.
- Mahoney MG, Sadowski S, Brennan D, et al. Compound heterozygous desmoplakin mutations result in a phenotype with a combination of myocardial, skin, hair, and enamel abnormalities. *J Invest. Dermatol.* 2010;130(4):968–78. doi:10.1038/jid.2009.357.
- Norgett EE, Lucke TW, Bowers B, et al. Early death from cardiomyopathy in a family with autosomal dominant striate palmoplantar keratoderma and woolly hair associated with a novel insertion mutation in desmoplakin. *J Invest Dermatol.* 2006;126(7):1651–4. doi:10.1038/sj.jid.5700291.
- Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet.* 2000;9:2761–6.

23. Drezner JA, Fudge J, Harmon KG, et al. Warning symptoms and family history in children and young adults with sudden cardiac arrest. *J Am Board Fam Med.* 2012;25(4):408-15. doi:10.3122/jabfm.2012.04.110225.
24. Williams T, Machann W, Kuhler L, et al. Novel desmoplakin mutation: juvenile biventricular cardiomyopathy with left ventricular non-compaction and acantholytic palmoplantar keratoderma. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(12):1087-93. doi:10.1007/s00392-011-0345-9.
25. Stollberger C, Blazek G, Gessner M, et al. Age-dependency of cardiac and neuromuscular findings in adults with left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Am J Cardiol.* 2015;115(9):1287-92. doi:10.1016/j.amjcard.2015.02.014.
26. Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PE, et al. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(21):2302-10. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.552.
27. Malčić I, Buljević B. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, Naxos island disease and Carvajal syndrome. *Central European Journal of Paediatrics.* 2017;13(2):93-106. doi:10.5457/p2005-114.177.
28. Baykan A, Olgar Ş, Argun M, et al. Different clinical presentations of Naxos disease and Carvajal syndrome: Case series from a single tertiary center and review of the literature. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(5):404-8. doi:10.5152/akd.2014.5413.
29. Rasmussen TB, Hansen J, Nissen PH, et al. Protein expression studies of desmoplakin mutations in cardiomyopathy patients reveal different molecular disease mechanisms. *Clin Genet.* 2013;84(1):20-30. doi:10.1111/cge.12056.
30. Alcalai R, Metzger S, Rosenheck S, et al. A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and woolly hair. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;42:319-27. doi:10.1016/S0735-1097(03)00628-4.
31. Arbustini E, Narula N, Dec WG, et al. The MOGE(S) Classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(22):2046-72. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1644.
32. Herbert Pratt C, Potter CS, Fairfield H, et al. DSP rul: a spontaneous mouse mutation in desmoplakin as a model of Carvajal-Huerta syndrome. *Exp Mol Pathol.* 2015;98(2):164-72. doi:10.1016/j.yexmp.2015.01.015.
33. Armstrong DK, McKenna KE, Purkis PE, et al. Haploinsufficiency of desmoplakin causes a striate subtype of palmoplantar keratoderma. *Hum. Molec. Genet.* 1999;8:143-48.
34. Uzumcu A, Norgett EE, Dindar A, et al. Loss of desmoplakin isoform I causes early onset cardiomyopathy and heart failure in a Naxos-like syndrome. *J Med. Genet.* 2006;43(2):e5. doi:10.1136/jmg.2005.032904.
35. Pigors M, Schwieger-Briel A, Cosgarea R, et al. Desmoplakin mutations with palmoplantar keratoderma, woolly hair and cardiomyopathy. *Acta Derm. Venereol.* 2015;95:337-40. doi:10.2340/00015555-1974.
36. Kang H, Weiss TM, Bang I, et al. Structure of the Intermediate Filament-Binding Region of Desmoplakin. *PLoS ONE* 2016;11:e0147641. doi:10.1371/journal.pone.0147641.



5th European Congress on eCardiology and eHealth



eCardiology
eHealth

29–30 October, 2018
Moscow, Russia

Abstract book

001 MHEALTH ADOPTION FACTORS FOR PATIENTS IN THE DEVELOPING WORLD. AN INSTRUMENT DEVELOPMENT

Addotey-Delove M. N. A.^{1,2}, Scott R. E.^{1,3}, Mars M.¹

¹TeleHealth Department, University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa

²Pentecost University College, Accra, Ghana

³NT Consulting — Global e-Health Inc., Calgary, Alberta, Canada; University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

michael_delove@yahoo.com, mars@ukzn.ac.za, ntc.ehealthconsulting@gmail.com

There are many instruments for measuring patient's adoptability of mHealth in the developed world, but none of these instruments provide a comprehensive scale for measuring critical issues affecting patient's adoption of mHealth in the developing world. The aims of this paper is to construct a reliable and valid assessment instrument for measuring patients' adoption of mHealth adoption in the developing world.

A Patients mHealth Technology Adoption Scale (PmTAS) was developed with data from 585 mothers who had previously been on Mobile Technology for Community Health (MoTeCH) system deployed in the Ewutu Senya east and west districts of the Central region of Ghana. A simplified cluster sampling technique was used to randomly select mothers who had used MoTeCH from 9 clusters of 64 mothers each, between June-October, 2017. The instrument is made up of 39 items, grouped under 8 constructs namely: system usefulness; available infrastructure; collaboration and funding; user characteristics, cost and ownership, stewardship; intention to adopt; training, language and literacy. The results of the study presents a reliable and valid scale based on strong evidence for future patients adoption research.

002 ON THE EVALUATION OF THE COURSE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM'S DISEASES USING NEURAL NETWORKS

Adilova F.¹, Ikramov A.¹, Trigulova R.²

¹Institute of Mathematics named after Romanovsky Academy of Sciences Tashkent, Uzbekistan

²Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Cardiology, Uzbekistan Public Health Ministry
raisa_trigulova@mail.ru

Aims. To apply nonlinear classification systems, namely neural networks, on evaluation of the course of cardiac ischemia and to extract the most valuable features using FRiS.

Materials and methods. We used results of clinical observation of 297 patients as material to the observation. All data have been classified on chosen criteria with calculation of integral features. We used only data of patients who have been diagnosed at least twice during 3 years of observation held. The main features that were used in model construction are the length of QRS interval, the level of AST, ALT, age, sex, Duke's index, PTP, left ventricular ejection fraction, weight, the level of uric acid, diagnostic coefficient. According to followed observations all patients were divided on to groups: with favorable and non-favorable outcomes. Primarily we used software NeuroSolutions 7 to train models on 80% of data randomly selected from the dataset. The software made by Alisher Ikramov used Zagoruyko method to extract the most valuable features representing the data. Zagoruyko method uses optimization methods to get coefficients of 'valuability' of each of the feature in the subspace. It uses FRiS-function to solve the problem. Next, a subset of the training dataset is chosen to represent nearest neighbors properly (to maximize similarity function).

Results and discussion. The lack of the number of patients with unfavorable outcome (death) resulted in unstable model with statistically biased characteristics. As it was mentioned above the dataset was randomly divided on two sets (train and test) with 80% in train set and 20% in test set. Software NeuroSolutions 7 built a neural network that was trained on train set. Next we performed a testing phase on test set. We obtained following results: false positive errors

of 14%; 12% — false negative errors. The most representative entries were selected by Zagoruyko method (n=195) on train set. Then we applied testing on test set by the nearest neighbor algorithm (as nearest to one of the representatives) and found 14% of false positive errors; 10% of false negative errors. The diagnostic coefficient demonstrated false positive error of 40% (36/89); and false negative error of 60% (125/208). The new diagnostic coefficient constructed on the features obtained from Zagoruyko method gave false positive errors of 34% (30/89) and false negative errors of 16% (33/208). Overall inaccuracy is 21% (63/297).

Conclusion. Nonlinear methods of classification demonstrate a way lower level of errors in comparison with linear methods. Thus, the following investigation would be aimed to construct nonlinear diagnostic coefficient to reflect the results of the experiment held. Constructed neural networks are more effective and could be retrained to show better performance after longer observation of the patients. And also can be used to construct models to estimate life expectancy. Following step is to use deep neural networks to solve this problem.

003 SNOMED CT-BASED STRUCTURING OF CLINICAL TEXTS IN CARDIOLOGY

Akhmedov D. D., Trigulova T. Kh., Bazarov R. K., Mashkhurova Z. T., Kurbanov R. D.

Republican specialized scientific-practical medical center of Cardiology, Uzbekistan Public Health Ministry
raisa_trigulova@mail.ru

A lot of research papers are known to address problems of health information encoding. As SNOMED CT or SNOMED Clinical Terms is considered to be the most comprehensive, multilingual clinical healthcare terminology in the world, many clinical practice concepts from various medical fields are either presented inadequately or missed. Of note, the "blanks" in SNOMED CT result from ambiguity of the target concepts. Practically, one of four terms modeled in SNOMED CT fails to illustrate the whole meaning of a compound term.

Taken as a whole, SNOMED CT for sure is the terminology of choice to encode diagnoses, clinical conditions, laboratory reports, etc. Currently, for the totality of advantages, SNOMED CT is the best possible tool for clinical text structuring.

Indeed, the standard medical histories analyzed, presentation can be seen made up of short complete sentences without excessive speech patterns. Medical text semantics is peculiar due to the fact that, in contrast to usual words, medical terms stand for very special concepts. Put it differently, medical text is formal to be as much as succinct, but for physicians only.

For example, there is no explicit concept for a "constricting pain in the left precordium", an expression popular with cardiologists. However, using the compositional syntax it can be represented as the postcoordinated one as follows:

22253000 |pain| : {363698007 |localization| = (46707002 |precordium| : 272741003 |laterality| = 7771000 |left|), 272144002 |sense quality| = 410719006 |constricting|}.

Respective SNOMED CT compositional grammar parser is used to check up if a postcoordinated expression is recognized. The postcoordinated expression above is recognized correctly.

Inquiring into practical implementation of SNOMED CT at the Republican specialized scientific-practical medical center of Cardiology, Uzbekistan Public Health Ministry, demonstrated its high efficiency in health information encoding. Still, the large-scale implementation of SNOMED CT in Uzbekistan remains at the level of true believers' ambitions. Both internal and external factors, absence of SNOMED CT localization in Russian or in Uzbek, in particular, make the contribution.

Summing up, SNOMED CT localization in Uzbekistan is an extremely inviting experience. Although it is a complex methodological challenge requiring interoperation of many professionals, it should be met in coming years, as SNOMED CT is a quintessential means to overcome incompatibility of healthcare information system at the semantics level and increase their interoperability.

004 THE USING A LONG-TERM ELECTROCARDIOGRAPHIC TELEMONITORING IN A YOUNG ATHLETE WITH VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

Alekseeva D. Yu.¹, Popov S. V.¹, Zemskov I. A.¹, Grigoryev V. V.¹, Vasichkina E. S.²

¹St. Petersburg Center of Sports Medicine, Saint Petersburg, Russia

²Federal National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia
nik135@inbox.ru

Athletes with cardiovascular pathology are 2.8 times more at risk of sudden cardiac death (SCD) than non-athletes. One of the most frequent mechanism for the development of SCD is ventricular arrhythmias (VAs). Despite VAs in athlete generally occur in the setting of different cardiovascular pathology, asymptomatic arrhythmia not associated with structural pathology of the heart is an often finding in young athletes.

We report a case of a young athlete with a long history of VAs, and the possibility of using a long-term ECG telemonitoring (TM).

The aim of this study was to analyze using ECG TM in a young athlete with VAs during the screening program for competitive sports.

A 16-year-old male athlete engaged in handball for 6 years. He has been medical examination including ECG, echocardiogram, Holter ECG monitoring two times every year. It is known the first time asymptomatic VAs was registered in 2014 in the number of 100 premature ventricular contractions (PVCs) per day, PVCs were monomorphic. He denied presyncope, syncope, chest pain, palpitations, a family history of sudden cardiac or unexplained death. Echocardiographic results were normal. PVCs were totally absent during exercise test. Since 2014, the number of VAs has not changed significantly. Echocardiographic and exercise test results have not changed. The athlete was allowed to continue participation in professional sport. From 2017 to 2018 years the number of PVCs ranged from 1245 to 5240 per day. There were also detected single PVCs of other morphology, monomorphic ventricular couplets and nonsustained ventricular tachycardia (3 beats) with rate of 103 beats/min. Echocardiographic and exercise test results have not changed. The athlete was allowed to continue participation in the training programs under the control of the ECG TM. TM showed a mean number of asymptomatic PVCs of 9.875 per day. The number of PVCs ranged from 0 to 79 per day (during 8 days). PVCs were single and monomorphic. The risk of SCD in the athlete was low. The athlete was allowed to continue participation in professional sport.

Conclusions. This clinical report illustrates that the unstable number of VAs can not be the main criterion in the decision to admit to sport. The ECG TM allows to evaluate the number of the VAs and the risk of SCD and take decision in participation in sport. It enables a patient to get specialized medical advice 24 hours a day independent of his location.

005 THE POSSIBILITIES OF USING TELEMEDICINE IN THE SYSTEM OF THREE LEVELS OF HEALTH CARE IN RUSSIA

Apolikhin O. I.¹, Lebedev G. S.¹, Shaderkin I. A.^{1,2}

¹N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Federal State Budgetary Institution Central Research Institute of Health Organization and Informatization, Moscow, Russia
info@uroweb.ru

Introduction. In the Russian Federation, over the long period of development and becoming of health care, a three-level system of health care was created. This structure was created primarily because of the geographical features of Russia — the large size of the country, northern territories, many small settlements.

The first level includes district physician and family doctors, general practitioners, paramedics from medical and obstetric point. etc. This level provides primary care to patients, preventive care and routing patients to medicals specialists (cardiologist, urologist, proctologist, etc.). This level is as close as possible to the population residing on the territory.

The second level unites inter-district (intermunicipal) centers, where are medicals specialists. These centers are created depending on the characteristics of the local territory: population density, remoteness from the centers, etc. These centers have specialized diagnostic equipment, medicals specialists work, outpatient and inpatient care is provided. Interterritorial specialized centers are created to collect medical resources for their more rational use.

The third level is the level of high-tech medical care. These centers are established in large cities of the regions of the Russian Federation. They provide assistance, which requires large financial costs.

The development of modern information technologies and telemedicine allows us to effectively combine all levels and organize telemedicine between them. The development of technologies aimed at the prevention of diseases is extremely important in the healthcare system. Information technology in this can also help.

Purpose. The purpose of our work was the use of modern information technologies, including telemedicine technologies, in the organization of three-level health care for patients with urological diseases, and an assessment of the possibilities of using this technology in other medical specialties.

Methods. On the territory of the Voronezh Region (2.270.000 people live), from 2010 to 2015, a program “Urology” was implemented. The program was supported at the Government of the Voronezh region and personally by the governor of the region. The specialists of all levels of health care from district doctors and urologists to specialists of the Institute of Urology took part in the implementation of the program. Specialists of the Research Institute of Urology provided methodological assistance, took part in training specialists of all levels, provided consultative and high-tech health care. Telemedicine technologies were used at all levels.

Results. The program had special funding. During the program implementation period, 7 inter-district (intermunicipal) urological centers were established, necessary equipment was purchased, general practitioners, urologists were trained, a survey of 307,542 male population aged 45 years (be used IPSS — the International Prostate Symptom Score), a survey of men with deviations from the norm. Needy patients received the necessary health care, including high-tech medical care based on the Institute of Urology (Moscow). To attract patients' to the program, the mass media (newspapers, TV, radio, the Internet) were involved, so-called “Schools of Health” were held.

During the implementation of the Urology program, telemedicine and information technologies were used at all three levels of health care.

For the organization and monitoring of the implementation, regular (once a week) were conducted video telemedicine consultations between specialists of the Urology Research Institute and specialists on the Voronezh Region.

The team of the Research Institute of Urology created distance educational programs for primary care physicians and urologists. 40 general practitioners and 120 urologists have successfully completed distance education.

During the Health Schools, patients and simply healthy people gathered in the conference hall and the doctors of the Voronezh Region were giving lectures on prostate gland diseases. Doctors from the Urology Institute were connected via video telemedicine channels to this school, and also from Moscow they read lectures to patients, answered their questions. Simultaneously, such schools were held online — patients watched the online broadcast of the house on the computer, and doctors from Voronezh and Moscow lectured and answered the patients' questions in the chat.

Some patients (about 10%) filled in the IPSS questionnaire on a special website. If the IPSS values exceeded 7 units, the system automatically suggested that users visit the urologist at the clinic for examination. To do this, the site offered a list of nearby hospitals,

where the urologist is taking a reception, as well as a convenient time to write to the urologist.

If the patient did not decide to visit the urologist at the hospital, the patient could ask the urologist on the site and discuss the IPSS results with him remotely. This allowed the user to make a positive decision about a full-time visit to the urologist. In total, about 2000 such telemedicine consultations were conducted.

The general practitioners and urologists had the opportunity to conduct a telemedicine consultation between themselves or send an electronic medical history to doctors from the Urology Research Institute. A total of 543 such consultations were held.

Some patients were given a special urinary analyzer, which can do a general urine test at home and transfer the results to a smartphone and then go to the doctor's. The doctor could see the results of the tests online and make a decision, advise the patient, adjust the treatment. These were patients who needed to monitor general urinalysis, for example, after surgery or with conservative treatment of urolithiasis. There were 109 cases of using this analyzer.

As a result of the program, the dispensary group of patients with BPH (benign prostatic hyperplasia, prostate adenoma) increased more than 3 times (from 9,659 to 30,054 patients). Changed the structure of the incidence of BPH — increased 1 and 2 stages (in 2009: 1 st. — 51.18%, 2 st. — 38.34%, 3 st. — 10.48%, in 2013: 1 st. — 68.05, 2 st. — 29.22%, 3 st. — 2.73%). The amount of acute urinary retention on the background of BPH decreased by 82%. The frequency of complications of surgical treatment of patients with BPH decreased from 13.2% to 5.6%. By reducing the number of stages of the disease and complications, the cost of treating one patient decreased by 20%.

Similar positive changes were noted in prostate cancer.

After receiving positive results of the Urology program, cardiologists from the Voronezh region used a similar approach for screening and monitoring patients with arterial hypertension.

Conclusions. Telemedicine technologies can be used in organizing and conducting screening. And also for preventive measures in order to increase people's attention to their health.

Distance learning allows you to quickly and effectively conduct training a large number of doctors on the job and at a minimum financial cost.

Telemedicine consultations the availability of medical care for patients, improve the continuity of medical care and the logistics of patients in a three-tier health care system in the Russian Federation.

006 TOWARDS AUTOMATED TAVI DEVICE SIZE SELECTION USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE

Astudillo P.^{1,2}, Mortier P.¹, De Beule M.¹, Bosmans J.³, De Backer O.⁴, De Jaegere P.⁵, Dambre J.²

¹FEops, Belgium

²Department of Electronics and information systems, UGent, Belgium

³University Hospital Antwerp (UZA), Antwerp, Belgium

⁴Department of Cardiology, Rigshospitalet University Hospital, Copenhagen, Denmark

⁵Department of Cardiology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

patricio@feops.com

Introduction. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has become the preferred treatment for patients with aortic stenosis at high risk for surgical valve replacement and more recently, also an alternative for surgical treatment of intermediate risk patients. Multi-detector computed tomography (MDCT) is the gold standard imaging modality used during pre-operative planning of TAVI. Based on the dimensions of the aortic annulus (AA), amount of calcium, and other measurements, a prosthesis size is selected. Correct sizing is of paramount importance for optimal procedural outcome but depends on image quality and operator experience. Given that the amount of TAVI procedures is increasing rapidly each year, an automated method that can detect the AA size directly from MDCT images within acceptable accuracy could reduce operator variability and speed-up pre-operative planning.

Purpose. In this work, we present and validate a method that can quantify the AA perimeter automatically using deep learning.

Methods. The MDCT images of a cohort of 455 patients from multiple centers was used during this study. All images were used during the pre-operative phase of a TAVI procedure. During this phase, an expert (observer 1) used the AA plane (AAP) to annotate the AA, from which the perimeter was derived to identify the appropriate prosthesis size. A second expert (observer 2) blindly re-annotated the AA from the AAP of 100 patients. These 100 patients were also used to evaluate the proposed method. The data of observer 1 is considered the ground truth and the data of observer 2 is used to evaluate inter-operator variability.

The AAP and the ground truth AA annotations were used to create the training dataset. The Hounsfield units of the AAPs were used together with binary masks, which were created from the AA annotations (Figure 1).

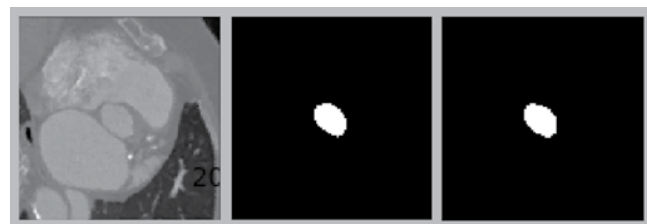


Figure 1: Examples of the data used during training and prediction: the AAP (left) and the associated binary mask (middle) and the predicted sample (right).

Three models were trained with a convolutional neural network (CNN) architecture based on U-Net. During training, the images of 355 patients were used. The three models predicted the remaining 100 patients and during the post-processing step, the perimeter of the predicted area was extracted from the predictions. As a final step, the perimeter was used to determine the correct TAVI size.

Results. The perimeters of all 100 patients were detected. The difference between observer 1 and the predicted measurements was 0.01 [-0.81 — 1.08] (mm) ($p = 0.7$). The difference between observer 1 and observer 2 was 0.20 [-0.50 — 0.94] (mm) ($p = 0.3$). There were 89 patients with equal Medtronic Evolut sizes between the observer 1 and the predictions. From the 11 other patients, the predictions of 3 patients were in agreement with observer 2 whereas the predictions of 8 patients differed by 1 size (4 over- and 4 undersized). Total detection time per patient from AAP to Medtronic Evolute size was 1.1 [0.9 — 1.4] (sec).

Conclusion. The proposed method detects the aortic annular perimeter in seconds, while the inter-operator study confirmed that our method is within acceptable accuracy. This clearly shows the potential of using artificial intelligence (deep learning) for pre-operative planning of cardiovascular intervention.

007 CRITICAL SUCCESS FACTORS FOR IMPLEMENTATION OF TELEMONITORING AND EVALUATION OF A HOME-MONITORING PROGRAM FROM CLINICAL PRACTICE

Blok S.¹, Winter M.M.^{1,2}, Hendriksma W.¹, de Haan R.¹, Schuurin M.J.², Dohmen D.A.J.³, Tulevski I.I.¹, Somsen G.A.¹

¹Cardiology Centers of the Netherlands, Amsterdam, The Netherlands

²Department of Cardiology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

³Department of Cardiology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
s.blok@cardiologiecentra.nl

Background. Telemonitoring can improve survival and quality of life and reduce hospitalization rate and healthcare costs. Unfortunately, many telemonitoring initiatives remain in the pilot phase. Only few programs are successfully adopted in daily routine and can serve as a source for success factors.

Purpose. To reduce the failure rate of telemonitoring, we identified critical success factors using data from literature and from the implementation of a new home-monitoring program: HartWacht.

Methods. The study consists of 3 phases. First, a literature review was performed to identify critical success factors for telemonitoring programs. Success was defined as achieving routine delivery of the telemonitoring program and improving access to healthcare without increasing total healthcare costs or decreasing patients' quality of life. Second, these data were used for the design and implementation of HartWacht. Third, HartWacht was evaluated according to the previously defined factors for success.

Results. The literature review revealed five success factors; 1) inclusion of an appropriate patient group, 2) certified, user friendly medical devices integrated in an electronic health record (EHR), 3) reimbursement, 4) a dedicated team of professionals to review telemonitoring data, 5) adequate feedback to patients.

These factors are used in the design and implementation of HartWacht. 1) Patients are included for therapy-resistant hypertension, atrial fibrillation and chronic heart failure. 2) Devices are certified and validated and connected with a smartphone/tablet application, which is integrated with the EHR. 3) An agreement was made with insurance companies, including a bundled payment per patient for all service related to the condition, instead of pay-per-visit to the clinic. 4) Home measurements are interpreted by a dedicated team with permanent supervision of a cardiologist with a 24/7 availability. The team is supported by algorithms that distinguish measurements between 'normal' and 'abnormal'. 5) If the measurements are abnormal the team can instantly contact the patient for instructions according to the HartWacht protocol.

Evaluation of HartWacht data (from August 2016 to August 2018) shows a successful adoption of the program in routine practice. In the first two years of HartWacht 830 patients were included, resulting in over 60.000 home measurements. Preliminary data show a decrease in total healthcare costs and increase in patients' quality of life.

Conclusion. Analysis of literature provides success factors for the implementation of telemonitoring. Using these factors for the design of a new concept (HartWacht) results in a successful telemonitoring program, which is incorporated in existing healthcare infrastructure, characterized by a high number of included patients, validated hardware and software and integration in an EHR. These factors can be used for future initiatives and will lead to a more effective implementation of telemonitoring.

008 INTELLIGENT DECISION SUPPORT SYSTEMS IN CARDIOLOGY

Borde A. S.

LLC "Medicom", Department "Biomedical Technical Systems"
BMSTU, Moscow, Russia
115@medicom77.ru

Introduction. Modern computer technologies provide unique opportunities for analyzing a large amount of digital data (data science, data mining). One of the perspective areas of data analysis technologies application is the ECG signal decoding. Improving the accuracy of the diagnosis, reducing the time for ECG signal processing through the different algorithms and automation and clinical decision support are a far from complete list of improvements that data science can bring to cardiology.

For data mining in ECG signals, two most urgent problems can be identified: the first is the automatic classification of certain disorders of a heart work and the second is aimed at the development of intelligent decision support systems (IDSS).

Major issues in ECG classification are: lack of standardization of ECG features, variability of the ECG patterns due to personality trait, absence of optimal classification rules for ECG classification.

The task of IDSS development is a continuation of the classification task, and when the second is performed with an acceptable level of accuracy, it is nothing more than the formation of an automatic medical conclusion with the diagnosis.

According to the results of the literature review of ECG classification algorithms from 2017 in the google scholar system were found

14,900 publications. Such a huge amount of publications is explained by the fact that the authors used both different ECG databases, as well as various approaches to feature extraction and further classification (classical machine learning algorithm, neural networks). For that matter, a comparison of the results obtained by different scientific groups is complicated. In turn, 15,400 publications were found in the field of IDSS development for cardiological tasks, which also differ in approaches to the formation of decision algorithms.

Goal. In connection with the lack of the possibility of a correct comparison of the ECG classification results presented in the literature, it was decided to make our own study to determine the most effective classifier. The purpose of this paper is to compare the results of various classification algorithms with the further definition of the most effective classifier in terms of maximizing sensitivity and specificity and minimizing computer time.

Methods. We considered two approaches to the formation of a classifier: with the preprocessing of the ECG signal and without preprocessing. The approach without preprocessing assumes the use of artificial neural networks (convolutional (CNN), recurrent (RNN), long short-term memory (LSTM)) with ECG signal points as an input.

The preprocessing approach is divided into two stages. The first stage is the model-building on the basis of the selected ECG features through various machine learning algorithms and their combinations (SVM, K-nn, Decision tree). The second stage is the system training based on the model built.

For the study were used the MIT-BIH and AHA ECG databases recommended by GOST R IEC 60601-2-47-2015.

Results. At the moment, we estimate the accuracy of classification of disorders of a heart work using various algorithms.

Conclusion. Based on the study results, it is planned to determine the most informative ECG signal features and on their basis to select the optimal classifier. Such an approach will allow to increase the accuracy of detecting disorders of a heart work and to shorten the time spent for processing (ideally, it should be spent only to form a medical conclusion). The next stage will be the IDSS development, which makes it possible to partially automate the process of forming a medical conclusion.

009 D2D: DOCTOR TO DOCTOR, PLATFORM FOR REMOTE ECG/EKG INTERPRETATION BETWEEN GENERAL PRACTITIONERS AND CARDIOLOGISTS

Riadh Ch., Addad F.

Business intelligence center, Tunisia
riadh@bcenter.co

Background/ Introduction. Cardiovascular disease is the leading cause of early disability and premature death worldwide and its incidence increases with age. The management of patients with cardiovascular disease is a frequent activity and shared between primary care physicians (GPs) and specialist doctors (cardiologists). The electrocardiograph (ECG) is the most used diagnostic tool in Diagnosis.

On the other hand, the use of this tool by general practitioners remains very limited. The difficulty of interpreting ecg/ekg is one of the reasons most often mentioned.

Remote transmission has an important place in the habits of general practitioners. It is used until now via unsecured networks such as fax and social networks (Viber, What's app, Facebook, e-mails ...).

D2D is a secure, easy-to-use platform that provides remote diagnostic assistance (interpretation of the ECG) dedicated to healthcare professionals using ICTs. (Information and communications technology) **Purpose.** The goal is to optimize the management of patients with cardiovascular disease by facilitating the access of the consulting doctors to a network of cardiologists and emergency physicians. Hence the improvement of the immediate decision and the facilitation of the referral of patients to the appropriate institutions.

Methods. The tool is realized in the form of a dynamic responsive WEB application. It consists of a set of dynamic pages to meet all supports and will be used on computer, tablet or smart phones:

1 — Front-end models.

2 — Back office which is a management area for administrators.

We integrate gradually other modules for more features:

- Artificial intelligence that will serve as a diagnostic aid for generalists and young cardiologists.

- Videoconferencing module to allow users to talk to each other via their camera, microphone to better meet. Also it will allow experts to discuss around a clinical case that poses diagnostic problem (in-App Staff).

Results. The emerging market on which D2D is positioned can be defined by:

- A need of health prescribers, assistance for the interpretation of the ECG.

- A need for correspondents (Medical specialists) to reduce the number of useless consultations, embarrassing congestion in public hospitals and promote the R & D axis (research and development) through the data collected via this platform.

- A need for efficiency and effectiveness of the actors intervening to optimize the care of patients.

The Added values of the proposed innovation are:

- Bring innovative solutions to the Millennium Development Goals.

- Sustainable health through the use of digital.
- The dematerialization and the diversification of the supports (Reading of the ECG).

- Pushing the health professional to become an active follower (Training).

- Better quality and optimization of the care path.
- Reduced overall cost of care (especially the Silver Economy).
- Data collection and analysis (Prevention, Prediction, Research).

- Political, economic, social and environmental impacts.

Data security is also our concern but Patient data will be confidential, encrypted with secure exchange protocols. (Also we will try to have the consent of the patient who is tacit in the medical practice). Finally, the database will be put in a server to the standard of the high authority of health.

Conclusion. D2D vision is to offer access, equity, quality, cost effectiveness health care services with benefits for rural and underserved communities in developing countries which suffer from lack of access to health care.

010 REMOTE MONITORING IN CARDIAC SURGERY

Damrina E., Irinarkhov M., Tarasov D., Kadykova A., Bulatova G.
Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia
damrina_elena@bk.ru

Introduction. Survivability, mortality, complications structure and quality of life are the main factors in evaluating cardiac surgeries. These data allow improving the quality of medical service and providing an individual approach to each patient.

Purpose. Development, organization, and implementation of a program that makes it possible to automatically receive the patient's data with digital surveys.

Methods. The analysis of the current standardized surveys; the development of in-house surveys; the development of a module of the hospital information system for filling and processing data; forming the team to be in charge: a doctor and/or a call-center operator — a patient — the 'Survey' data module. The doctor asks to fill out the survey before the hospital admission and after discharging the patient. The surveys and the planned schedule of filling them are attached to the patient's chart. The data system sends automatic notifications to the patient's email. The patient clicks on the link in the email and completes the survey on a personal computer or a mobile device. The system automatically saves all the replies in the database. Each survey has an 'alarming reply' function in accordance with the main condition. If the survey involves calculation of certain parameters, then the degree of the 'alarm' is calculated on the basis of the reference data. If there are no 'alarming replies', then the patient receives a letter with the evaluation of their health condition. If the system finds 'alarming

replies', it automatically notifies the person in charge, after which the survey is analyzed manually. If it is necessary, the doctor might personally contact the patient and/or their relatives to plan further actions.

Results. On 01.03.2018, the Hospital Data Analytics department was organized as a part of the medical institution. The module of 'remote monitoring' has been created in the hospital information system. SF-36 and other clinic-based forms are used for surveying adult patients after the cardiac surgery, children under 18 (the surveys are completed by parents), and the patients who had gone through a carotid artery surgery. The system of remote monitoring has included all patients admitted to the Cardiovascular Surgery Clinic after their voluntary consent. Also, the program included the patients who had surgeries from 2009 to 2018. The program involves 2356 patients, of whom 1878 are active respondents (the feedback rate is 79,7%). 364 surveys with 'alarming replies' have been analyzed. Individual measures have been taken to improve the health condition of each patient in this group. The indicators of long-term mortality for 2018 are the following: 3-month mortality — 1 patient (a child had pneumonia), 6-month mortality — 2 patients (myocardial infarction, the progression of heart failure).

Conclusion. The information obtained by the remote monitoring program allows increasing the quality of medical care for the patients after cardiac surgery.



011 OPPORTUNITIES OF INCREASING MEDICAL LITERACY OF THE RUSSIAN FEDERATION POPULATION THROUGH THE INSTAGRAM SOCIAL NETWORK

Demkina A. E.¹, Bezikova M. U.², Ryabinina M. N.¹, Tabina A. E.¹, Ivannikova E. V.¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

medical information portal@doc_4_you

²medical information portal@vrachi.insta

ademkina@bk.ru

Instagram is one of the largest social networks in the world. According to a number of researchers, the audience of this service in Russia consists of more than 40 million people. By using modern technologies and huge impact of social networks on various aspects of people's lives in general, Instagram represents a new platform with an opportunity for medical personnel to communicate among themselves, as well as to cooperate with patients.

The object of the research is to demonstrate the possibilities of the Instagram social network in the field of improving medical literacy of the population of the Russian Federation.

Materials and methods. the analysis is based on the 2017 results of two medical blogs in Instagram — @vrachi.insta and @doc_4_you — with the total number of subscribers of 155 thousand people.

Results of the study. According to the research, most of subscribers of @vrachi.insta and @doc_4_you is located in Moscow and St. Petersburg: 20% and 5% respectively. Female audience is a lot bigger and represents 79% of total subscribers. At the same time 63% of the readers are people between 18 and 34 years of age. The most popular topics have proved to be the following: prevention and treatment of chronic non-infectious diseases (obesity, type 2 diabetes mellitus (DM 2), thyroid pathology, hormonal health issues, cardiovascular diseases (CVD)), maintaining a healthy lifestyle (nutrition, mode of the day, fundamentals of sports medicine). The average level of engagement in 2017 for both accounts composed 40.5 thousand views (with maximum index of 66.5 thousand, and minimum index of 22.3 thousand).

Conclusions. The main audience of the two medical blogs based in the social network of Instagram is women from 18 to 34 years of age. The most popular topics have been proved to be about prevention and treatment of chronic non-infectious diseases (obesity, diabetes 2, thyroid pathology, hormonal health issues, CVD), and maintenance of a healthy lifestyle. The average level of engagement in 2017 for both accounts drew up to 40.5 thousand views. Thus, social media, including Instagram, can be a source of medical information in order to improve medical literacy of the population, which can potentially facilitate for the citizens the process of well-timed seeking for medical assistance in real life.

012 MULTIFUNCTIONAL REGISTER OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER CORONARY BYPASS SURGERY IN CLINICAL PRACTICE

Efros L. A.¹, Samorodskaya I. V.²

¹Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

²Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Preventive Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
LLA1905@mail.ru

Clinical databases allow you to detail clinical information, methodologically correctly compare the treatment methods used, identify the extent and risk factors of interventions, and make informed clinical decisions.

On the basis of Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, a registry of patients with coronary artery disease after coronary artery bypass was created. The certificate of the state registration of the database "Register of information on patients with coronary artery disease after coronary artery bypass was created" was obtained. The database of the was formed on the basis of the data of a retrospective and prospective analysis, based on this they developed a computer program "Patient monitoring model of coronary heart disease after coronary artery bypass grafting, on the basis of this, they developed the computer program "Patient monitoring model after coronary artery disease" (certificate of registration №20103614215).

When creating a multifunctional register, we were guided by the fact that such system should constitute a territorial population register that will allow registration, recording and monitoring during the entire outpatient monitoring of patients undergoing coronary bypass surgery living in the service region. This will enable health professionals and organizers of health-care to obtain reliable information on the status of care for this category of patients in the territory: prevention, diagnosis, treatment, including compliance with medical and rehabilitation standards in various medical institutions.

The register allows to make recording and monitoring of the status of patients with coronary bypass surgery who live in the service region. The development of the register was carried out on the basis of existing state regulations. The issue of compatibility of information systems between medical organizations is not completely solved because of imperfect legislation and software compatibility problems. There is a number of unsolved issues: the application of a unified classification system for the evaluation and registration of symptoms, diagnoses, medications, treatment results. Standardization is necessary to ensure the exchange of information between different organizations through software. At the same time, today there are problems of comparability of clinical classifications (classifications used in scientific and clinical practice) with the International Classification of Diseases and the International Classification of Functioning, Disability and Health.

Providing the possibility of electronic access for different specialists from different medical institutions to medical information of the patient will allow to choose the best individual tactics of patient management. It will also provide the opportunity for conducting clinical and economic analysis and for planning financial and resourcing support for the system of providing cardio surgical and rehabilitation assistance to the population of the region.

013 PLACE OF ELECTRONIC QUESTIONNAIRE IN THE YOUTH PREVENTION SYSTEM

Evsyeyeva M., Eremin M., Sergeeva O., Gal'kova I., Rusidi A., Fursova E.

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia
evsyeveva@mail.ru

Introduction. Due to the development of atherosclerotic diseases several decades before their clinical manifestation, it is necessary to introduce a system of youth preventive measures. This is the most effective approach to the fight against high cardiovascular mortality in Russia, although designed for the long term. The system of youth prevention should be built on the principles of modern electronic technologies. Purpose: to study the possibilities of electronic screening of students' health resources as the first stage of mass preventive examination of young people on the basis of the University Health Center (HC). **Methods.** On the basis of the platform for the creation of various surveys *CMS Lime Survey* it was formed an online questionnaire, including questions to students for self-verification of some risk factors (RF) (1st stage of examination). The factors to be identified in this format include the profiles of nutrition and motor activity, smoking, stress, burdened heredity and past diseases. This questionnaire of students precedes their objective screening (2nd stage of examination), during which an interdisciplinary team carried out the direct determination of biological RF such as high blood pressure, obesity (body structure with bioimpedancemetry), dyslipidemia and hyperglycemia (using strip diagnosis on blood drop) and estimation of vascular age with use of hardware-diagnostic complex Vasera-1500 (Densia Fucuda, Japan). In the process of the 2nd stage, primary preventive intervention is carried out also. This publication presents the results of statistical processing of 100 people from the electronic database of the HC, including 56 girls and 44 boys aged 18 to 22 years from different faculties. Statistical processing was carried out using Excel software package. **Results:** according to the data of the electronic survey, students were diagnosed with the following RF: irrational nutrition (insufficient consumption of cereals, vegetables, dairy products, while the apparent excess in the diet of sweet and meat) — in 47%, hypodynamia in 51%, smoking in 16%, stress in 36%, burdened heredity in 39% and the presence of infectious-inflammatory and allergic diseases in 24%. As a result of second stage, it was possible to further identify biological RF in 14% of students, with almost half of them identified these factors in isolated form. It was turned out students without RF were significantly more at the medical faculty — 34% — compared to other faculties — 16% ($P < 0.05$). **Summary.** Electronic diagnostic screening on the basis of specialized platform *CMS Lime Survey*, which provides a convenient opportunity to independently assess the resources of their own health, allowed to abandon the laborious screening in paper format and greatly rationalized the work of the University HC in the conduct of mass preventive measures among students.

014 INTEGRATION OF INSTRUMENTAL DIAGNOSTIC METHODS INTO MEDICAL INFORMATION AND ANALYTICAL SYSTEMS AT THE LEVEL OF THE END USER — THE PATIENT

Goncharov I. N.¹, Tain P.², Goncharova A. G.³

¹Educational Scientific Center Lomonosov Moscow State University of Applied Medicine and Food Safety (MSU SEC "Biomed"), Moscow, Russia

²ZTEICT Russia, Moscow, Russia

³State science center of the Russian Federation — Institute of biomedical problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

igorgoncharov@gmail.com, goncharova.anna@gmail.com, tian.fenghui@zte.com.cn

Prerequisites. Personalized medicine is a perspective direction of the development strategy of the Russian Federation until 2035, signed by the President of the Russian Federation V. V. Putin in 2016.

Currently, telemedicine care is available in a limited capacity without the possibility of remote follow-up. The development and implementation of innovative methods of remote control of the main indicators of the cardiovascular system (CVS) and biochemical markers of the state of health (BM) is actual.

Purpose: creation and integration of remote monitoring devices for objective indicators of CVS and BM in medical registers (BM) and medical information analytical systems (MIAS).

Methods. Developed and tested new technology of registration, storage and telemedicine data transmission (Audio-Video signal, ECG, NIBP, SpO₂, Glucose, HbA_{1c}, Chol, Trig, HDL, LDL, Urea) was used — hardware and software complexes (HSC): “Doctor’s Bag” and “Bag of the Patient”.

The basic component of this information support system is the devices for collecting, processing and telemedicine data transmission (“Doctor’s Bag” and “Bag of the Patient”) to the MIAS registers and from specialists (doctors, nurses, administrators, etc.) to the patient. The basis for objectifying the information obtained about the patient’s current health status and the exact stratification of risks is the interaction with Big data sets. These data include general information (risk factors, results of standard laboratory, instrumental studies and etc.), information on all acute cases and chronic diseases, evaluation of the effectiveness of treatment and prophylactic measures based on the analysis of outcomes (recovery, rehabilitation, disability, death).

The volume of the study is 120368 users (see Table 1).

Table 1.

Categories	User Quantity
All users	120 368
Hypertension	75 682
Diabetes	27 012
Hypertension & Diabetes	12 026
Seniors (over 65 years old)	152014
Doctor Visits for Hypertension	1 200 168
Doctor Visits for Diabetes	49 2301
Health Check	123 289
Family Doctor Contracted	305,000

Results.

1) Universality of the use of the HSC “Doctor’s Bag” and “Bag of the Patient” is proved.

2) Increased adherence to drug therapy.

3) Increased number of telemedicine consultations.

4) There was a decrease in the number of repeated calls for main disease.

5) Significantly reduced the burden on the emergency medical and the functional diagnostics departments.

6) Increased number of newly diagnosed diseases at the preclinical stage.

Conclusions.

1) The concept of integration of instrumental diagnostic methods into medical information analytical systems at the end-user level is a promising direction aimed at solving medical and organizational tasks, including the management of the quality of diagnosis and treatment.

2) Using objective control data of CVS and BM indicators in the field of personalization of medicine provides for an increase in the effectiveness of telemedicine health monitoring by unifying methods for collecting personal data on health status, storage, systematization and analysis of Big data blocks.

3) The opportunity to improve the quality of medical care with the help of the “Doctor’s Bag” and “Bag of the Patient” at all stages of medical support of the patient is proved.



Doctor's Bag



Bag of the Patient

015 PAVING THE WAY FOR E-LABORATORY MEDICINE

Gouget B.

IFCC-Committee on Mobile Health and Bioengineering in Laboratory Medicine (C-MHBLM), SFBC-International Committee, International Francophone Federation of Clinical Biology and Laboratory Medicine (FIFBCML), Paris, France
B.GOUGET@fhf.fr

The increased pace of digital adoption is an ally in addressing the healthcare challenges in the networked age and the provision of high quality services is a critical component of patient care, involving diagnosis, monitoring and screening services. There is little doubt that an increasing number of laboratory and healthcare tasks performed by trained professionals today will be replaced by technology. Technology tools are increasingly automating highly standardized and repetitive routine laboratory tasks while wearable technologies, connected diagnostic and monitoring tools are facilitating the delivery of care to patients. The digital healthcare transformation is taking place globally, the future is connected, patient centered, mobile and social.

This digital paradigm is exerting a profound impact in Lab medicine. Digital lab medicine is totally disruptive because the changes in the capabilities to integrate and visualize complex diagnostic data. This represents an opportunity for radical changes to diagnostic health strategies in the rapid changing healthcare environment. These innovations are changing the facts like how we live, how we acquire information, how we interact with each other, and how we practice the profession of specialist in lab medicine. In the face of exponential growth of applications in telemedicine, tele-biology and m-health with the smart phone applications, the laboratory systems need to meet new demands for data exchange with clinical electronic record systems for test requesting and results reporting.

Properly implemented digitization can enable better patient outcomes, improve convenience, potentially lower healthcare costs. The new tools that can give us a much more high-definition view of the patients; because the wearable sensors that track a wide range of important physiologic parameters continuously. The digitization of health care and lab medicine can also improve the clinician-medical biologist-patient relationships, allowing more time for human interaction when care is boosted by digital technologies that better individualize diagnostics and patient monitoring. The future of Lab medicine is challenging with the integration of these disruptive technologies, increasing innovation and transformational changes. The specialist in lab medicine must reinvent his leadership in face of the digital transformation, as well as reinforce strong relationships with patients and practitioners to provide always-on services. Because the plethora of existing apps, it is important to continually evaluate which apps are effective for which patients and situations. Digitalization and e-health characterize not only a technical development, but also a state of mind, a way of thinking and a commitment for networked, global thinking to improve health care locally regionally and worldwide.

016 MODELLING OF A WEAK COMPONENTS IN THE DYNAMIC SERIES

Ikonnikova I., Novoselova T.

Digital Medicine Institute, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
Irina-ikonnikova@yandex.ru

Different areas of theoretical or applied medical research deal with dynamic series. For example, the dynamic series is formed from consequent measurements of the patient's number at fixed moments of a certain observation period. Statistical analysis of the series reveals the dynamics of medical indicators and determines the forecast of their changes in the future. As a result, negative trends can be suppressed in advance, preparing for this a set of necessary therapeutic and preventive measures.

Many practically important in health statistical indicators (such as the trend in the development of the process, operational and long-term forecasting, the dominant mechanisms in the pre-emption period and so on) can be obtained on the basis of time series computer modeling. The main problem is to determine the component composition of the time series through the procedure of its levels decomposition. Trend, cyclic, seasonal and random components reflect the impact of a number of different nature factors on the studied characteristic. It is therefore quite difficult to analyze the time series as its components interact, mask and distort each other. To overcome this obstacle different decomposition techniques are used to help disentangle and quantify the impact of various causal factors. Analysis of individual components and consideration of the contribution they make into the time series levels helps us to increase the forecast reliability as well as adjust the future process development in the desired direction.

The most important component is the trend component, which displays the dynamics of the analyzed indicator in the long-term perspective. Medical and social processes are not stationary, so the trend identification is always a pressing task. The methodological and applied significance of the trend is determined by the fact that it represents the basis of long-term forecasts.

However, medical observations (especially long-term) do not always reflect the presence of trend in the dynamics of the phenomenon under study. Quite often, high-amplitude periodic oscillations of either cyclical or seasonal nature hide the trend in the data series (seasonal influenza outbreaks, for example). To know whether or not trend is the case, we need to remove cyclic and seasonal components from the time series. This procedure provides a cleaner way to detect the trend.

Such a situation, of course, can be repeated in relation to other components of the series.

The standard approach to decomposition of these series does not provide their adequate representation, since weak components fall out of the model at the initial stage, that is, after the correlation function evaluation. In this regard, the standard decomposition algorithm was supplemented by a procedure that allows identifying any weak components of the time series. Namely, at each step of the cycle the correlation function is evaluated. Its maximum value determines the current dominant component, which is further excluded from the series levels. The resulting reconstructed series goes through a new cycle, that is, the definition and exclusion of the next current dominant component. The process of modeling the systematic part of the series is completed by obtaining random series residues.

017 "PERSONAL ACCOUNT" ON THE WEBSITE OF A MEDICAL ORGANIZATION. THE WAY FROM AN ALTERNATIVE METHOD OF COMMUNICATION WITH THE PATIENT TO THE MAIN SOURCE OF INFORMATION

Irinarkhov M. G.¹, Tikhonov E. V.¹, Zharikov I. A.¹, Kadikova A. V.¹, Larchenko E. V.¹, Davidyuk N. V.²

¹FSBI "The Federal center of cardiovascular surgery" of the Russian Federation Ministry of Health, Astrakhan, Russia

²FSBEI HE "Astrakhan state technical university", Astrakhan, Russia
llvl@mail.ru

The prerequisites. The southern Russian regions with the area of 447,821 km² and the population of 16,441,852 people traditionally fall

into the "maintenance" zone of the clinic, wherein the overwhelming majority of patients live at a significant distance. The implementation of the remote communication program with the patient seems to be actual process.

The purpose. To obtain a full-fledged communication channel with the patient; ensure the information exchange "without intermediaries" in a bunch of "the doctor-consultant (doctors' concilium) — the patient."

The methods. 1. Creation of the patient's "Personal account" ("PA") module on the official website of the clinic with certain set of instruments for information exchange. The patient is given the opportunity to track the processing of medical records on the fact of their entering the clinic. If a positive decision about hospitalization is made, the patient is informed of the planned date of hospitalization and the type of planned surgical treatment. The personal recommendations and a memo list of studies and analyzes necessary for hospitalization are displayed. During the patient's stay in the clinic, his relatives through the "PA" can receive the following up-to-date information: about the separation of the stay and chamber's number, the state of the patient's health, the attending physician (with the opportunity to see the doctor's personal site page), the planned and conducted operations, the schedule of the patient's visit, as well as personalized comments from the attending physician or surgeons.

2. Organization of information exchange process — creating the reliable interface between the patient's "PA" and the Hospital Information System (HIS), namely: providing access to authorized information through the web-service; creating restrictions on access to data by forming access levels and organizing the process of granting access to each level with validation of minimum data set; minimization of HIS users additional work related to data provision to the patient's "PA" and the integration of additional capabilities into the existing workspace.

The result. The project "PA" has been implemented to the medical organization site and launched into trial operation since March 2018.

To date, the project is actively involved in more than 1000 patients.

Using this module in the medical personnel daily practice can reduce their burden of providing information and, at the same time, increase the awareness of the patient and his relatives.

The conclusions. The implementation of the "PA" project on the clinic's website in the daily activities of the doctor leads to the achievement of such important indicators of the medical care quality as:

Availability and timeliness — the possibility of feedback from the patient. "PA" has become the tool for patient information support.

Orientation to the patient — follow-up after the completed surgical treatment.

Optimization of the workflow between the patient and the clinic.

018 UNDERSTANDING AND MANAGING UNCONTROLLED HYPERTENSION USING REMOTE REAL-TIME MONITORING AND MANAGEMENT STRATEGIES

Jacobs L.

University Hospital Zurich, Switzerland
Laurence.Jacobs@usz.ch

The prevention and management of disease represents one of the most important challenges for our society. Given the current growth in the number of chronic disease cases, the traditional approaches for the prevention and management of disease are rapidly approaching a point of no return. Reasonable estimation of the offer and demand for medical treatment indicates that it will not be long before such services become so expensive and inefficient that society will simply not be able to afford them, and traditional treatment delivery services will no longer be able to provide them. However, there is a true revolution brewing in both prevention and disease management which has a clear, and rapidly growing potential to save the day. I will discuss the aspects of sensor technology, user engagement, big data, advances in

disease and exacerbation predictive models, and smart apps driven by artificial intelligence which are at the core of this revolution.

In particular, I will describe the use of our own platform, remmed/ EMMA Care, in a multicenter study of Uncontrolled Hypertension. This platform is currently at the center of several studies in Switzerland and elsewhere.

019 NOVEL REGULATION MECHANISM OF CARDIAC SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTION IN MYOCARDIAL ISCHEMIA—LNCRNA ZFAS1

Jiao L.¹, Zhang Y.¹, Sun L.¹, Zhang Y.¹, Yang B.^{1,2}

¹Department of Pharmacology (State-Province Key Laboratories of Biomedicine-Pharmaceutics of China, Key Laboratory of Cardiovascular Medicine Research, Ministry of Education), College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin, China

²Faculty of Medicine, Department of Pharmacology and Therapeutics, Melbourne School of Biomedical Sciences, Dentistry and Health Sciences, University of Melbourne, Melbourne, Australia
hmuzhangyong@hotmail.com, yangbf@ems.hrbmu.edu.cn

Ca²⁺ homeostasis — a critical determinant of cardiac contractile function — is critically regulated by SERCA2a (sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 2a). Our previous study has identified ZFAS1 as a new lncRNA biomarker of acute myocardial infarction (MI).

Objective: To evaluate the effects of ZFAS1 on SERCA2a and the associated Ca²⁺ homeostasis and cardiac contractile function in the setting of MI. **Methods and Results:** ZFAS1 expression was robustly increased in cytoplasm and sarcoplasmic reticulum in a mouse model of MI and a cellular model of hypoxia. Knockdown of endogenous ZFAS1 by virus-mediated silencing shRNA partially abrogated the ischemia-induced contractile dysfunction. Overexpression of ZFAS1 in otherwise normal mice created similar impairment of cardiac function as that observed in MI mice. Moreover, at the cellular level, ZFAS1 overexpression weakened the contractility of cardiac muscles. At the subcellular level, ZFAS1 deleteriously altered the Ca²⁺ transient leading to intracellular Ca²⁺ overload in cardiomyocytes. At the molecular level, ZFAS1 was found to directly bind SERCA2a protein and to limit its activity, as well as to repress its expression. The effects of ZFAS1 were readily reversible on knockdown of this lncRNA. Notably, a sequence domain of ZFAS1 gene that is conserved across species mimicked the effects of the full-length ZFAS1. Mutation of this domain or application of an antisense fragment to this conserved region efficiently canceled out the deleterious actions of ZFAS1. ZFAS1 had no significant effects on other Ca²⁺-handling regulatory proteins. **Conclusions:** ZFAS1 is an endogenous SERCA2a inhibitor, acting by binding to SERCA2a protein to limit its intracellular level and inhibit its activity, and a contributor to the impairment of cardiac contractile function in MI. Therefore, anti-ZFAS1 might be considered a new therapeutic strategy for preserving SERCA2a activity thereby cardiac function under pathological conditions of the heart.

020 REMOTE MONITORING IN THE DIAGNOSIS OF POST ABLATION ATRIAL TACHYCARDIAS

Kazakov A. I., Morozov A. N., Yashin S. M.

Medical University “The First St. Petersburg State Medical University named after Academician Pavlov” of Russian Ministry of Health St. Petersburg, Russia

kazakov77@list.ru

Objective. To identify an optimal diagnostic method of remote monitoring of patients underwent catheter ablation of atrial fibrillation (AF) in the postoperative period.

Research methods. The analysis included 126 patients with a paroxysmal and persistent AF who underwent catheter isolation of the pulmonary veins with and without substrate modification of the left atrium (LA). All the patients received standard medical therapy, including anticoagulant and antiarrhythmic drugs, also they were under the dynamic supervision of the cardiologist in their local polyclinic.

All of these 126 patients received remote monitoring systems during three month post operative period and were divided into 3 groups. Group 1 (n=40) got standard pulsometer; group 2 (n=38) got one-channel ECG device, which is connected to a mobile phone and is operated by applying thumbs on it; group 3 (n=48) got 6-channel standard (I, II, III, AVR, AVL, AVF) ECG device, which is also connected to a mobile phone and is operated by applying 4 electrodes on body surface.

All patients in case of complaints about rapid heart palpitations or irregular heart rhythm were able to immediately contact the call center to transfer data from their devices. After that these patients were brought to our clinic.

Results. There were 4 patients who faced rapid heart palpitations or irregular heart rhythm in group 1. The device showed from 80 to 150 beats per minute. All of these patients transferred the data to call center and were brought to our clinic then. Post ablative atrial tachycardia (atypical atrial flutter) was confirmed only with one patient, all the other patients had a sinus rhythm.

There were 7 patients who stated the same complaints in group 2. The specialists of the call center had hard times to remotely tell post ablative atrial tachycardia from sinus tachycardia. Upon arrival to our clinic the former diagnosis was confirmed only with 2 patients, and 5 patients were diagnosed the latter.

And finally there were 5 patients who experienced problems in group 3. The specialists of the call center were able to remotely diagnose post ablative atrial tachycardia with 3 patients, 2 patients had sinus rhythm according to the device. All of these data and diagnoses were later confirmed at our clinic after the patients arrived in person.

Conclusion. Remote monitoring using 6-channel standard ECG device showed the best results in timely and precise diagnosis of post ablative atrial tachycardia (atypical atrial flutter).

021 STOCHASTIC DESCRIPTION FOR SOME HEART RATE VARIABILITY (HRV): SINUS ARRHYTHMIA AND EXTRASYSTOLES

Kislukhin V. V.

Medisonic, Moscow, Russia

viktork08@gmail.com

Introduction. Time between two heart beats (RR) is variable. Leading causes for the irregularity RR are the sinus arrhythmia (SA) and extrasystoles (ES). The existing explanations of irregularity RR, physiological as well as pathological, use a few quantity parameters that not easy to apply for a comparison between and within groups.

Aim. To reveal that stochastic model for ECG could present as characteristic of the SA, one number, R, which can be named intensity of SA. In some cases, the R must be followed by the estimation of respiratory induced SA, RSA, and/or by not random frequencies around 0,1 Hz (Mayer waves). Presence of ES demands additional (to the R) characteristic named the intensity of extrasystoles, λ, equals to the number of ES per 1000 RR.

Model (a) It is known that during slow depolarization Ca-channels are in two states, open and close. The more Ca-channels are open, the shorter is the time to approach the threshold thus the time RR is down. Versa, if the number of open Ca-channels drops. Let assume that at the start of a new slow depolarization each Ca-channel randomly preserves or changes its state on previous cycle. Thus we have math model, type of random walk for the number of open Ca-channels. Outcome of the model is a sequence of RR. Main characteristic of model is the sum of two probabilities: probability for open channel to become close and probability for close channel to become open. It can be named intensity of SA, R. The model's sequence of RR is transformed into spectrum. Between mean frequency of spectrum of RR, f(mean), and the R is established relation. Real RR is treated the same way. Due to relation between f(mean) and R we know R for the real RR. **(b)** Description of ES was based on Poisson distribution and Poisson parameter λ is used as an additional characteristic for RR arrhythmia.

Results. RR series were taken from PhysioBank Databases. The characteristics of SA were obtained from 220 people by analyzing

35000 RR series each about 10 min (512 points). In 60% of series the R completely describes the SA. In 10% series there are no stable conditions. In 20% series there are, additionally to the R, respiratory sinus arrhythmia. In 20% series the spectrum was not randomly increased around frequency 0.1 Hz (Mayer waves) meaning that additionally to the SA estimated by R we have the addition from Mayer waves. Also two groups without heart problems were analyzed. Both include 20 people. First group are of 20-30 ages, and second one of 60-75 ages. Intensity of SA was higher in first group ($p < 0.05$). For analyzing and estimation of λ was used Holter monitoring in 120 patients. The intensity extrasystoles, λ , vary from 2 till 150 per 1000 RR.

Conclusion. Stochastic description for heart rate variability in patients with sinus node as main source for ECG permits (a) to characterize sinus arrhythmia by one number, with possible addition of the breathing arrhythmia and/or Mayer waves (2) to introduce the characteristic of intensity of extrasystoles.

022 COMMON INFORMATION SPACE TO SUPPORT MEDICAL AND SCIENTIFIC ACTIVITIES OF THE REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL CENTER OF CARDIOLOGY (UZBEKISTAN) AND CARDIOLOGICAL SERVICES

Kurbanov R. D., Trigulova T. Kh., Akhmedov D. D., Bazarov R. K., Mashkhurova Z. T.

Republican specialized scientific-practical medical center of Cardiology, Uzbekistan Public Health Ministry, Dushanbe, Uzbekistan

raisa_trigulova@mail.ru

The project titled "Common information space to support medical and scientific activities of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Cardiology and cardiological services" aims at experimental adaptation of international standards, methods and experience in exchange of PC-based healthcare information, architecture of electronic medical records and formalization of clinical data.

Electronic Medical Record (EMR) was developed in accordance with requirements and standards accepted in the Russian Federation to create common information space aiming at support of medical and scientific activities of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Cardiology and cardiological services. A set of the EMR fields coincides with those in the ambulatory medical record (AMR), approved by Uzbekistan Public Health Ministry. The EMR is the core of the common information space of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Cardiology covering demands of the cardiological services. Based on the EMR conceptual, logical and physical database models, for MySQL database management system, in particular, were developed.

As the output of the project, the software tools, methods and practical recommendations provide automation of: (i) a patient's registration and fixing an appointment, (ii) keeping of his AMR containing medical history (appointments and contacts, details of management, diagnoses and treatments, laboratory findings) and other data, (iii) registration of complaints, diagnoses and typical regimens, (iv) preparation of documents for a patient's management in the outpatient clinic and (v) medical statistics and clinical data analysis.

All over the world, Health Level-7 or HL7 as a set of international standards for transfer of clinical and administrative data between software applications used by various healthcare providers appears for a superstructure facilitating consistency of specifications and methods for development of healthcare information systems stipulated by the "National Integrated Information System of Public Health of Uzbekistan" concept (2009).

Currently, potential for use of SNOMED CT to encode healthcare information in the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Cardiology is under study. Consequently, efforts on localization and reduction of the terminology to medical practice

in Uzbekistan should be made. Compliance with international standards in the electronic communication development of healthcare, and creation of the unified information model for healthcare and technologies of semantic clinical data relationship will help overcome negative consequences of current "patchwise" communication development of healthcare, and spontaneity in national development of health information systems.

023 EFFECTS OF 58-DAYS HEAD-DOWN BED REST ON CARDIAC TIME AND AMPLITUDE PARAMETERS EXTRACTED FROM SMARTPHONE'S ACCELEROMETERS

Landreani F., Caiani E. G.

Politecnico di Milano, Italy

federica.landreani@gmail.com

Introduction. Smartphone accelerometers can measure cardiac activity due to heartbeat-induced vibrations. The acquired waveforms resemble the seismocardiogram (m-SCG) or the ballistocardiogram (m-BCG), according to the position of the device, on the chest or on the belly, respectively. Accordingly, specific fiducial peaks such as the isovolumetric contraction (Ivc) and aortic opening (Ao) waves on the m-SCG, or the moment of blood acceleration into the ascending (I) and descending (J) aorta on the m-BCG, can be detected by an ECG-free beat detection algorithm and then used to compute time and amplitude beat-to-beat parameters potentially useful to characterize cardiac conditions.

Purpose. Our hypothesis was that cardiovascular deconditioning related to reduced activity and prolonged immobilization, a condition related to ageing and chronic cardiac disease, could be monitored by these parameters. Our aim was to evaluate which time and amplitude parameters extracted from m-SCG and m-BCG could be sensitive enough to monitor deconditioning induced by long-term (58 days) head-down (-6°) bed-rest (BR) in healthy volunteers. The aim was to obtain an average waveform from a sequence of m-SCG and m-BCG beats by applying the discrete time warping averaging (TWA) and then to assess the changes of time and amplitude parameters.

Methods. Ten male subjects (age: 34 ± 9 ; BMI: $24 \pm 2 \text{ kg/m}^2$) were recruited. One minute m-SCG and m-BCG signals were acquired by two smartphones (100Hz) simultaneously while in supine position, before (BDC) and after 58 days (HDT58) of BR. After removing baseline wander due to respiration, fiducial peaks were detected on signals, respectively. Time warping averaging was used to obtain a non-linear average of 32 consecutive beats, from which the following $T_{\text{Ivc-Ao}}$ and T_{IJ} temporal intervals were computed and normalized ($T_{\text{Ivc-Ao}}^{\text{N}}$ and T_{IJ}^{N}) by the corresponding mean beat duration. Peak-to-peak amplitude parameters were calculated ($A_{\text{Ivc-Ao}}$ and A_{IJ}) and normalized by the BMI. Results are presented as median and 25th – 75th percentiles. BDC and HDT58 results were compared by paired Wilcoxon test (* $p < 0.05$).

Results. The averaged waveforms (Fig.1, in red) computed in one subject at BDC and at HDT58 are shown for m-SCG and m-BCG. To cardiac deconditioning, in both signals, the heart cycle duration was found significantly reduced at HDT58 (Table 1). In addition, a significant decrease of T_{IJ}^{N} was found, together with a trend of decrease in $T_{\text{Ivc-Ao}}^{\text{N}}$. Conversely, amplitude parameters seemed not affected by BR.

Conclusions. These signals with a large inter-beat morphological variability can be evaluated by TWA to obtain representative parameters of a short acquisition. The obtained time interval parameters, in particular for m-BCG, are sensitive enough to measure cardiac deconditioning induced by BR. This approach could be extended to chronic cardiac patients to daily monitor their condition, thus providing a new potential tool for self-tracking.

024 INFORMATION-ANALYTICAL SYSTEM AS AN AUTOMATED WORKPLACE FOR HEALTH SYSTEM MANAGEMENT

Lebedev G. S., Polikarpov A. V., Golubev N. A., Lisnenko A. A.,

Koshechkin K. A.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

geramail@rambler.ru, pov_alex@rambler.ru, golubev@mednet.ru, lisnenko@mednet.ru, koshechkin@expmed.ru

The digital era provides tremendous opportunities for solving modern challenges and changes in all industries and sectors of the economy. The adoption of management decisions and evaluation of their implementation is based on the processing of a large amount of data. The main role in solving problems of effective management is the processing of statistical data.

The actual medical and statistical indicators obtained as a result of processing the statistical data allow conducting research of processes and phenomena in medicine, to identify the most significant patterns and trends in the health of the population, to study and assess the status and dynamics of the network development, the activities of health facilities and medical personnel. Thus, data on the demographic situation in the country, provided by Rosstat, allow forecasting and planning the resources of the health care system.

One of the most important areas for processing management information in the healthcare sphere can be considered the application of the "Internet of things" (IoT). Occupying a worthy niche in medicine, IoT will help to increase the efficiency of medical institutions, reduce the time spent in hospital, provide doctors and patients with new services for monitoring health, collecting and analyzing additional information on the course of treatment. IoT can be applied in the administration and management of medical organizations and processes in them.

In today's world, it is impossible to process information that is heterogeneous in the way it is formed, received and submitted without means of automation. For successful management of the industry, a digital platform must be created that provides integration capabilities, manageability and availability of applications, mobile devices, services, large amounts of data, interfaces and APIs.

As an example of the implementation of an automated system for managing health care resources based on these principles, one can cite an application developed in the Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation — the Automated System for Informing the Leader (ASIR).

The system's data storage processes information that is heterogeneous, both in composition, form and content, obtained from various sources. At the moment, the repository contains statistical data on health system performance and is measured by hundreds of thousands of electronic documents and 40 million records over the past 25 years.

To solve the problem of interoperability, mobile access to information, relevance and the possibility of integration with other information resources of the healthcare and external sources of information, as well as solving the problem of independence from the hardware and software operating environment, ASIR is created as a web application for Rich Internet Application technology. In order to increase the speed of the application, Ajax technology was applied.

The approach, presented on the example of ASIR, to the construction of a digital health management platform allows to concentrate the efforts of the heads of healthcare management bodies at various levels on making informed decisions and allows to solve a number of problems:

- perform operational search of statistical indicators for a number of years;
- compare the analyzed indicators;
- produce graphic visualization of data;
- provide operational access to the information store;
- generate reports and inquiries in automatic mode.

025 THE MAIN TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF DIGITAL HEALTH AND THEIR TEACHING IN A MEDICAL UNIVERSITY

Lebedev G.

Digital Health Institute of Sechenov University, Moscow, Russia
lebedev@d-health.institute

Digitization of health is a modern trend in the development of health care. This is an integral part of the digitalization of the economy of the Russian Federation. Therefore, the introduction of digital methods into the activities of the health authorities and institutions of the Russian Federation is an urgent, complex and responsible task aimed at improving the quality, accessibility and effectiveness of medical care. Digital health includes electronic document circulation in the health care system, the use of telemedicine technologies in the provision of medical care, the use of mathematical methods (including artificial intelligence methods) in the processing of medical data.

To solve the problems of the development, implementation and dissemination of digital technologies in medicine, the Digital Health Institute was established at Sechenov University. Its tasks are:

1. Introduction of digital technologies in the activities of the Clinical Center.

2. Development of plans for the development of the electronic medical system of the University, calculation and justification of the required financial resources for its development.

3. Construction of the digital platform of the University on the basis of the integrated electronic health record, PACS-system, Federal electronic medical library, normative-reference information of the Russian Ministry of Health, information system of evidence-based medicine and open international data stores designed for:

- a. For early diagnosis and analysis of the risks of disease occurrence, a predictive prognosis for the development of the disease;
- b. To search for precedents for electronic medical records, including on time intervals and other biomedical content;
- c. For a predictive prognosis of the disease;
- d. To search for precedents in foreign biomedical resources and risk assessment;

e. To monitor and deliver to the physician intellectually processed specialized content on the issues of interest (daily volume ~15,000 publications).

4. Improving the quality of mathematical analysis of factual data.

5. Development of ideology and methodology for the development of digital medicine in the Russian Federation.

6. Introduction of innovations and their commercialization by searching for new solutions, supporting promising projects, cooperating with leading developers of digital technologies in Russia and the world.

7. Implementation of training programs:

For the education of all students studying in the 1st and 2nd year of studying in the disciplines: Information systems and technology, Information technology in professional work;

For the students of the direction, the doctor-researcher within the framework of the "Medicine of the Future" project will study the discipline of IT technology and e-health: planning, implementation and management ".

Additional specialization of physicians in the field of IT-doctor and network doctor.

Bachelor's degree in Information Systems and Technology with additional specialization in German universities.

Master's Degree in Information Systems and Technology in Medicine with additional specialization in German universities.

026 ELECTROCARDIOGRAM STREAMING OVER BLUETOOTH LOW ENERGY

Martínez M. N., Essich M., Pitters Ch., Luedeke N., Walzer Th.
School of Informatics, Reutlingen University, Denmark
natividad.martinez@reutlingen-university.de

Introduction. Bluetooth Low Energy (BLE) has become the de facto standard for communication between fitness devices and other health-related wearables with a smartphone due to its reduced power consumption, which is normally associated to a low data transmission. There already exists BLE Heart Rate profile and service that provides

average values of the heart rate. However, for some applications, the complete electrocardiogram (ECG) is needed.

Moreover, there are many wearable devices available nowadays, each with its own app and synchronising with its own cloud provider. However, some applications would profit from receiving and processing in parallel the information from several devices (for example, ECG and muscular activity). Data fusion can take place already in the smartphone. Parallel streaming of several real-time signals over BLE is an even larger challenge.

Purpose. The purpose of this work is to find out if it is possible to stream the ECG signal through BLE with enough quality and in that case, if it would be possible to parallelize the streaming of several BLE signals to a smartphone.

This work is part of the development of a system with a smartphone-based personal gateway to synchronize data from different BLE health-related devices with the HIS (Fig. 1-a). One of the devices is a T-shirt to measure a long-term ECG using textile electrodes (Fig. 1-b). To provide a general and sustainable solution, a BLE ECG profile is needed. This profile should be downloadable from an open server (BLE Toolbox) to be used by third parties. All requirements are stated in Table 1.

#	Requirement	Component	Result	
1	Continuous measurement over 24 h.	ECG Sensor	ECG Sensor (with Arduino 101): 4 days duration with powerbank Smartphone: strong dependencies on device	✓
2	Sample and transmission rates of at least 500 Hz	ECG Sensor	Distance Sensor/Smartphone: Rate (BQ Aquarius U Lite with Android 7.1) * 3 meters: 550 Hz * up to 1 meter: 850 – 950 Hz	✓
3	Accuracy of milliseconds for HRV calculation	ECG Sensor	Each ECG value is stored and transmitted with a timestamp in milliseconds	✓
4	Parallel BLE streaming of several ECG or other biosignals	App	Three parallel streams tested without decrease in performance	✓
5	Downloadable ECG-BLE profile configuration information for app	BLE Toolbox	Available from a REST-API	✓
6	Downloadable source code for ECG-Sensor	BLE Toolbox	ECG Sensor code can be visualized and downloaded.	✓
7	Generation of Zephyr-source code for further profiles defined with BLE-Toolbox	BLE Toolbox	Source code can be generated and downloaded	✓

Methodology. After the specification of the requirements, the system was modelled, implemented and tested. The BLE ECG profile allows each notification (limited to 20 bytes) to include three ECG values each with a timestamp. This profile is used by the ECG sensor and by the app. The code for the ECG sensor has been written for a Real-Time Operating System with a Hardware Abstraction Layer, so that the same source code can be compiled on all supported microcontrollers. The RTOS allows also better a configuration of BLE parameters (connection interval, slave latency, connection timeout). Zephyr was the selected RTOS, running currently on Arduino 101 and in the future on Aconno ACN52832. The BLE client was programmed on an Android app that allows several parallel connections (Fig. 1-c).

Results. Fig. 1-d shows an ECG transmitted with the ECG profile with the t-shirt without timestamps, reaching 2.480 ECG values/second. Fig. 1-e shows the final result using timestamped values, reaching between 550 and 950 ECG values/second. The results regarding all requirements can be found in Table 1.

Conclusions. Streaming of ECG over BLE in parallel to other signals is possible. Current work concentrates on the support of other microprocessors, pre-processing in the t-shirt, improvement of the middleware for the app and support of non-Android Smartphones.

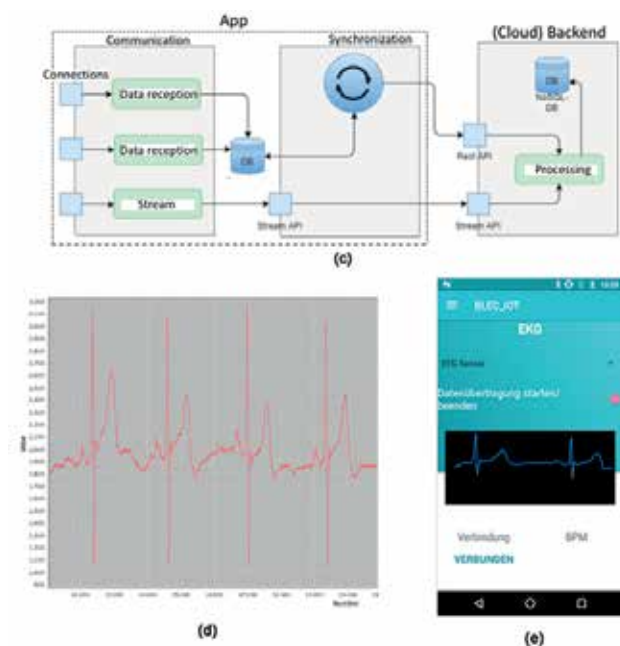


Figure 1. (a) App as personal gateway for several parallel devices; (b) ECG T-Shirt; (c) App architecture; (d) BLE-ECG streaming (without timestamps); (e) End-to-end transmission with timestamps.

027 USING MACHINE LEARNING TO BUILD NEXT GENERATION TOOLS FOR CARDIOVASCULAR DIAGNOSIS

Malyuk M., Lyubimov N., Mourad A.

DataFruit, llc, Russia

mikhail.maluyk@gmail.com,

nicklubimov@yandex.ru,

amour.rad@gmail.com

Introduction. To train machine learning algorithm to do task at hand requires two major steps. Step one is data collection and step two is data labeling. If data is labeled by people who poses expert knowledge about tasks at hand then machine learning algorithm can produce results on par with best experts in the field.

Such algorithms can be used in numerous ways, depending on specific task they were trained to accomplish. Currently there are no general frameworks that allow businesses or medical institutions to collect data and label it in a format suitable for machine learning.

Goal. Creating framework for data collection, labeling and learning. It can be used by businesses and medical institutions to create next generation diagnosis tools. This tools can be integrated into consumer products or used in places where you'd typically use medical experts.

Methods. Each particular task is different because of different inputs or a mixture of thereof. Before solving the task we propose to create a framework for data aggregation and labeling. This system will be data type agnostic and should be able to work with multiple data types, like images, audios, and other kinds of electrical signals. Data is coming from patients and labeling is done by experts in the field.

Based on aggregated labeled data a machine learning algorithm can be trained. To train algorithms we currently use deep learning techniques as those produce state of the art results. When training has finished further labeling of new data sent from patient can be done without medical expert. Meaning it can be integrated into consumer products to give expert opinion instantaneously.

Particular example where it can be used includes providing expert level recommendations based on data gathered from electrocope device.

Results. Our prototype consists of iphone application for collecting imagery and audio data plus an interface for medical experts to

label that data according to task at hand. After collecting enough data algorithm can be trained to label the data without medical expert. The result is autonomous system that can process inputs sent by patients returning recommendations.

Outcomes. We believe such framework will be able to provide businesses a new way to build consumer level tools for diagnosis of diseases. Also creating opportunities for telemedicine, getting expert opinion on data can be hard, but when algorithm is able to perform at the same level as world experts then more people have access to it.

028 PRACTICAL EXPERIENCE OF APPLYING ARTIFICIAL INTELLIGENCE METHODS FOR DATA ANALYSIS IN MEDICINE

Mesheryakova A.¹, Kachkovskiy S., Klimenko G.², Konushin V., Lebedev G.²

¹Third Opinion, Moscow, Russia

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia
eat@3opinion.ru

Medical development in Russia involves active introduction of digital technologies into the practical activities of doctors. The use of mathematical methods for processing medical data leads to medical care quality improvement, reducing medical errors, speeding up diagnosis and providing a more accurate assignment of necessary treatment methods. Artificial intelligence practices have been applied by authors in several branches of medical diagnostics.

The authors propose the following solutions.

Recognition of cancer cells in blood and bone marrow smears (automatic morphological analysis), performed on scanned images of colored smears applied to the glass. Out of 120 known blood cell pathologies, 33 are recognized with 85-90% probability. Over 30,000 images have been processed and "colored" by experts, over 78,000 cells have been marked. It is expected that, by the end of 2018, 50-60 of such pathologies will be recognizable. The limitations, restricting the mass application of this method, are: the complexity of preparing the source material, its choice, coloring, scanning; lack of common standards in preparing the material and in transferring the data; high cost of relevant equipment.

Recognition of pathological changes in the lungs by chest radiographs (automatic interpretation of radiographs). Over 48,000 lung radiographs have been processed, over 60,000 objects have been identified, and the suspected cases of tuberculosis, pneumonia, and lung cancer are recognized with 90% probability. 9 out of 46 pathologies are recognized. The transmitted data are well-formalized in the DICOM format. The method has mass-use potential, allowing to send digitized images for processing out of almost any office. Arranging a mass-use automated screening procedure will allow detecting diseases at early stages.

Recognition of pathological changes in the body by fundus images. An experienced ophthalmologist can recognize over 100 different body pathologies during a fundus exam, from diabetic retinopathy to hypertensive disease. The authors have studied over 15 thousand fundus images and now the system automatically recognizes 9 pathologies. The method has mass-use potential, as today ophthalmic departments have modern equipment allowing to store and transfer digitized images.

Recognition of urinary bladder diseases by ultrasound scans. The bladder itself and its fullness level can already be recognized with 80% probability. The method can be useful for patients with genitourinary system disorders for remote bladder filling/emptying control when using mobile ultrasound scanners at home.

The results obtained witness the unlimited possibilities of using mathematical methods (including artificial intelligence) for medical data processing. The development and adoption of information exchange standards and the legalization of mathematical methods application will lead to a serious improvement in the quality of diagnostics and in the detection of diseases at early stages.

029 EFFICACY ASSESSMENT OF OUTPATIENT MONITORING CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS WITH CARELINK TECHNOLOGY DEVICES

Nesterov V.S., Urvantseva I.A., Morgunov D.P.

Surgut District Cardiocenter, Russia
post@okd.ru

The purpose of the study is to estimate the results of dynamic observation for chronic heart failure patients with ICD/ CRT-D devices.

Materials and methods: 118 ICD/ CRT-D/ CRT-P devices were implanted in a period from January 2015 till December 2017 in Surgut Region Cardiocenter. 22 of them were with Carelink remote monitoring system. 44 patients were under the supervision. We divided this patients into two equal groups (10 CRT-D/ CRT-P and 12 ICD in each group). Patients with Carelink system were included in the first group. All patients were visiting hospital 4 times per year. At the same time information from first group patients was receiving continuously.

There were 86% male patients in our study. The average age of patients was 61±5 years old in first group and 63±7 years old in second group. The average NT-proBNP value was 2799±576 pg/ml in first group and 2567±477 pg/ml in second group. The average ejection fraction value was 36±4% in first group and 35±6% in second group. 14 patients from first group were in II CHF functional class, 5 patients — in III CHF functional class, 3 patients — in IV CHF functional class. 17 patients from second group were in II CHF functional class, 3 patients — in III CHF functional class, 2 patients — in IV CHF functional class. The ejection fraction, NT-proBNP value and CHF functional class were estimated during this study. All patients were receiving optimal medical treatment. Microsoft Excel attachment was used for statistic processing.

Results: 10 patients from first group and 8 patients from second group has moved into I CHF functional class. 7 patients from first group and 10 patients from second group has moved into II CHF functional class. 3 patients from first group and 2 patients from second group has moved into III CHF functional class. 2 patients from first group and 2 patients from second group has moved into IV CHF functional class. Ejection fraction has increased to 36±4% in first group and to 35±6% in second group. The average NT-proBNP value became lower: 801±376 pg/ml in first group and 867±408 pg/ml in second group. 4 (18%) patients from first group had tachy AF episodes inside the VT zone. One of these patients received ICD — therapy. AF paroxysms were recognized for the first time in 3 (14%) patients from first group. 2 (9%) patients from first group had increasing intrathoracic impedance, which could be associated with CHF progression. 4 (18%) patients from first group had ICD — therapy (ATP and shock) because of stable VT. 1 (4%) patient from first group had nonstable VT episodes.

Resume: modern methods of CHF patients treatment increase their quality of life. Carelink remote monitoring system gives us information about patients' arrhythmias and ICD-therapies, which help us to treat these patients better.

030 USE OF NATURAL LANGUAGE PROCESSING TO CLASSIFY MOBILE HEALTH APPS: PERFORMANCE EVALUATION

Pagiallonga A.¹, Schiavo M.², Caiani E.G.^{1,2}

¹Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Istituto di Elettronica e di Ingegneria dell'Informazione e delle Telecomunicazioni (IEIIT), Milan, Italy

²Politecnico di Milano, Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria (DEIB), Milan, Italy
alessia.pagiallonga@ieiit.cnr.it

Background. Use of conventional keyword-based search (KBS) to find mobile health apps on the app stores has limitations as the user is provided with long lists of apps with little insight into the apps' relevance to the search.

Purpose. The aim of this study was to develop a novel method, based on natural language processing (NLP), able to identify apps in a given topical area more accurately than KBS.

Methods. We developed an automated NLP method based on MetaMap and the Unified Medical Language System (UMLS) to extract medical concepts from the apps' description reported on the store webpages. We built a classifier able to identify, based on the medical concepts retrieved, the most relevant topical area(s) of the app. We extracted a random sample of 800 apps from the Medical and Health & Fitness categories on the US iTunes app store and we built a training set and a test set of 400 apps each. We classified apps into topical areas (e.g., cardiology, emergency medicine, neurology, oncology, surgery, fitness & wellness), one or more whenever relevant, or none in case of no medical content. Classification was performed: (i) manually (gold standard); (ii) by using NLP; and (iii) by using KBS, which was implemented by using comprehensive lists of keywords for a safer estimate. We evaluated the performance of the NLP and KBS methods by computing multi-label classification metrics such as accuracy (i.e., the average of accuracy values across topical areas), exact match (i.e., the proportion of predicted sets matching the true sets exactly), recall (i.e., sensitivity), and Hamming loss (i.e., the fraction of topical areas not correctly predicted).

Results. By optimizing the proposed NLP method on the training set we obtained 94% accuracy, 49% exact match, 88% recall, and 6% Hamming loss. On the test set, the performance of NLP was similar as in the training set whereas the performance of KBS was lower (accuracy: 92% NLP, 39% KBS; exact match: 36% NLP, 28% KBS; recall: 63% NLP, 50% KBS; Hamming loss: 8% NLP, 9% KBS). KBS performance in real settings is likely to be lower as typically few keywords are used in app searches. NLP performance was higher in some topical areas (e.g., endocrinology, oncology, gastroenterology) and lower in others (e.g., surgery, fitness & wellness) due to less specific vocabularies.

Conclusions. The proposed NLP method performed better than KBS in classifying health apps into topical areas as the former is able to extract medical concepts from their context and uses optimized classification rules whereas the latter simply retrieves keywords from a text. The NLP method can be further improved by inclusion of additional vocabularies and more complex classification rules. The proposed method is context-aware and able to classify apps into multiple categories whenever relevant and, as such, it may be the basis for novel filtering tools to support patients and healthcare professionals in informed adoption of apps.

031 EFFECTS OF TWO DIFFERENT PREVENTIVE COUNSELLING PROGRAMS WITH REMOTE SUPPORT ON STRESS LEVEL AND QUALITY OF LIFE IN CORONARY PATIENTS WITH ABDOMINAL OBESITY

Pogosova N., Salbieva A. O., Sokolova O. Y., Yufereva Y. M., Ausheva A. K., Karpova A. V., Yusubova A. I.

National Center for Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation
salbieva87@mail.ru

Background. Patients (pts) education has a potential to improve quality of life (QoL) and stress level reduction in coronary heart disease (CHD).

Purpose. To assess the impact of 2 preventive counselling programs with subsequent remote support resulted after hospitalization on stress level and QoL in CHD pts with abdominal obesity.

Methods. A prospective randomized parallel-group study in hospitalized nonsurgical pts with confirmed stable CHD. Most hospitalizations were due to elective percutaneous coronary intervention. Pts were randomized (1:1:1) into 3 groups. Before discharge, Groups 1 and 2 received comprehensive counselling with focus on diet followed by remote counselling by phone (Group 1) or via text messages (Group 2). Remote counselling was delivered weekly (Months 1-3) and then monthly (Months 4-6). Group 3 received standard advice only. The 10-point visual analogue scale (VAS) for stress and HeartQoL for QoL were used.

Results. A total of 120 pts (mean age $\pm$ SD, 57,75 $\pm$ 6,25 years, men, 83.4%) were enrolled. The Table presents the stress levels and QoL at

baseline and at 12 months. At 1 year, significant improvements of stress level and QoL vs control were seen in both intervention groups.

	Group 1 (n=40)	Group 2 (n=40)	Group 3 (control) (n=40)	Group 1 vs 3, P for change from baseline	Group 2 vs 3, P for change from baseline
Stress level, VAS points, mean $\pm$ SD					
Baseline	7,10 $\pm$ 1,93	6,73 $\pm$ 2,16	6,75 $\pm$ 2,68		
At 12 months	3,08 $\pm$ 1,67	3,18 $\pm$ 1,55	6,73 $\pm$ 2,05	<0.01	<0.01
HeartQoL global score, mean $\pm$ SD					
Baseline	1,77 $\pm$ 0,50	1,80 $\pm$ 0,65	1,76 $\pm$ 0,49		
At 12 months	2,84 $\pm$ 0,13	2,77 $\pm$ 0,46	1,70 $\pm$ 0,58	<0.01	<0.01
SD, standard deviation					

Conclusion. Pre-discharge preventive counselling with subsequent remote support in coronary patients with abdominal obesity resulted in significant improvement of stress level and QoL.

032 THE EFFECT OF PREVENTIVE COUNSELING WITH FOCUS ON DIET MODIFICATION AND REMOTE SUPPORT BY PHONE ON METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH HIGH CARDIOVASCULAR RISK

Pogosova N. V., Yusubova A. I., Yufereva Y. M., Karpova A. V., Ausheva A. K., Vygodin V. A.

Federal State Institution "National Research Center for Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia
ayusubova@gnicpm.ru

Introduction. Unhealthy eating behavior is one of the most important modifiable cardiovascular (CV) risk factors (RFs). It is closely associated with overweight/obesity, hypercholesterolemia, hypertension and type 2 diabetes mellitus.

Objectives. To assess the impact of preventive counseling with focus on diet modification on metabolic parameters in patients (pts) with high/very high CV risk who visited Health centers.

Methods. This is a prospective randomized controlled study of pts aged 40 to 65 years with high/very high CV risk ($\geq 5\%$ according to the Systematic Coronary Risk Evaluation scale [SCORE]) and any 2 criteria for metabolic syndrome. Pts were randomized into 2 groups in 1:1 ratio. The intervention group received comprehensive preventive counseling with focus on diet modification followed by remote preventive counseling by phone every two weeks for the first 3 months after enrollment (a total of 6 sessions). The control group received usual care in Health centers which also included basic preventive counseling.

Results. A total of 100 pts (women — 82%, aged 59.74 $\pm$ 4.66 years) were randomized. At baseline 93% pts had high and 7% — very high CV risk. The groups were well balanced according to demographic and clinical features. At 1 year of follow-up pts from the intervention group experienced significant improvement of metabolic parameters vs control: their diastolic blood pressure (BP) decreased by 5.62 $\pm$ 7.7 mm Hg, total cholesterol (TC) by 0.5 $\pm$ 0.83 mmol/l, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) by 0.46 $\pm$ 0.62 mmol/l. Both groups experienced statistically and clinically significant decreases in systolic BP (intervention group, -17.76 $\pm$ 16.2 mm Hg; control group, -13.44 $\pm$ 15.6 mm Hg; both groups $p < 0.001$). Nevertheless, the difference between groups at 1 year was not significant.

Table. The effects of preventive counseling with focus on diet modification and remote phone support.

	Intervention group		Control group		P for change from baseline
	Baseline	After 12 months	Baseline	At 12 months	
Systolic BP, mm Hg, mean $\pm$ SD*	148 $\pm$ 19.9	130 $\pm$ 13.19	147 $\pm$ 18.9	134 $\pm$ 14.2	n/s
Diastolic BP, mm Hg, mean $\pm$ SD	85.5 $\pm$ 9.5	79.9 $\pm$ 8.2	84.8 $\pm$ 8.8	82.7 $\pm$ 7.6	p<0.05
TC, mmol/l, mean $\pm$ SD	6.37 $\pm$ 1.24	5.87 $\pm$ 1.13	5.94 $\pm$ 0.94	5.82 $\pm$ 1.04	p<0.01
LDL-C, mmol/l, mean $\pm$ SD	4.16 $\pm$ 0.97	3.74 $\pm$ 0.90	3.97 $\pm$ 0.84	3.83 $\pm$ 0.96	p<0.01
Blood glucose, mmol/l, mean $\pm$ SD	5.45 $\pm$ 0.57	5.56 $\pm$ 0.48	5.19 $\pm$ 0.65	5.35 $\pm$ 0.55	n/s

* SD — standard deviation.

Conclusion. Preventive counseling with focus on diet modification followed by 3 months remote support by phone provided a significant improvement of metabolic parameters.

033 COMPARATIVE EFFICIENCY OF HOUSE AND OFFICE TELEMETRIC CONTROL BP AND THE ECG IN IDENTIFICATION OF CARDIOVASCULAR INCIDENTS AT PATIENTS WITH HIGH CARDIOVASCULAR RISK IN THE REMOTE AND HARD-TO-REACH LOCATIONS OF WESTERN SIBERIA

Potapov A. P., Kulikova I. B., Nemkov A. G., Zakharov A. A., Olennikov E. A., Sherbinin A., Yarcev S. E., Lagutova E. A.

Regional center of telemedicine integration at State-funded health institution of the Tyumen region "Regional clinical hospital No. 1", Tyumen, Russia
dr.potapov@tokb.ru

The traditional telemedicine technologies, such as remote "doctor-patient" or "doctor-doctor" consultations, allows reducing the frequency of hospitalizations and emergency calls, but has no significant effect on mortality and the incidence of complications in patients with high cardiovascular risk. Against this background, remote health monitoring using telemetry control of blood pressure (BP) and the electrocardiogram (ECG) may have better results. 997 patients with high cardiovascular risk permanently living in far and hard-to-reach locations of Western Siberia were investigated with the help of the BP and ECG remote control data. Electronic BP monitors and single-channel mobile ECG recorders with data transmission over radio units were used as sensors. The observation period was 24 months. Data processing was carried out in the regional telemedicine center, with subsequent informing of patients, therapists, and medical emergency wards, if necessary. The 18,342 measurements performed by medical personnel at first aid-obstetric stations and outpatient clinics conditions, and 11,412 measurements performed by patients independently at home, in "on-demand" mode. Cases of deviations from target BP and all types a rhythm and conductivity disorders considered. In addition, the presence or lack of complaints at patients at the time of BP and ECG registrations considered. As the end-points, cases of hospitalization, calls of ambulance and sanitary aviation, were accounted. The number BP deviations from target values, detected during measurements at medical organization conditions and home conditions, was similar ($12,43 \pm 0,84\%$ and $10,62 \pm 0,76\%$, $p > 0,05$), asymptomatic incidents are registered approximately in half of cases ($7,03 \pm 0,98$ and $5,86 \pm 1,02$, $p > 0,05$). The number of a rhythm and conductivity disorders also doubtfully differed at registration of the teleECG on in medical office conditions and at home ($5,32 \pm 0,22\%$ and $5,98 \pm 0,24\%$, $p > 0,05$), the lack of active complaints of patients is noted almost in every second case ($3,21 \pm 0,55$ and $2,86 \pm 0,72$, $p > 0,05$). The number of hospitalization, calls for ambulance and sanitary aviation concerning cardiovascular diseases in group of patients with the revealed "office" BP/ECG incidents was significantly higher, than at patients with "house" BP/ECG incidents ($5,37 \pm 0,12\%$ and $2,08 \pm 0,10\%$, $p < 0,05$), but the benefit of hospital care and emergency medical service wasn't verified. No cardiovascular deaths were registered at patients during observation. Rather high level of asymptomatic BP/ECG deviations, no depended of registration conditions, discovered. Significantly higher level of hospitalizations cases and air/common ambulance calls for patients with "office" BP/ECG incidents observed, irrespectively the results of rendering the hospital care, which can reflect only increased alertness in the provision of medical care in a medical office conditions, into account zero mortality in group. Expected, that a direct relationship between effectiveness of remote health monitoring and the number and frequency of measurements exist. Further researches will concern to explore the opportuni-

ties of noninvasive, continuous, and time-consuming remote monitoring of human biological parameters, such as BP, ECG, and hemostasis at patients with high cardiovascular risk. The main problems in the development of such systems are the selection of safe and comfortable biological sensors, the construction of effective big data transfer and processing systems, search of the online data mining software and algorithms of the corrective and protective actions.

034 USE OF AUGMENTED REALITY IN IMPROVEMENT OF PATIENT EXAMINATION/MONITORING PROCESS ON THE EXAMPLE OF A WIRELESS HEART RATE MONITOR

Proniewska K.¹, Dołęga-Dołęgowski D.¹, Łudzik J.¹, Dariusz Dudek²

¹Department of Bioinformatics and Telemedicine, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

²Department of Interventional Cardiology, University Hospital, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland
kaludia.proniewska@uj.edu.pl

Main goal of Augmented Reality (AR) technology is that it extends what people can see with additional data/information. People can get information without need of using any input devices like mouse or keyboard. Until recently this technology was not evolving very well as there were a lot of technological limitations. Now everything changed and many different types of AR devices appeared on the market.

Currently the entire process of patient examination is done by doctors with many hi-tech devices which still present results on separate screens/outputs. Each device contains a screen where the physician needs to look for result/progress, without a unified layout. This pulls their attention away from patient, which is unwanted especially at Intensive Care Unit's (ICU) or Critical Care Unit's (CCU). A universal device, which would contain all the information in one place would be greatly appreciated in these settings.

Main goal of this work is to show the capability of Augmented Reality to be used during patient's examination by looking at him without the need to look away to view important vital signs on various devices around the bed, specifically to show how information from a medical device can be collected and broadcast to a AR-capable device over WiFi. To make it work, a dedicated interface between diagnostic devices and Augmented Reality Glasses was developed. This was realized using a Raspberry Pi microcomputer connected to the HeartRate sensor. Heart rate sensor returns very exact values from heart reads. Value range of sensor is from 1 to 1024 which is very good for precision and future development of solution (Fig. 1). The computer collects patients' heart rate data and after analysis sends it over WiFi network to AR device where the patient's heart rate is displayed. Specifically, for every new value of heart beats per second, application executes a linux-based command which opens a dedicated UDP port and shares data from the algorithm over it. Data can be accessed by any software/device which knows Raspberry Pi's IP address and UDP port number. Next, we have used AR device, running Windows-based operating system, to access the data sent from Raspberry Pi. Applications running on AR device are written in Unity Engine, which allows to use all advantages of Augmented Reality technology. In our case, the application connects to a specific IP address and UDP port, and listens on them for incoming data. New information is automatically presented to the doctor in real time, whilst allowing continued and undisturbed doctor-patient interaction.

The purpose of this solution was to show how easily it can be to relay information from medical devices onto AR apparatus. For the first time the physician is not limited to the place where the device screen is placed/installed. Thanks to this solution, one can imagine that every medical information can be digitalized, sent and displayed on AR devices.

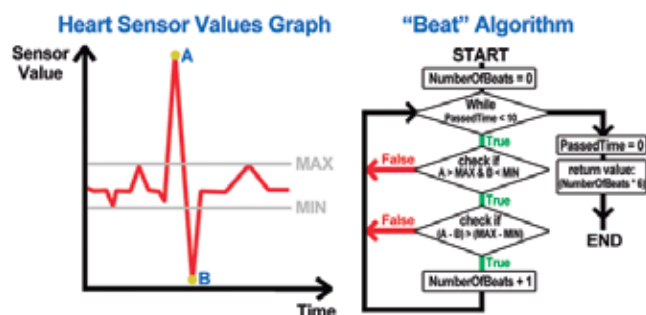


Fig. 1. Value range of sensor.

035 ROBUST TOPOLOGICAL APPROACH TO ECG ANALYSIS FOR EXPRESS ASSESSMENT OF THE PATIENT'S CARDIAC STATUS

Romanetz I. A.¹, Kurilovich A. A.², Guria G. Th.^{1,2}, Kopylov Ph. Yu.³

¹National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

²Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia

³Institute of Personalized Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia

romanetz@gmail.com

Due to the rapid increase of the variety and quality of mobile gadgets designed to make express cardiac status analysis, and also due to improvements of ECG processing and analysis methods, the efficiency of cardiomonitoring has significantly increased. For patients with mobile cardiogadgets, it is nowadays possible to track changes in their own cardiodynamics in real time and to record their episodes of negative cardiodynamics. However, there is still a range of situations in which available methods of ECG analysis do not provide correct results. Such situations, in particular, include the cases of so-called "transitional cardiodynamics", when the diagnostically significant changes on the ECG are not clearly expressed.

The report will present our approach to ECG analysis, based on the topological analysis of the wavelet spectrum of the electrocardiograms (there is a patent for the invention). The use of this approach is demonstrated on examples with different cardiodynamics. In particular, scenarios of the initial development of myocardial ischemia and scenarios containing the onset of an episode of atrial fibrillation will be considered. With the help of the developed approach, new significant indicators of negative cardiodynamics were found. The internet service that makes it possible to analyze ECG signals online was developed and launched.

The proposed approach to ECG analysis can be used in addition to existing methods of ECG analysis for the purpose of primary assessment of the patient's cardiac status. The use of topological methods will allow to expand the possibilities for identifying and preventing critical states in cardiodynamics.

036 MATHEMATICAL MODEL OF HEMODYNAMICS

Rudenko M. Yu., Zernov V. A., Voronova O. K.

ANCO of Higher Education Russian New University, Moscow, Russia

cardiocode.rudenko@gmail.com

The presentation covers the results of the study of transport function of blood circulation system which have the underlying basis of the original hydrodynamic theory of the 'third' mode of liquid flow. It has been shown that blood flows in vessels in exactly this mode. It allowed us to work out a mathematical model of hemodynamics which in its turn led to the development of a new method to indirectly determine volumetric parameters of hemodynamics using lengths of heart cycle phases.

The speed of liquid flow must change with every impulse according to strict rules. Specifically:

- instantaneous speed of liquid flow along an elastic tube changes in the impulse according to the following formula:

$$U_t = U_0 (t_0 / t)^{0.4}; \quad (1)$$

- instantaneous radius of the opening of an elastic tube during its expansion changes according to the following formula:

$$r_{+t} = r_0 (t / t_0)^{0.2} \text{ при } t_0 \leq t \leq t_1; \quad (2)$$

- instantaneous radius of the opening of an elastic tube during its contraction changes according to the following formula:

$$r_{-t} = r_0 \{ \varepsilon + \beta [\varepsilon - (t / t_0)^{0.2}] / 2 \} \text{ при } t \leq t_2; \quad (3)$$

- maximum speed of liquid flow in an elastic tube in the impulse equals:

$$U_0 = 37.5 g t_0 [(5\varepsilon - 2)^3 - 27] / [(5\varepsilon - 2)^5 - 243]. \quad (4)$$

The developed mathematical model of how the optimum hydraulic system operates has been adapted to describe the processes in blood circulation system.

The equations that have been worked out have made it possible to measure the following parameters in each heart cycle:

SV — systolic volume of blood, (ml);

MV — blood circulation volume per minute, (l/min.);

PV1 and PV2 — blood volumes flowing into the ventriculus of the heart during early diastole and atrium systole respectively (ml);

PV3 and PV4 — blood volumes driven out of the ventriculus during fast and slow outflows respectively (ml);

PV5 — blood volume that the ascending aorta pumps during a systole working as a peristaltic pump (ml).

Clinical studies have confirmed theoretical calculations, which allowed to use this method effectively in cardiology practice.

037 INFORMATION SECURITY RISKS IN TELEMEDICINE

Ryabkov I., Kozhin P.

IT & Internet technologies Department of Sechenov University, Moscow, Russia

r_ilia@mail.ru, pkozhin@gmail.com

Information technology has become an integral part of our lives, we communicate on social networks, register, exchange contacts, make payments through mobile applications, businesses make multimillion-dollar transactions, storing a variety of data in the cloud, which, in turn, contain confidential and trade secret.

Health care is not an exception, against the background of the widespread introduction of telecommunications, reducing the cost of communication channels, the position of the state, which determined the priority of public policy to preserve and strengthen public health through the formation of a healthy lifestyle and improve the availability and quality of health care — health care is an Outpost due to the growing interest of the population to their own health.

The rapid development of new information technologies in health care in recent years is characterized by the fashionable term *telemedicine*. Having gone through a complex and thorny process of evolution from the transmission of cardio readings with the use of the phone at the beginning of the last century to the conduct of teleconsultations of patients and staff, the exchange of information about patients between different institutions, remote recording of physiological parameters, control of operations in real time, at the moment telemedicine is a promising trend. This situation brings health care to a new level of development, having a positive impact on all aspects of its activities.

The world health organization defines this modern branch of medicine at the intersection of high technology and medical science as *activities, services and systems related to the medical care from a distance by means of information and communication technologies aimed for promoting development of health, epidemiological control and the provision of medical care, as well as training, management and research in the field of medicine*.

The most complete definition of telemedicine technologies was introduced in the article *Remote medicine: Problems and*

Experience (Karpov O. E., Lyashchev S. A.) — it is a set of organizational, technical and other measures used in the provision of medical services to the patient with the use of procedures, tools, and methods of data transmission over communication channels, ensuring the reliable identification of participants in the information exchange — the doctor, the patient or his legal representative.

But regardless of the definition telemedicine, as a technological alternative to traditional processes in health care, must necessarily meet the requirements of information security in general and the requirements for personal data security in particular. More specifically, telemedicine should implement a set of organizational, technical measures to protect information from unauthorized access, destruction, modification, disclosure, and access delays, ensuring confidentiality, integrity, availability, authenticity, reliability, resiliency, and identity, in accordance with applicable international ISO standards and regulatory and legal support.

A series of ISO standards, containing practices and recommendations for the creation, development and maintenance of information security management has an index of 27000 and includes 15 provisions with consistent numbering. Conditionally this series of standards can be divided into 4 sections:

- review and introduction to terminology, description of terms used in the field of security;
- mandatory requirements for the information security management system, a detailed description of the methods and means of system management. Is the main standard of this group;
- audit recommendations, guidance on safety measures;
- standards recommending practices for implementation, development and improvement of information security management system.

Non-compliance or insufficient security measures in the provision of telemedicine services can have a negative impact on the quality of medical care itself, and undermine confidence in the service which is especially important when the number of personal data leaks increases. Thus, according to the research of Infowatch, in 2016 in comparison with other industries the largest percentage of data leaks (25.8%) occurs in medical organizations which is 5.6% more than in 2015 (see Fig. 1).

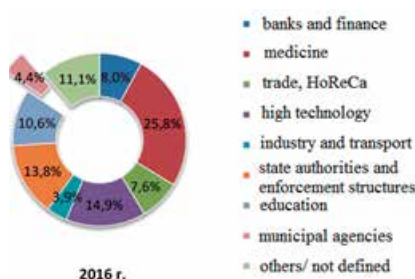


Fig. 1. Distribution of the number of leaks and the volume of compromised personal data by industry.

The number of leaks caused by the external spoilers increased by 3.5%, which indicates a special *attractiveness* and liquidity of these data in the market (see Fig. 2,3).

There are quite a lot of types of telemedicine classification according to the method of application and data transmission. At the same time, in relation to personal data (PD), the area of telemedicine can be divided into two parts, clinical and home. Between the areas there is a bidirectional information transmission (synchronous, asynchronous) in any of its manifestations: text, video, audio, formats of various medical standards — ASTM, ASC X12, IEEE / MEDIX, NCPDP, HL7, DICOM, using all types of communication-mobile devices, removable media, network, e-mail, messengers, cloud services, etc. Below is a schematic representation of the information transfer process (see Fig. 4).

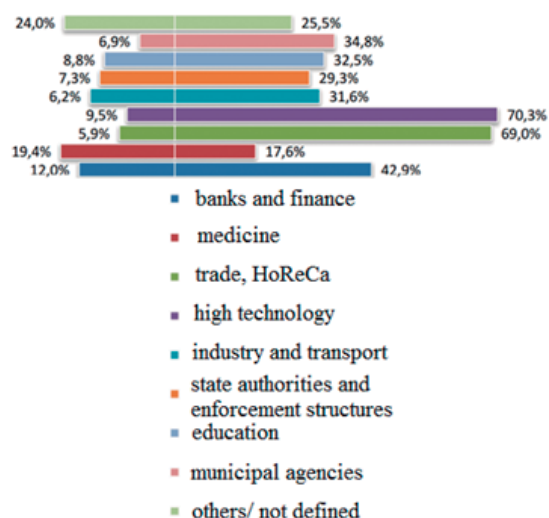


Fig. 2. Percentage of intentional PD leaks under the influence of internal (left) and external (right) attacker of the total number of PD leaks by industry, 2016.

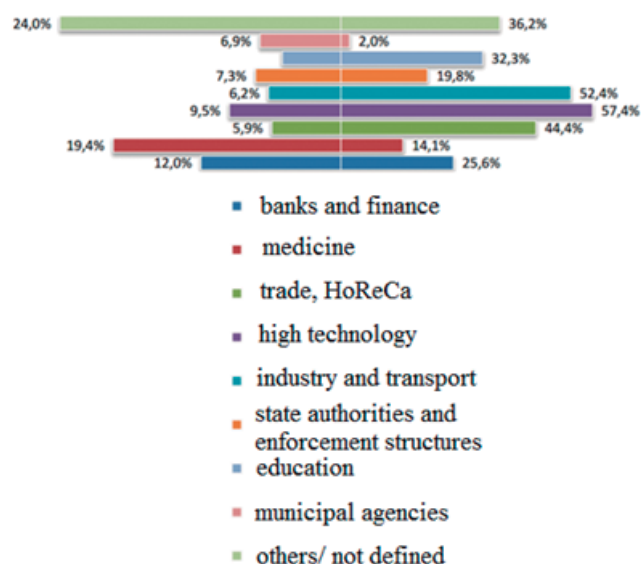


Fig. 3. Percentage of intentional leaks of PD under the influence of external (left) and internal (right) attacker from the total number of leaks of PD by industry, 2015.

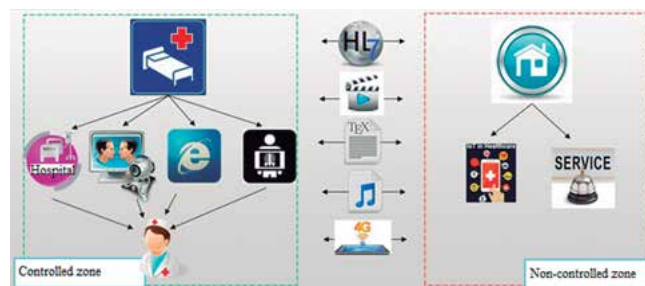


Fig. 4. Process of information transmission in telemedicine systems.

Distortion, falsification, deletion, disclosure of some information, as well as disruption of its processing and transfer to information automated systems can cause moral, material and, as a consequence, reputation damage to all participants of the information exchange.

Unfortunately, the issue of information security is usually raised only after the leakage of confidential information. And medical organizations are not always able to provide an adequate level of

data protection, and to resist different kinds of impacts on critical information. The reasons for the lack of data protection corresponding to its importance can be the lack of funding and the lack of trained professionals in information security.

Therefore, in the clinical zone, we have a *conditionally* controlled area. Only when a medical organization fulfills all the requirements for the personal data protection and the security process itself is systematic, the data are transmitted through encrypted channels, information security tools are implemented and effectively operated, routine work is performed, staff with access to data are trained, instructed, have a proper level of knowledge in the field of information security and can apply knowledge in practice.

Home zone is potentially dangerous due to several factors:

- low level of computer literacy of end users, patients, like most users do not attach due importance to the instructions and privacy policies;

- inability to control the operation of the patient's personal devices (smartphone, computer, tablet, Wi fi point, Bluetooth, USB).

Except the standard risks and threats to information security the world of telemedicine brings new. Their underestimation can further lead to mass leakage of information, loss of confidence. The problem is particularly relevant in conditions of increasing exponentially the number of smart things, in particular, in medicine too (Fig. 5).



Fig. 5. Growth tendency of IoT devices.

With the constant increasing the number of devices involved in telemedicine information exchange new vulnerabilities are emerging. Lack of security leads to an increase in the number of cyber attacks, and the attacker gets access to confidential information and the device itself, and it can be a vital device.

In 2008 a team of researchers from the Archimedes Center for Medical Device Safety at the University of Michigan confirmed the possibility of hacking pacemakers, resulting in possible access not only to personal information, but also to make configuration changes. For this reason, in 2013 doctors of the former Vice President Dick Cheney disabled the wireless capabilities of the pacemaker to stop possible attacks.

Against the background of scandals in 2017 with the leakage of personal data and cyber attacks of the encoder WannaCry and extortionist Petya, there may be a decrease in the patient's confidence in telemedicine services. According to Kaspersky lab, the number of attacked users in this period reached two thousand. Most incidents were recorded in Russia and Ukraine, as well as cases of infection were observed in Poland, Italy, Great Britain, Germany, France, the USA and a number of other countries.

Causes and risks:

- companies engaged in the development of devices, mobile applications and software are primarily focused on capturing the market for maximum economic benefit, so they do not always pay due attention to security, as this requires additional testing and the involvement of information security specialists;

- There are no specialized committees governing standards, protocols, and services. Each producer uses its own convenient protocols, which makes it extremely difficult to use standard means of information protection, and makes it necessary to study additional threats and build specialized protection;

- Many devices do not assume the possibility of updating, and their service life is very high. So, the vulnerability set out by the producer will remain the entire useful life;

- Some devices work in such a way that the patient has no or almost has no idea about the internal functioning of the device, not to mention his control;

- There are no options to prevent the occurrence of security problems;

- There is the possibility of using security holes of a device to capture all the network and transmit confidential information on the activities of the patient — physical, intimate, religious;

- Devices are used as reference points to gain control over other systems and can also be used as botnets;

- Standard account from the producer, weak authentication without a possibility of change;

- Use of insecure cloud infrastructure;

- Lack of encryption when transferring data, sometimes the transfer is in text format;

- The physical security;

- Under such conditions, there is an urgent need to ensure;

- State regulation and standardization of protocols and services between devices;

- Adequate protection, both in the transmission and storage of all collected personal data, with the possibility of limiting access;

- If necessary, the de-identification or anonymization of data;

- minimization of the collection of personal information from the patient, clear regulation of the volume of transferred information;

- Carrying out educational and training activities, both among patients and among medical personnel, as an important factor aimed at reducing the risks of information leakage;

- Development of specialized means of information protection considering medical specifics.

038 EMPIRICAL RESEARCH ON THE ACCEPTANCE OF DIGITAL TECHNOLOGIES IN MEDICINE. HEALTH CARE OF AN AGEING POPULATION IN RURAL REGIONS

Safi S., Schachinger A., Quat-Faslem I., Thomas F., Schmailzl K.J.G.

Ruppiner Kliniken GmbH, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité, Berlin, Germany

Sabur.Safi@MHB-Fontane.de

Problem, Aim. The sustainability of digital innovations in medicine is determined mainly by its acceptance: from patients, doctors and physicians' assistants, and nursing services.

On that point, we analyzed possible predictors. These predictors tested we referred them to the dissemination (market development), the use (uptake) and experiences of health apps (*EPatient Survey* 2018). Thereby results a current, comprehensive view on acceptance and market of digital technologies in medicine.

Methods. *EPatient Survey* 2018 is the largest (N = 9.700) online survey on digital health in German-speaking countries. Each year in March and April approximately 80 health portals, health insurance companies, startups, media houses, patients' organisations put the survey online. The questionnaire comprises about 80 items, so that dissemination, effects and dynamics of digital health applications can be determined in an unprecedented level of detail.

Results. For the development of new digital solutions in care the knowledge of digital markets and consumer psychology and behavior are crucial: for a focused strategy, product development and business models. End product properties, scenarios of care, trends of scaling-up of applications in the health market as well as willingness to pay form the basis and are the drivers for all companies in this market.

Conclusion. In conclusion, acceptance research shows up the factors which contribute to a maximum acceptance and usage of new digital technologies. Comparison and correlating of indices of acceptance with data on market penetration, utilization and valuations of health applications by the end-users leads to recommendations for action for digital care concepts and applications.

039 DIGITAL SOLUTIONS FOR CROSS-SECTOR MEDICAL CARE

Safi S., Thiessen Th., Goehler J., Schmailzl K.J.G.

Ruppiner Kliniken GmbH, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité, Berlin, Germany

Sabur.Safi@MHB-Fontane.de

Introduction, background, problems. “Digilog” is an acronym for “digital and analog companion for an aging population”. The objective is the safeguarding and continued development of health care with digital health applications and multidisciplinary cooperation in remote regions away from major centers: initially for chronically ill and secondarily for acutely ill patients. Its core is an *eHealth Center* for all digitally received health-related data.

Utilizing the digital transformation of medicine, sensor systems, mobile digital patient files and other innovation paths are linked in digilog to regional medical care.

Approach, methodology. In contrast to many telemedical initiatives, the established, predominantly proprietary stand-alone solutions of established entrenched or medical *call centers*, whose services are intended for subscription, the digilog *eHealth Center* is a “substation”, in which entirely different streams of data converge (currently ECGs, blood pressure, laboratory and microbiological data, image scans etc.). The unique characteristic of this approach is the interweaving of consumer health innovations from and for the living environment of the patients with the IT infrastructures of the outpatient and inpatient care facilities. The integration of these new applications at the level of professionals ensures acceptance and continued education based on it.

These are currently being analyzed and integrated 24/7 by medical personnel in accordance with “artificial intelligence” algorithm training methods and the findings are distributed to the treating family doctors, to the patients themselves or their relatives. “Digital interventions” help the patient in his/her daily routine with solutions on his/her smartphone.

Results, conclusion. Digilog is a hybrid model of an “analog” care network and digital, mobile, point-of-care diagnostic and Internet medicine with the objective of simultaneously personalized and resource-conserving care. The underlying philosophy is the ‘*boundaryless hospital*’ that is characterized by micromedical technology compatible with everyday life. All regional care-relevant partners such as networks of physicians, home care services and district nurses are integrated as “analog” companions and shape the care based on the available digital real-life patient data. The digital approaches and care solutions link the data from the patient world and the professional medical world into a database to be used by both the medical professionals and the patients. This approach is currently being constructed and tested in a model region of the Federal State of Brandenburg around Fontanestadt Neuruppin. It also assures a digitalization strategy for rural areas with an aging population that is independent of standards and open to innovation.

Note. Only relevant for the publisher digilog is a research association of a total of 37 partners, which is being supported by the Gesundheitscampus [Health Campus] Brandenburg together with two other research associations of the MWFK [Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Culture (Ministry of Science, Research and Culture)] during its establishment and was launched on March 1, 2017. The spokesperson and overall coordinator is Prof. Kurt J.G. Schmailzl.

040 EN ROUTE — GENETICALLY INFORMED, DIGITALLY ACCOMPANIED

Schmailzl K.J.G., Thomas F., Safi S., Quaet-Faslem I., Caumanns J.

Ruppiner Kliniken GmbH, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité, Berlin, Germany

kjgs@mailbox.org

Background. The supposed big changers of medicine today — genetics and digital care — are not yet integrated in daily practice. Either you look for mutations in a given suspected gen, or you go for monitoring vital data like heart rate. Bringing together background

information on the genetic risk profile with real-time vital data will enhance the prognostic power of each.

Approach. As a spin-off of the digilog (‘Digital and analog companions of an ageing society’) project (funded by the Federal State of Brandenburg, Germany), a bundle of vital data like ECG, blood pressure, fitness tracking, blood chemistry, microbiology, and mobile imaging becomes available on a tight time scale. Whenever you get a trend out of the various health-related data you can re-analyze the exome of the patient regarding the most recent deviations.

We looked for the association between short and mid-term risk trends and risks in the long-term.

Results. Using short and mid-term risk terms based on digital companions (like wearables) can be used to guide in-deep genetic diagnostics. This was done as a proof of concept with genetically induced or mediated arrhythmias, either inherited electrical heart diseases or because of heart failure. We found a higher hit ratio of genetic testing if based on trends of heart rate, heart rate variability and complex arrhythmias.

Conclusions. Genetic testing should probably be done according to risk profiling by using corresponding vital signs. On the contrary, monitoring should still be oriented towards genetic background information.

041 BOUNDARYLESS HOSPITAL

Schmailzl K.J.G., Thomas F., Safi S., Quaet-Faslem I., Caumanns J.

Ruppiner Kliniken GmbH, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité, Berlin, Germany

kjgs@mailbox.org

Background. Demographic trends in rural regions may be summarised simply. People and their doctors run low and the municipalities age with those who stay. The increasing incline between modern high-tech medicine in the cities and the country doctor boosts the demographic effects; as a result historically, evolved structures are disintegrating more and more despite the increasing needs.

Approach. In the digilog (‘Digital and analog companions of an ageing society’) project (funded by the Federal State of Brandenburg, Germany) the provision with care and health services in rural regions becomes secured and updated.

It uses and integrates ECG, blood pressure, fitness tracking, blood chemistry, microbiology, and mobile imaging.

The interconnecting clamp for new structures of care on a large scale responding to new needs is an *eHealth Center*. The *eHealth Center* carries highly advanced medical technologies which are traditionally hospital-based to the individual patient’s home. This redefines the hospital that increasingly acts beyond its walls (boundaryless hospital) by a network digital and analog companions (from digital monitoring to community nurses).

This joint research project is put to the test in the Mark Brandenburg, 60-120 km to the west of Berlin.

Results. An *eHealth Center* as a solely monitoring center is neither economically efficient nor medically effective. Heart of such an institution instead must be the cross-linking and dissemination of health care services provided until now only centrally.

Digital health tools enhance the administration, steering, and execution of health care at various sites while following uniform, modern standards of care.

The Brandenburg experience could be a blueprint for similar regions of jeopardized traditional health care.

042 WEARABLE MULTI-SENSOR PLATFORM WITH 7 DAYS-ECG

Schmailzl K.J.G., Thomas F., Toumi H., Woellenstein M.

Ruppiner Kliniken GmbH, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité, Berlin, Germany

kjgs@mailbox.org

Background. Today you either get a fitness tracker out of the consumer health products’ world easy to apply but with seriously limited informative value, or you go for a medical product like a traditional Holter ECG with proven validity but limited suitability for

daily use. There is a need for serious monitoring of vital data beyond pulse rate and counting steps, data which could be integrated in a professional setting.

Approach. As a spin-off of the digilog ('Digital and analog companions of an ageing society') project (funded by the Federal State of Brandenburg, Germany), we developed a wearable multi-sensor platform with a 7 days-ECG implemented. The device is glued to the thorax and does not have any cables; you even can have a shower with it. You get a full-disclosure ECG with 3 leads. We tested validity and reliability with 200 patients and compared the results in a subset to a simultaneously applied conventional (24 h) Holter ECG.

Results. Drop-out rate (mainly due to operating errors or technical problems) was 3 % (6/200). Acceptance by patients and referring doctors was excellent. Atrial fibrillation was detected in the 7 days-devices more often and more reliable than in the 24 h-Holter ECGs. Detected heart rates, ectopic beats and atrial fibrillation were comparable. The rate of artifacts was significantly lower in the wearable group.

Conclusions. A wearable multi-sensor platform with a 7 days-ECG implemented was successfully tested as proof-of-concept and compared to conventional Holter ECG.

043 DISTINCTION OF PHYSICAL ACTIVITY AND STRESS USING RR INTERVALS

Seepold R., Scherz D.W., Crippa P.
HTWG Konstanz, Germany
ralf.seepold@htwg-konstanz.de

Introduction. According to the WHO, adverse stress can lead to increased anxiety and depression, alcoholism and substance abuse disorders, as well as violence and suicidal behaviour. The conduct of the heart in light of pressure and physical activity is fundamentally the same as the arrangement of observed parameters is lessened to one. Therefore, a more definite examination is important to identify contrasts and along these lines to keep checking with a diminished arrangement of parameters. The behaviour of the heart in response to stress and physical activity is incredibly similar just in case the set of monitored parameters is reduced to a single one.

Purpose. ECG (mobile) devices and activity observation devices can be used for crucial stress, however the most challenging remains: the proper classification between stress and (sport) activity. For this purpose, a test has been created. The obtained knowledge ought to supply a chance to differentiate stress from physical activity. The experiment was designed to come up with a set of different datasets for each phase: (1) resting, (2) active, (3) relaxing and (4) mental stress.

Methods. We collected information from healthy candidates engaged in regular physical activity. A system with three wireless mobile nodes was used: two EMG and one ECG node. The EMC nodes were placed on biceps brachii and the deltoideus medius for diagnostic technique information and with reference to the pectoral muscle major for EMG information. The heart rate was extracted from the ECG and every peak was compared with the previous and the RR interval was calculated.

Results. In 'resting' phase (1) (Figure 1) the information provided no reasonable changes, the interim stayed between 60-80 bpm and the variation between heartbeats stayed between 65-105 ms. Switching to the phase (2) 'active' (Figure 1) we watched an increase for heart rate and a shift in variation of heartbeats: interim changed to 150-180 ms. It is expected to use this shift to be the discriminator between stress and physical activity.

Conclusion. It is relied upon to utilize this move to be the differentiator amongst stress and physical action. It is additionally expected that there will be a critical distinction between each of the four phases of the test. Stress and physical action have comparative properties like variety in the pulse. It is essential for the advancement of a framework utilized for stress recognition to limit the misdetection of stress caused by physical exercises. Presently, the separation of physical action and worry for approval proposes can be acknowledged with a movement observing framework. To additionally affirm this starting result, a

greater study with more members must be performed, which is currently under planning.

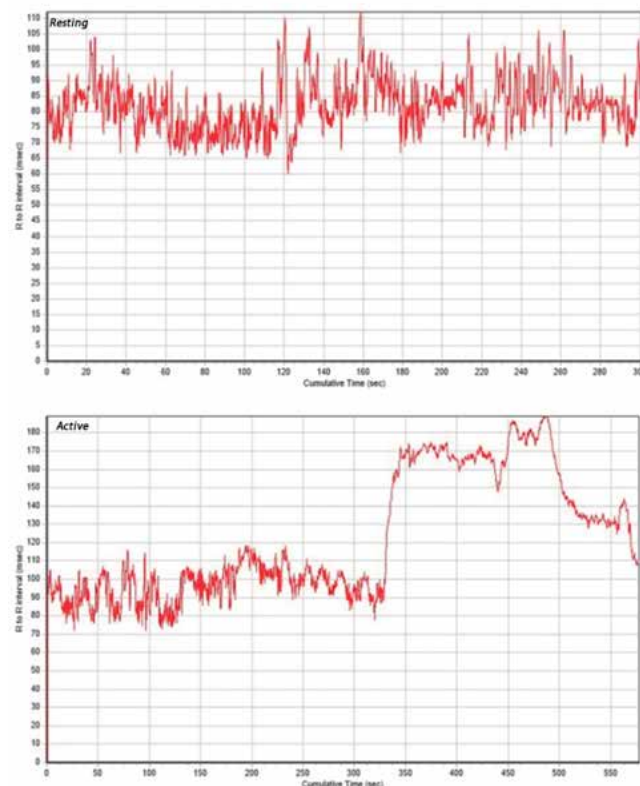


Figure 1. RR Intervals in resting (upper diagram) and active phase (lower diagram).

044 SAFETY ASSESSMENT OF AN EARLY DISCHARGE OF PATIENTS FOLLOWING ENDOVASCULAR TREATMENT OF CORONARY ARTERIES WITH TELEMETRIC ECG MONITORING

Silvestrova G. A., Basinkevich A. B., Danilushkin Y. V., Shamrina N. S., Bubnov D. S., Ryabikina G. V., Matchin Y. G., Ageev F. T.

National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia
galyasav@mail.ru

New methods of managing patients with coronary heart disease (CHD) after endovascular treatment procedures allow to reduce the time of a patient's stay in the hospital down to 24 hours, but one of the biggest challenges is to make sure patients are provided with the same level of safety they would usually get during a regular hospital stay of 3 to 7 days.

The aim of this study was to assess the safety of an early discharge of patients following endovascular treatment of coronary arteries. We have performed the standard Holter ECG monitoring as well as the ECG telemonitoring. Telemonitoring was performed with a single-channel device AATOS-ECG (Finland). Consisting of a compact portable recorder with electrodes, it can be connected to a smartphone via Bluetooth and can transmit data to a 24/7 online monitoring center with a minimum delay of 3-9 seconds. The monitoring center provided technical and medical support; patients had the opportunity to call the monitoring center and the attending physician in case of need. The physician had personal access to the central portal of remote ECG monitoring and could interpret patients' ECGs in real time.

Results. 363 patients were included in the study, 334 of them were treated with one stent (92%), 29 patients (8%) with two stents;

392 arteries were treated. The total duration of a patient's stay in the hospital was 23 ± 1.5 hours, the average stay after endovascular treatment was 19 ± 1 h. Telemonitoring was performed on 55 patients (15% of all patients included in this study), the monitoring channel was chosen based on target artery. The study was successfully conducted in 54 (98.2%) patients, in one patient (1.8%) the study failed due to a discharged smartphone battery. The quality of recording and transmission was good in 47 patients (85.5%) and satisfactory in 7 patients (12.7%). During the observation period, patients' smartphone batteries were recharged several times since they could operate without recharging 5 ± 0.5 hours. Online monitoring did reveal neither the life-threatening arrhythmias nor any ischemic changes in the terminal part of the ventricular complex. During offline interpretations of full record transcripts life-threatening arrhythmias were also not detected. However, supraventricular and ventricular ectopic activities were observed, notably unstable SV tachycardia (from 4 to 13 QRS complexes) was recorded in 2% of the cases, and prognostically unfavorable VES (3-4 grades according to Lawn-Wolf) was detected in 3% of the cases. No instances of ischemic changes of the ST segment were detected on the ECG.

Conclusion. The use of portable devices for ECG monitoring with real-time data transmission allows to efficiently monitoring patients after endovascular interventions with short-term hospitalization. The deficiencies of the used in the study telemetry technology include an insufficient number of monitoring parameters and weak batteries that require a recharge every 5-6 hours.

045 SIMULATIONS OF NON-TRANSMURAL INFARCT IN HUMAN VENTRICLES

Solovyova O., Di Achille P., Khamzin S., Rice J.J., Gurev V.

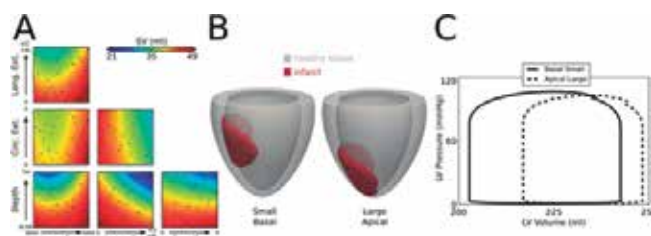
Institute Of Immunology And Physiology, Ekaterinburg, Russia

soloveva.olga@urfu.ru

Introduction. Myocardial infarction is a leading cause of premature disability and death. Determining which patient will experience heart failure after an acute myocardial infarction is difficult for clinicians with established biomarkers. Recent studies have demonstrated that computational models provide new and potentially better biomarkers for prediction and diagnostics of cardiac function after myocardial infarction [1]. However, one major limitation of existing FEM models is their inability to simulate mechanics of non-transmural infarction. In this study, we developed high-resolution computational model that allows transmural infarct depth to be parametrically varied. In addition to depth, we study the effects of infarct shape and location on stroke volume.

Methods. Simulations were performed on a 3-D FEM model of left ventricle contraction [2] using linear P1/P1 stabilized elements for efficient computations. We randomly selected 30 sets of parameters describing the infarct region and applied kriging approximation to infer cardiac output for an arbitrary set. The infarct shape and location were parameterized by four variables: longitudinal location, extension in the longitudinal and circumferential directions, and depth of the infarct region. A customized meshing procedure allowed us to accurately outline the infarct boundary with finite element faces.

Results. The figure shows maps of stroke volume with respect to infarct shape and location (panel A). Black dots represent samples of the training set. The depth of the infarct has the strongest effect on the stroke volume. For example, increasing infarct depth from 50% to 100% reduced stroke volume by 40% from $SV = 37$ ml to $SV = 22$ ml, respectively. Longitudinal position of the infarct region had a weaker influence, with infarcts centered at $\sim 1/4$ of the apical-basal distance exhibiting a slightly worse stroke volume when keeping the other parameters fixed at mid-range values. Circumferential extension had instead only minimal effects. Panel B shows two representative cases of infarct models with different shapes: a small basal lesion and a large apical one. Panel C shows simulated PV loops for these two cases ($SV = 31$ ml for dotted line, and $SV = 38$ ml for solid line), demonstrating comparable stroke volumes despite the difference in infarct shape and location.



Conclusion. In this study, we performed parametric studies on high-resolution FEM models that accurately describe non-transmural infarct. We show that transmural extension of the infarct strongly affects stroke volume. Extension of this approach has potential to assist in diagnostics using cardiac magnetic resonance or ultrasound imaging.

Acknowledgements. Decree of the RF Government #211, 16/03/2013, Program #27 of Presidium of RAS.

046 LONG NON-CODING RNA CCRR CONTROLS CARDIAC CONDUCTION VIA REGULATING INTERCELLULAR COUPLING

Lihua Sun¹, Lina Xuan¹, Zhenwei Pan¹, Yong Zhang¹, Baofeng Yang^{1,2}

¹Department of Pharmacology (State-Province Key Laboratories of Biomedicine-Pharmaceutics of China, Key Laboratory of Cardiovascular Medicine Research, Ministry of Education), College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin, P. R. China;

²Department of Pharmacology and Therapeutics, Melbourne School of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Dentistry and Health Sciences, University of Melbourne, Melbourne, Australia.

hmuzhangyong@hotmail.com, yangbf@ems.hrbmu.edu.cn

Our study therefore revealed a novel molecular mechanism for arrhythmogenesis in HF at the lncRNA level with CCRR (cardiac conduction regulatory RNA) playing a critical role in preventing ventricular tachycardia in HF, and suggested that lncRNA replacement might be a potential therapeutic approach to strengthen the intrinsic anti-arrhythmic potential of the heart. Here we show that a lncRNA designated CCRR was downregulated in a mouse model of heart failure (HF) and in patients with HF, and this downregulation caused cardiac conduction disturbances with enhanced arrhythmogenicity (increased incidence and duration of ventricular tachycardia). CCRR overexpression by lentivirus carrying the CCRR gene eliminated these detrimental alterations in HF mice, whereas CCRR silencing by lentivirus vector carrying a siRNA promoted arrhythmogenicity in otherwise healthy mice. In our efforts to decipher the electrophysiological mechanisms for the enhanced arrhythmogenesis, we observed that either HF or CCRR knockdown caused significantly destruction of the intercalated discs and rupture of gap junctions that are critical for cardiac excitation-contraction coupling, both in mice and patients. Consistently, CCRR knockdown slowed longitudinal cardiac conduction velocity, whereas CCRR overexpression improved it. Furthermore, CCRR overexpression blocked endocytic trafficking of connexin43 (Cx43) from the plasma membrane so as to prevent Cx43 degradation by binding to Cx43-interacting protein CIP85, whereas CCRR silence enhanced endocytic trafficking of Cx43 and reduced Cx43 density in the cytoplasmic membrane. We have also identified the functional domain (FD) of CCRR, which could reproduced the functional roles of the full-length CCRR. This study characterized the role of CCRR downregulation in inducing arrhythmic phenotypes, defined intercellular uncoupling as a subcellular mechanism for the arrhythmogenesis, and deciphered backward trafficking as a signaling mechanism for reduced Cx43 protein in the plasma membrane in HF.

047 ANALYSIS SYSTEM BASED ON DIGITIZING PAPER ECGs

Tkachenko M., Basarab U., Chernyshova O.L., Silvin K.V., Stepanov K.U.

Union Five, llc, Russia
makseq@gmail.com

Introduction. The electrocardiogram made on the digital cardiograph is still printed on the classic linear graph paper and described by the doctor by hand. Medical personnel are not able to use the new equipment with all its functions and devices that could facilitate the workflow of the medical worker and reduce the time to make important decisions. Also, in Russia we witness the shortage of doctors specializing in functional diagnostics. The need of the population in the services of functional diagnostics is many times higher than the number of medical personnel which are currently on the staff of a medical organization.

Goal. The first goal is to recognize ECGs from paper and bring them to digital presentation. The second is to make a system where patient can sent the ECG using Internet as digital signal to doctor and then obtain medical opinion fast and easily. We focus on the first task as the kernel of our idea.

Methods. The ECG must be properly scanned and saved as a digital picture after the patient records it. Our Internet service gets this picture and convert image to digital ECG signal.

The primary task is the image segmentation: each ECG channel (I, aVL, aVR, etc) must be marked. Automatic and manual (by human) approaches are possible. We process channels independently and the next discussion is about some selected channel image. The key idea is to extract grid node coordinates (x, y) and try to undistort signal using them.

We need to normalize brightness and contrast over all the axes of the image. It's necessary for the stable classification for background, grid and signal pixels. The classification task using K-Means could be performed successfully if it uses suitable cluster initialization: background is near to white color always, signal is black, grid has middle brightness.

The classification task is done and now we need to detect every grid nodes. The solution is to brute-force all possible line parameters (angles and offsets) in vertical and horizontal directions and convolve these lines with extracted grid image at classification step. The intersections of such lines gives node coordinates (x, y).

These coordinates allow to undistort the signal from image. We use signal pixels obtained by classification and transform them from distorted to undistorted space where the grid has all lines which are strong parallel and the each cell is square.

Results. Now we built prototype system. It accepts scanned pictures from patients, converts paper ECG to digital presentation, sends it to the doctor. The diagnosis will be sent to the patient back as soon as doctor finishes it.

Outcomes. It's a complex task with a lot of different cases in the algorithm and business logic. We need a high amount of ECG pictures to solve it much better using neural networks and now we are working in this direction.

048 ORGANIZATION OF THE SYSTEM OF CORRESPONDENCE CONSULTATIONS (CARDIO BUREAU) IN CARDIOLOGICAL AND CARDIOSURGICAL PRACTICE OF KHAMAO-UGRA

Urvantceva I.¹, Kozhokar K.²

¹Department of Health of KhMAO-Yugra, Center of diagnostics and cardiovascular surgery, Surgut, KhMAO-Yugra, Russia

²Center of diagnostics and cardiovascular surgery", Surgut, KhMAO-Yugra, Russia
krisamber8@gmail.com

Remote technologies have been widely used in practical health-care in the diagnosis and treatment of patients with cardiovascular diseases in KhMAO-Ugra since 2002.

The purpose of this work is to show the effectiveness of the organization of the system of correspondence consultations (cardio-bureau) in the cardiological and cardiosurgical practice of KhMAO-Ugra.

Methods. The chairperson of the cardio-bureau is the chief freelance cardiologist of the Department of Health of KhMAO-Ugra, the main specialist is the chief freelance cardiovascular surgeon of the Department of Health of KhMAO-Ugra, the members of the cardio-bureau are leading experts in cardiology and cardiovascular surgeons. The tasks of the cardio bureau work includes: solving expert questions

on the diagnosis and treatment of patients with cardiovascular diseases; selection of patients for referral to Federal centres of Russia; consulting pregnant women with congenital malformations of the fetus. Work with medical organizations of the district is carried out through the system of teleconsultations AMC-Doctor.Net; also consultations are conducted on-line via video conferencing. Commission of cardio-bureau works in 4 groups: congenital heart defects — children and pregnant; heart rhythm disturbances — adults and children; ICD, acquired heart defects (adults, including defects in pregnant women), vascular diseases that does not require surgical interventions (except children) and patients with cardiosurgical diseases. The sessions of the cardio-bureau are held daily for all groups; the commission may recommend further follow-up, pre-examination of the patient, correction of therapy, admission to a hospital for the provision of high-tech medical care, or referral to a consultation with the Federal Center.

Results. The introduction of remote technologies into clinical practice allowed to significantly increase the volume of consultations conducted in recent years and availability of this type of medical assistance (Table 1).

Table 1

Structure of the cardio bureau consultation and patients sent to the Federal Centers of the Russian Federation for 2015 - 2017

Index	2015	2016	2017	Dynamics 2017/2016, %
All patients were consulted, including:	937	986	1491	51,22
* children with congenital heart disease	200	182	327	79,67
* pregnant women, including:	399	436	448	2,75
- congenital malformation of the fetus	79	115	148	28,7
- concomitant pathology of the cardiovascular system	320	321	300	-6,54
* other consultations (heart rhythm disturbances, ischemic heart disease, hypertension)	338	368	716	94,57
Sent to the Federal Centers	129	97	95	-2,06

Comparative analysis of cardio-bureau groups showed that there was a significant increase in the number of consultations of patients with heart rhythm disorders (+35.9% in 2017) and cardiological pathology that does not require surgical intervention (+35.5% over the analysed period). In 2017, 95 patients were sent to the Federal Centres of the Russian Federation for surgical treatment, 43 of them were children. In general, cooperation is carried out with 12 Federal Centres of the Russian Federation.

Conclusions. The use of remote technologies-the application of the cardio-bureau system — increases the effectiveness and quality of medical care for patients with cardiovascular diseases. Application of the technology allows to improve the efficiency of specialists of remote areas of KhMAO-Ugra. Advising patients using remote technologies improves the timeliness of referring patients with circulatory diseases to district clinics and Federal Centres of the Russian Federation.

049 ORGANIZATION OF THE WORK OF CARDIOLOGICAL ON THE TERRITORY OF KHANTY-MANSI AUTONOMOUS DISTRICT — UGRA

Urvantceva I.¹, Kozhokar K.²

¹Department of Health of KhMAO-Yugra, Center of diagnostics and cardiovascular surgery, Surgut, KhMAO-Yugra, Russia

²Center of diagnostics and cardiovascular surgery", Surgut, KhMAO-Yugra, Russia
krisamber8@gmail.com

In the message to the Federal Assembly, the President of Russia called the widespread introduction and development of telemedicine one of the priorities in health care. Remote technologies have been widely used in practical healthcare in the diagnosis and treatment of patients with cardiovascular diseases in KhMAO-Ugra since 2002. The four leading institutions of the KhMAO-Ugra conducts more than 4,000 remote consultations annually, both in planned and in urgent order.

The purpose of this work is to show the effectiveness of the organization of the work of cardiological remote-consulting points in the territory of KhMAO-Ugra.

Methods. Cardiological remote-consulting point was opened on the “District cardiological dispensary “Center of diagnostics and cardiovascular surgery” (Surgut) in 2011 with the aim of optimizing the provision of medical care to patients with acute coronary syndrome. From 2011 to 2017 on the territory of KhMAO-Ugra 6 cardiological remote-consulting points were organized: for patients with acute coronary syndrome №1 and 2 (“District cardiological dispensary “Center of diagnostics and cardiovascular surgery”, Surgut), №3 (“District Clinical Hospital”, Khanty-Mansiysk), №4 (“District Clinical Hospital”, Nyagan), №6 (“District Clinical Hospital”, Nizhnevartovsk); for children with congenital heart defects — №5 (“District cardiological dispensary “Center of diagnostics and cardiovascular surgery”, Surgut). Consultations are carried out round the clock, 7 days a week on-line. In the distantly territories, CardioJet complexes for ECG transmission using GCM operate.

Results. The introduction of remote technologies into clinical practice allowed to significantly increase the volume of consultations conducted in recent years and availability of this type of medical assistance. In 2017 the work of cardiological remote — consulting points has been optimized: the number of consulted patients with ACS has significantly increased. Since 2016 the registration of patients transferred to District cardiological dispensary according to the results of counselling is conducted. In 2017 a total of 1,692 consultations were held (cardiological remote — consulting points №1, 2 and 5), which is 43% more than in 2016; 1,231 patients transferred to District cardiological dispensary (73%), which is 21% more than in 2016 (Table 1).

Table 1

Indicators of work cardiological remote-consulting points №1, 2, 5 for 2015-2017

Index	2015	2016	2017	Dynamics 2017/2016
Consultations were held (№1)	53	251	773	more than 3 times
transferred to District cardiological dispensary on the results of consulting	29	124	349	more than 2.8 times
Consultations were held (№2)	150	773	910	18%
transferred to District cardiological dispensary on the results of consulting		861	880	2%
Consultations were held (№5)		10	9	-10%
transferred to District cardiological dispensary on the results of consulting		3	2	-33%
Total number of consultations		1183	1692	43%
transferred to District cardiological dispensary on the results of consulting		1016	1231	21%

Conclusions. The introduction of cardiological remote-consulting points in the territory of KhMAO-Ugra made it possible to increase the efficiency and quality of medical care for patients with cardiovascular diseases. Application of the technology allows to improve the efficiency of specialists of distantly areas of KhMAO-Ugra. The implementation of patient consultations using remote technologies improves the timeliness of sending patients with cardiovascular diseases to the district clinics to provide them with specialized, including high-tech, medical care.

050 MONITORING USING AMBIENT AND WEARABLE SENSORS FOR PREVENTION AND EARLY DETECTION OF SERIOUS HEALTH EVENTS IN ELDERLY PEOPLE

Urwylar P., Schutz N., Buluscheck Ph., Saner H., Nef T.

ARTORG Center for Biomedical Engineering Research, University of Bern, Switzerland
prabitha.urwyler@artorg.unibe.ch

Introduction. In our aging society, prolonged independent living is a question of individual preference in addition to an economical one. Recent studies have shown that increasing home care in comparison to institutionalization, may have a significant effect in lowering health-care cost projections. To realize this vision, major threats of healthy aging in the elderly have become a central challenge in recent research.

Monitoring technology provides new possibilities in providing preventive and proactive services to health-care professionals in real-time. These technologies could help in identifying potentially adverse changes in behavior or vital signs before a life-threatening event (e.g. fall or stroke) occurs. More recent ambient assisted living (AAL) technologies allow to unobtrusively and autonomously measure everyday physical activity and changes thereof. Monitoring physical activity, behavior and other vital signs could potentially help to accurately detect early signs of decline in overall health or track the course of an intervention or the effect of certain changes in prescribed medication. Existing systems that rely on single sensor-based detection fail to produce efficient and reliable results. Multimodal sensor-based technologies can provide an objective alternative to existing systems.

Methods. Thirty-four participants (age >70 years, living alone) have been recruited and are currently monitored for year, using a set of wearable and ambient sensors. Wearable sensors include a mobile ECG (Preventice Health-Guardian) and a Fitness Watch (FitBit) for 50% of the participants, while the other 50% of participants will be provided with an armband (Biovotion Everion) and an accelerometer (Axivity AC3). Ambient sensors include motion and door sensors (Domo-Safety System) as well as a piezoelectric bed sensor (EMFIT). Simultaneously, questionnaires and limb strength measures are recorded, while local care givers visit the participants twice a week to get information about lifestyle changes, accidents and other unforeseeable events.

Results. Physical activity and movement between rooms positively correlated with muscle-strength, where by movement between rooms showed strong correlation with hand-grip strength. Initial retrospective analysis of a single subject data prior to an heart failure showed that the subject's breathing rate and average motion during sleep increased significantly. These negative trends emerged several weeks before the actual event, showcasing the potential for early intervention.

Conclusions. Monitoring physical activity and vital signs using multi-modal sensor-based technologies can be a powerful tool for early detection of adverse events, provide accelerated response to events and reduce rescue times which are linked with reduced negative medical impacts.

051 MHEALTH TELEMONITORING IN ADULT PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DISEASE

Winter M.M.^{1,3}, Kauw D.^{1,2}, Koole M.A.C.^{1,3,4}, Dohmen D.A.J.⁶, Tulevski I.I.³, Somsen G.A.³, Mulder B.J.M.¹, Bouma B.J.¹, Schuurin M.J.¹

¹Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Department of Cardiology, Amsterdam, The Netherlands

²Netherlands Heart Institute, Utrecht, The Netherlands

³Cardiology Centers Nederland, Amsterdam, The Netherlands

⁴Rode Kruis Ziekenhuis, Department of Cardiology, Beverwijk, The Netherlands

⁵Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Department of Surgery, Amsterdam, The Netherlands

⁶FocusCura, Driebergen-Rijsenburg, The Netherlands
m.m.winter@amc.uva.nl

Background. Previous telemonitoring studies showed conflicting results, with inadequate patient selection being an important factor. Adult patients with congenital heart disease (CHD) seem eligible for

telemonitoring, as they are young, symptomatic and require lifelong follow-up.

Purpose. The purpose of this study is to assess the effect of mHealth telemonitoring on the frequency of emergency department visits and hospitalizations in adult patients with CHD, in comparison with historical data.

Methods. Symptomatic adult patients with CHD were enrolled in a mHealth telemonitoring program, fully reimbursed by major insurance companies. In this program patients evaluate blood pressure (weekly), weight (weekly) and heart rhythm with single lead EKG (monthly, or times of symptoms) through mobile devices, digitally connected to their smartphones. In case of symptoms extra measurements could be performed. Individualized thresholds were determined at baseline. If data repeatedly exceeded thresholds, or in case of cardiac arrhythmias patients were contacted for treatment adjustments or reassurance.

Results. 108 symptomatic adult patients with CHD severity of mild (24), moderate (48) and severe (36) were included (mean age 44.1 years, 35.2% male). At baseline, 28 patients experienced heart failure symptoms (NYHA class $\geq$ II), 93 had palpitations or cardiac arrhythmias and 15 hypertension. Median follow-up was 4.0 months (range 0-14), adherence was 92%. During follow-up there were 22 emergency hospitalizations, 15 for palpitations, in contrast to 36 emergency hospitalizations during a similar time period in historical data (figure 1), 26 for palpitations. More emergency presentations due to palpitations were adequate while using mHealth, as more patients with palpitations required ECV during follow-up (13,87%), compared to historical data (17,65% ($P=0.52$ McNemar)).

Conclusion. These preliminary results demonstrate a trend towards a reduction of emergency hospitalizations in adult patients with CHD using mHealth telemonitoring.

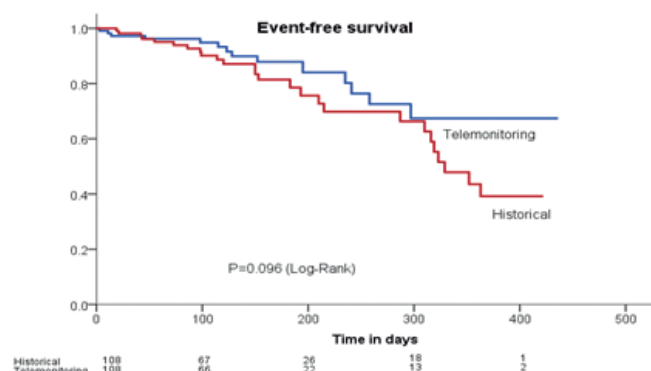


Figure 1. Event free survival.

052 TELEMEDICINE AMONG MEDICAL STUDENTS AND PATIENTS WITHOUT MEDICAL EDUCATION IN RUSSIA

Zakiev V., Zorina E.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
zakiev739@gmail.com

Background. For a long time, telemedicine in Russia was outside the legal field and it started to be regulated by the government only from 1st January, 2018. This state of affairs led to a negative attitude to telemedicine by both doctors and patients.

Purpose. The purpose of this study is to identify the awareness of medical students and patients without medical education about telemedicine and telemedicine technologies as well as using them in their practice. We chose medical students as they are adherent to new technologies and gadgets.

Methods. We developed a special questionnaire for this study. The survey was conducted on the Internet. 248 students of various Russian medical schools and universities and 217 patients took part in the survey. Statistical processing of data was conducted in Microsoft Excel 2010.

Results. The average age of respondents in the group of medical students was $22 \pm 0,2$ years, in the group of patients — $28 \pm 1,3$ years. 59% of medical students were aware of telemedicine and 13% had heard, but did not remember what it means. In this, 69% of them have already given medical recommendations to their relatives and friends with the help of telemedicine technologies (SMS, phone calls etc.). On the other hand only 32% of the patients are aware about telemedicine and 20% have heard about it.

More than half of the students of medical schools and patients believe that telemedicine is used for remote interaction with the patient (55% and 54%, respectively). 60% of students would like to consult on a special platform (site, mobile application), and 66% of patients are ready to use it. 63% of students would like to hold such consultations on a regular and paid basis, however only 44% of patients are ready to pay for them.

65% of medical students are ready to spend smaller part of their working time for remote consultations, and 58% of patients suppose that a doctor can devote smaller part of time to this. At the same time, 22% of students are not ready to spend their working hours on such consultations and 13% of patients believe that doctors should spend no time on them. Despite this, 58% of students and 51% of patients believe that only a doctor specialized in telemedicine should consult patients online.

Conclusions. The study showed a quite high awareness of telemedicine among medical students in Russia (59%), but only third of the interviewed patients knows what it is. Almost all students have already made medical recommendations with the help of telemedicine technologies. Since it is believed in all groups that a doctor can devote a smaller part of the time to telemedicine, it can only be part of a comprehensive examination and treatment with face-to-face visits. Because the proportion of patients willing to pay for such consultations is less than those who were originally ready to use it, the inclusion of telemedicine services in the Mandatory Medical Insurance system is an important step for the development of telemedicine in Russia.

053 TELEMEDICINE: OPPORTUNITIES AND POSSIBILITIES

Zhovnerchuk E. V.¹, Abritalin E. Y.², Zhovnerchuk I. Y.³

¹Izmerov Research Institute of Occupational Health, Institute of professional development of FMBA of Russia, Moscow, Russia

²North-western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

³Filial No. 1 "3rd Central Military Clinical Hospital named after A. A. Vishnevsky", Krasnogorsk, Russia
zheviy@ya.ru, e@abritalin.ru

The Russian Federation has specific socio-demographic and geographic features that make it difficult to provide qualified medical assistance to a significant number of the population. One of the goals of the priority national project "Health" is to make expensive medical care available to as many citizens as possible, especially for residents of remote areas [Levanov V.M. et al., 2012]. The most realistic, economically justified and effective way to solve this problem is the introduction of modern information and communication technologies in the field of protecting public health. Telemedicine uses information and communication technologies to overcome geographical barriers and increase access to medical services for the population.

Before the advent of the Internet telemedicine was limited to isolated pilot projects and progressed only in countries with a developed communications infrastructure. In recent decades the interest in telemedicine has been steadily increasing among medical professionals due to the significant development and cheapening of information and communication technologies, as well as through the popularization of the Internet which has enriched the field of telemedicine using web applications and multimedia systems.

Now in Russia at the state level telemedicine services are gradually being introduced in the "doctor-patient" scheme. The main legal documents regulating medical activities within the framework of telemedicine in the Russian Federation are the following: Federal Law № 242 of July 29, 2017 "On Amending Certain Legislative

Acts of the Russian Federation on the Application of Information Technologies in the Sphere of Health Protection”, the Government of the Russian Federation from April 12, 2018 № 447 “On approval of the Rules for the interaction of other information systems intended for the collection, storage, processing and provision of information relating to the activities of medical organizations and the services they provide, with health information systems and medical organizations”, Order of the Ministry of Health of Russia of November 30, 2017 № 965n “On the approval of the order of organization and provision of medical assistance using telemedicine

technology”. However the issues of legal regulation of telemedicine care have not been fully resolved yet.

There are still a number of obstacles to further development of telemedicine. In some cases, wariness towards the use of telemedicine technologies is caused by insufficient computer literacy. In addition, when using telemedicine methods over long distances difficulties inevitably arise due to linguistic and cultural differences between the provider and the recipient of health services. Nevertheless, the development of telemedicine is predetermined by high demand for the opportunities it provides, and it is clear that the existing difficulties will be overcome soon.



В НОМЕРЕ:

2018

Официальный сайт журнала:

[https:// russjcardiol.elpub.ru/jour](https://russjcardiol.elpub.ru/jour)

Официальный сайт издательства

<http://roscardio.ru/ru/russian-journal-of-cardiology.html>

Присоединяйтесь к нам в Фэйсбук:

<https://www.facebook.com/RossiiskijKardiologiceskijZurnal/>

Правила для авторов:

<https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Политика журнала:

[https:// russjcardiol.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#focusAndScope](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#focusAndScope)

В начале 2018 года Международный Комитет редакторов медицинских журналов (ICMJE) выпустил новые Рекомендации о “Проведении, представлении, редактуре и публикации научных исследований в медицинских журналах”.

Поскольку редакция журнала придает большое значение вопросам подготовки научной публикации работ авторских коллективов на высоком уровне, повышения грамотности авторов и их владения современной информацией, доступности результатов научных исследований не только для коллег в России, но и за рубежом, в Правила для авторов и разделы, касающиеся политики журнала, внесены изменения.

Что нового ждёт авторов статей и исследователей?

1. Изменилось отношение к **критериям авторства**.

Все члены группы авторов должны отвечать **всем четырём критериям авторства**, сформулированным в рекомендациях ICMJE: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных **И** 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания **И** 3) окончательное утверждение для публикации рукописи **И** 4) согласие быть ответственным за все аспекты работы, которое предполагает, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестного выполнении любой части представленного исследования.

Большие группы авторов подписывают авторство от имени группы с/без указанием имён каждого из них. В этом случае рукопись авторизуется ответственным автором, а группе присваивается имя. Список имён не-авторов, но лиц, внесших вклад в представленную работу, не отвечающих критериям авторства, представляется отдельно.

Не-авторы, но лица, внесшие вклад в работу, не отвечают **всем четырём критериям** авторства. Их функции могут быть следующими: финансирование, общее руководство группой исследователей, общая административная поддержка, участие в написании

текста, техническая редакция текста, научная редакция текста, коррекция и вычитка. Их вклад отмечается индивидуально или в составе группы в разделе **Благодарности**, их вклад в работу должен быть письменно определён (научный консультант, критический анализ данных, сбор данных и пр.).

2. Ужесточились требования к **раскрытию конфликта интересов**.

Раздел Конфликт интересов (даже если он не заявлен) должен быть не только в конце текста статьи, но и в резюме, которое является открытым во всех базах цитирования.

Все лица, участвующие в процессе подготовки статьи (авторы, исследователи-участники, рецензенты) заполняют установленную журналом форму, разработанную на основе рекомендаций ICMJE по раскрытию конфликта интересов.

3. При представлении клинического исследования прописывается не только, что исследование “соответствовало требованиям Хельсинской декларации...”, но и то, что **от всех испытуемых получено письменное согласие** на проведение исследования.

4. Изменилось отношение к двойной публикации, пре-публикации, изложению разных аспектов одного и того же исследования.

К этому вопросу нужно теперь относиться очень осторожно: редакции журналов ожидают, что рукописи, присланные для публикации, написаны в оригинальном стиле, который предполагает новое осмысление без использования ранее опубликованного текста. Рукописи проверяются в системе “Антиплагиат”. Рукописи, имеющие оригинальность ниже 75%, не принимаются к рассмотрению. При отправке рукописи в редакцию в официальном письме необходимо перечислить все ранние публикации, которые уже были сделаны авторами по данной теме.

С остальными изменениями можно ознакомиться на сайте журнала.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

24–27 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

ЭКСПО-БУЛЬВАР, Д. 2
(МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЕКАТЕРИНБУРГ-ЭКСПО»)

www.scardio.ru

