

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА С РАЗВИТИЕМ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ФОРМИРОВАНИЕМ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС**О.Л. Барбараш, Ю.В. Байракова, А.В. Понасенко, М.В. Хуторная, А.А. Кузьмина, Я.В. Казачек, Л.С. Барбараш***ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

Цель исследования – оценить вклад полиморфизмов rs3093077, rs1130864 и rs1205 гена *CRP* в развитие инфаркта миокарда (ИМ) и формирование мультифокального атеросклероза (МФА) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от гендерной принадлежности и возраста пациентов. Материал и метод. В исследование включены 303 пациента со стабильной ИБС. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) определяли с помощью высокочувствительного иммунотурбодиметрического метода, генотипирование осуществляли в 96-луночном формате методом TaqMan. Результаты. Доказано, что к числу независимых клинических предикторов развития ИМ и формирования МФА у пациентов с ИБС относятся мужской пол и пожилой возраст. Носители гомозиготного генотипа С/С rs1205 *CRP* имеют значимо больший риск многососудистого поражения артериального русла при достижении возраста старше 65 лет, независимо от половой принадлежности (ОШ = 4,72, 95 % ДИ = 1,27–17,56; $p = 0,045$). У женщин генотипы С/С rs3093077, А/Г rs1130864 и С/Т rs1205 *CRP* снижают риск развития ИМ (ОШ = 0,53, 95 % ДИ = 0,30–0,95; $p = 0,0079$, ОШ = 0,37, 95 % ДИ = 0,16–0,82; $p = 0,0027$ и ОШ = 0,35, 95 % ДИ = 0,14–0,84; $p = 0,0097$ соответственно). Частота комбинаций аллельных вариантов полиморфизмов гена *CRP* (rs3093077, rs1130864 и rs1205) сопоставимы в группах с инфарктом миокарда и без него. Вне зависимости от наличия МФА и перенесенного ИМ в прошлом у пациентов со стабильной ИБС сывороточная концентрация СРБ более 3 мг/л указывает на высокий риск сердечно-сосудистых событий. Однако взаимосвязь между количеством концентрации белка и полиморфизмами генов, их кодирующих, отсутствует ($p = 0,56$). Заключение. Для прогнозирования развития ИМ и формирования МФА необходимо оценивать не только клинико-анамнестическую характеристику пациента, но и концентрацию СРБ, а также генетические полиморфизмы его генов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, мультифокальный атеросклероз, С-реактивный белок, полиморфные сайты гена *CRP* (rs3093077, rs1130864, rs1205).

ВВЕДЕНИЕ

За последние 40 лет распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) приобрела

характер эпидемии, что в настоящее время позволяет считать ее основной проблемой здравоохранения многих стран мира [1]. На сегодняшний

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., директор, e-mail: olb61@mail.ru

Байракова Юлия Вячеславовна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза, e-mail: bayakovayv@gmail.com

Понасенко Анастасия Валериевна – канд. мед. наук, и.о. зав. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, e-mail: avapanass@mail.ru; ponasenkovav@list.ru

Хуторная Мария Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, e-mail: masha_hut@mail.ru

Кузьмина Анастасия Александровна – младший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, e-mail: stusha76@mail.ru

Казачек Яна Владимировна – канд. мед. наук, ученый секретарь, ведущий научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза, e-mail: kazachek@kemcardio.ru

Барбараш Леонид Семенович – академик РАН, главный научный сотрудник, e-mail: reception@kemcardio.ru

© Барбараш О.Л., Байракова Ю.В., Понасенко А.В., Хуторная М.В., Кузьмина А.А., Казачек Я.В., Барбараш Л.С., 2015

день достаточно хорошо изучены традиционные факторы риска (ФР) острых коронарных событий и осложнений, с ними связанных. В последние годы актуальность приобретает изучение новых ФР формирования мультифокального атеросклероза (МФА) и возникновения сердечно-сосудистых катастроф, в частности маркеров неспецифического воспаления [2].

Имеется множество фактов, подтверждающих важную роль высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) в патогенезе атеросклероза [3]. Измерение уровней hsCRP позволяет оценить степень риска развития острого инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта и внезапной сердечной смерти даже у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний. Известна прогностическая роль предоперационного уровня hsCRP и в отношении отдаленных исходов у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию [4, 5].

Многочисленные данные о влиянии медиаторов воспаления на развитие и течение атеросклеротического процесса привлекли интерес ученых к изучению генов, кодирующих структуру этих биологически активных белков [2]. Однако в настоящее время сделать однозначные выводы о вкладе в развитие и прогрессирование атеросклероза тех или иных генов-кандидатов невозможно, что позволяет считать дальнейшее их исследование особенно актуальным.

Цель исследования — оценить вклад полиморфизмов гена *CRP* rs3093077, rs1130864 и rs1205 в развитие ИМ и формирование МФА у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от гендерной принадлежности и возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 303 пациента со стабильной ИБС, средний возраст — 58 (54; 63) лет, из них 257 человек (85 %) — 65 лет и старше. В исследуемой когорте пациентов преобладали мужчины: 213 человек (70 %). Индекс массы тела (ИМТ) исследуемых пациентов — 28,40 (25,15; 31,77) кг/м². Сопутствующий сахарный диабет (СД) 2 типа выявлен у 58 пациентов (19,14 %), 267 человек (88 %) имели артериальную гипертензию (АГ), длительность которой составила 10 (3; 16) лет. Гиперхолестеринемия выявлена у 157 пациентов (52 %). У 52 человек (17,16 %) диагностирован МФА — гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение нескольких сосудистых бассейнов. 188 пациентов (62,04 %) в прошлом перенесли ИМ. Исследуемая когорта пациентов имела 3-й (2; 3) функциональный класс (ФК) стенокардии и 2-й

(2; 3) ФК хронической сердечной недостаточности (ХСН). Различные формы фибрилляции предсердий (ФП) регистрировались у 25 человек (8,25 %), перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) либо транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе — у 33 пациентов (11 %). Курили 99 (32; 67 %) больных. Сывороточный уровень hsCRP у исследуемых пациентов составил 3,15 (1,34; 6,20) мг/л.

Все больные подписали информированное согласие, в том числе на проведение генетического тестирования. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ.

Критериями включения являлись: наличие стабильной ИБС, ХСН не более IIА стадии по Василенко—Стражеско, I — III ФК, лечение пациентов в соответствии с современными рекомендациями. Критериями исключения служили: тяжелые сопутствующие заболевания, аутоиммунные болезни, клапанные пороки сердца, диагностированные опухоли, психические заболевания, отказ от генетического тестирования.

С целью выявления МФА всем больным проводили цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий (ЭКА), артерий нижних конечностей (АНК) на аппарате ультразвуковой диагностики (Vivid 7 Dimension фирмы GeneralElectric США) при помощи линейных датчиков с частотой 5–7 МГц (для ЭКА), конвексного датчика с частотой 2,5–3,0 МГц и линейного — 5 МГц (для АНК). Оценена толщина комплекса интима-медия (КИМ) в дистальной, средней и проксимальной точках общей сонной артерии с вычислением среднего значения. При этом нормальным считалось значение до 1 мм.

Выделение геномной ДНК проводилось методом фенол-хлороформной экстракции с протеиназой К из цельной венозной крови. Генотипирование осуществляли в 96-луночном формате методом TaqMan в формате учета прохождения полимеразно-цепной реакции в реальном времени (Pт-ПЦР) по протоколу производителя на анализаторе (Applied Biosystems, США). Для контроля качества 10 % случайно выбранных образцов были подвергнуты повторному генотипированию.

В исследование включены полиморфные сайты гена *CRP* (C-reactiveprotein — *CRP*: rs3093077, rs1130864, rs1205) с заменой одного нуклеотида, зарегистрированные в международной базе (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), с частотой редкого аллеля более 5 % для европеоидных популяций, имеющих последствия на молекулярном уровне.

Концентрацию hsCRP определяли с помощью высокочувствительного иммунотурбидиметрического метода с использованием стандартных тест-систем фирмы ThermoFisherScientific (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия).

Статистическая обработка осуществлялась с помощью программы Statistica 6,0 (StatSoftInc., США). Не во всех случаях данные имели признаки гаусова распределения (критерий Шапиро–Уилка). Использовали методы непараметрической статистики: U-критерий Манна–Уитни и метода χ^2 (таблица 2×2) с поправкой Йетса на непрерывность. Выражение центральной тенденции происходило в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (25Q; 75Q)).

Анализ результатов генотипирования проводился посредством SNPStats [<http://bioinfo.iconcologia.net/snpstats>], равновесие Харди–Вайнберга – при помощи критерия χ^2 Пирсона с одной степенью свободы. Для оценки риска вычислялись отношение шансов (ОШ) и 95%-е доверительные интервалы (95 % ДИ). Проведена логистическая регрессия с пошаговым включением и исключением предикторов (MedCalcSoftware, Бельгия) с построением для полученной модели ROC-кривой и вычислении площади под этой кривой.

Различия признавались статистически значимыми при вероятности отклонить верную нулевую гипотезу p менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования вся когорта пациентов была разделена на 2 группы: пациенты, имеющие

атеросклеротическое поражение нескольких артериальных бассейнов, – 52 человека, и не имеющие МФА – 251 пациент. В обеих исследуемых группах преобладали мужчины ($p = 0,000001$). В группе пациентов, имеющих МФА, достоверно чаще встречались больные, перенесшие в анамнезе ОНМК и ТИА ($p = 0,01$). По другим клинико-анамнестическим параметрам статистически-значимых отклонений выявлено не было. Сывороточные концентрации hsCRP в исследуемых группах значимых различий не имели (табл. 1).

Все анализируемые полиморфизмы в исследуемой популяции находились в равновесном состоянии в соответствии с законом Харди–Вайнберга.

Анализ ассоциаций не зарегистрировал значимых связей между генотипами и гаплотипами исследуемых полиморфизмов с риском формирования МФА (табл. 2).

В то же время носители гомозиготного генотипа C/C rs1205 гена *CRP* имели значимо больший риск возникновения многососудистого поражения артериального русла при достижении возраста старше 65 лет, независимо от половой принадлежности (ОШ = 4,72, 95 % ДИ = 1,27–17,56; $p = 0,045$) (табл. 3).

Далее исследуемые пациенты были снова разделены на две группы в зависимости от перенесенного в прошлом ИМ. В табл. 4 представлена их клиническая характеристика. В обеих группах преобладали лица мужского пола ($p = 0,00001$; 0,002), также мужчины чаще имели в прошлом ИМ ($p = 0,002$). Пациенты, имеющие историю ИМ, были старше, чаще имели

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия МФА

Характеристика	МФА ($n = 52$)	Без МФА ($n = 251$)	p
Мужчины, n (%)	39 (75,00)	174 (69,00)	0,51
Средний возраст, лет	59 (55; 64)	58 (53; 62)	0,07
Старше 65 лет, n (%)	42 (81,00)	215 (86,00)	0,49
ИМТ, кг/м ²	28,01 (25,77; 31,35)	28,69 (24,62; 31,99)	0,75
АГ в анамнезе, n (%)	47 (90,38)	220 (87,64)	0,57
Длительность АГ, лет	10 (5; 20)	10 (3; 15)	0,09
Гиперхолестеринемия, n (%)	26 (50,00)	131 (52,20)	0,77
СД 2-го типа в анамнезе, n (%)	10 (19,23)	48 (19,12)	0,98
ФП, n (%)	7 (13,46)	18 (7,17)	0,13
ИМ в анамнезе, n (%)	31 (60,00)	157 (63,00)	0,69
ФК стенокардии	3 (2; 3)	3 (2; 3)	0,46
ФК ХСН	2 (2; 3)	2 (2; 3)	0,23
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	10 (19,23)	21 (8,36)	0,01
Курение, n (%)	20 (38,46)	79 (31,47)	0,32
Уровень hsCRP, мг/л	2,4 (1,7; 4,62)	3,3 (1,4; 6,0)	0,18

Таблица 2

Распределение частот генотипов гена *CRP* у пациентов в зависимости от наличия МФА

Модель	Генотип	Без МФА	МФА	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>	AIC
<i>CRP</i> rs3093077						
Кодоминантная	C/C	224 (89,6 %)	47 (92,2 %)	1,00	0,76	281
	A/C	25 (10 %)	4 (7,8 %)	0,80 (0,26–2,43)		
	A/A	1 (0,4 %)	0 (0 %)	0,00 (0,00–NA)		
Доминантная	C/C	224 (89,6 %)	47 (92,2 %)	1,00	0,63	279,3
	A/C-A/A	26 (10,4 %)	4 (7,8 %)	0,77 (0,25–2,32)		
Рецессивная	C/C-A/C	249 (99,6 %)	51 (100 %)	1,00	0,54	279,2
	A/A	1 (0,4 %)	0 (0 %)	0,00 (0,00–NA)		
Овердоминантная	C/C-A/A	225 (90 %)	47 (92,2 %)	1,00	0,7	279,4
	A/C	25 (10 %)	4 (7,8 %)	0,81 (0,27–2,44)		
Лог-аддитивная	–	–	–	0,75 (0,26–2,18)	0,58	279,3
<i>CRP</i> rs1130864						
Кодоминантная	G/G	112 (45,2 %)	27 (54 %)	1,00	0,3	274,9
	A/G	113 (45,6 %)	17 (34 %)	0,61 (0,32–1,19)		
	A/A	23 (9,3 %)	6 (12 %)	1,07 (0,39–2,92)		
Доминантная	G/G	112 (45,2 %)	27 (54 %)	1,00	0,24	273,9
	A/G-A/A	136 (54,8 %)	23 (46 %)	0,69 (0,37–1,28)		
Рецессивная	G/G-A/G	225 (90,7 %)	44 (88 %)	1,00	0,56	275,0
	A/A	23 (9,3 %)	6 (12 %)	1,34 (0,51–3,50)		
Овердоминантная	G/G-A/A	135 (54,4 %)	33 (66 %)	1,00	0,12	272,9
	A/G	113 (45,6 %)	17 (34 %)	0,61 (0,32–1,15)		
Лог-аддитивная	–	–	–	0,86 (0,53–1,38)	0,52	274,9
<i>CRP</i> rs1205						
Кодоминантная	C/C	86 (34,4 %)	19 (38 %)	1,00	0,15	274,1
	C/T	125 (50 %)	28 (56 %)	0,95 (0,49–1,83)		
	T/T	39 (15,6 %)	3 (6 %)	0,33 (0,09–1,20)		
Доминантная	C/C	86 (34,4 %)	19 (38 %)	1,00	0,5	275,5
	C/T-T/T	164 (65,6 %)	31 (62 %)	0,80 (0,42–1,52)		
Рецессивная	C/C-C/T	211 (84,4 %)	47 (94 %)	1,00	0,051	272,1
	T/T	39 (15,6 %)	3 (6 %)	0,34 (0,10–1,16)		
Овердоминантная	C/C-T/T	125 (50 %)	22 (44 %)	1,00	0,54	275,5
	C/T	125 (50 %)	28 (56 %)	1,22 (0,65–2,26)		
Лог-аддитивная	–	–	–	0,71 (0,44–1,14)	0,15	273,8

различные формы ФП. Других достоверных различий в клинико-анамнестических показателях, а также в сывороточной концентрации СРБ в анализируемых группах зарегистрировано не было (см. табл. 4).

При выполнении генетического анализа ни один из исследуемых полиморфизмов *CRP* не показал значимых ассоциаций с развитием ИМ (табл. 5).

Однако у женщин генотипы C/C rs3093077, A/G rs1130864 и C/T rs1205 гена *CRP* снижали

риск развития ИМ (ОШ = 0,53, 95 % ДИ = 0,30–0,95; $p = 0,0079$, ОШ = 0,37, 95 % ДИ = 0,16–0,82; $p = 0,0027$ и ОШ = 0,35, 95 % ДИ = 0,14–0,84; $p = 0,0097$ соответственно) (табл. 6).

Частота комбинаций аллельных вариантов гена *CRP* по трем анализируемым полиморфизмам не имела значимых различий между лицами, перенесшими инфаркт и без такового (табл. 7).

Значимых ассоциаций между аллельными полиморфизмами генов и сывороточными кон-

Таблица 3

Ассоциации CRP rs1205 с МФА в зависимости от возраста пациентов (с поправкой на пол)

Генотип	Возраст					
	До 65 лет			65 лет и старше		
	Без МФА	МФА	ОШ (95 % ДИ)	Без МФА	МФА	ОШ (95 % ДИ)
C/C	75	13	1,00	11	6	4,72 (1,27–17,56)
C/T	107	24	1,23 (0,59–2,58)	18	4	1,49 (0,42–5,24)
T/T	32	3	0,52 (0,14–1,94)	7	0	0,00

$p = 0,045$

Таблица 4

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия в анамнезе ИМ (ПИКС)

Характеристика	ПИКС ($n = 188$)	Без ПИКС ($n = 115$)	p
Мужчины, n (%)	144 (77,00)	69 (60,00)	0,002
Средний возраст, лет	59 (55; 64)	57 (53; 62)	0,026
ИМТ, кг/м ²	27,97 (24,89; 31,48)	29,05 (25,21; 32,83)	0,21
АГ в анамнезе, n (%)	162 (86,17)	105 (91,30)	0,18
Длительность АГ, лет	10 (3; 15)	10 (5; 20)	0,07
Гиперхолестеринемия, n (%)	100 (53,19)	57 (49,56)	0,53
СД 2-го типа в анамнезе, n (%)	34 (18,08)	24 (20,87)	0,54
ФП, n (%)	16 (13,91)	9 (4,79)	0,005
ФК стенокардии	2 (2; 3)	2 (2; 3)	0,44
ФК ХСН	2 (2; 2)	2 (2; 3)	0,36
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	21 (11,17)	12 (10,43)	0,84
Курение, n (%)	68 (36,17)	31 (26,95)	0,09
МФА, n (%)	21 (18,00)	31 (16,00)	0,81
Уровень hsCRP, (мг/л)	3,2 (1,34; 7,6)	3,09 (1,4; 5,8)	0,43

Примечание. ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

центрациями СРБ в данном исследовании обнаружено не было ($p = 0,56$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Атеросклероз – системное заболевание, поражающее различные отделы артериальной системы [6]. Как правило, термином «мультифокальный атеросклероз» в литературе определяют особую категорию пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нескольких сосудистых бассейнов, что обуславливает тяжесть заболевания, затрудняет выбор оптимальной лечебной тактики и ставит под сомнение оптимистичность прогноза [7, 8]. Атеросклероз, рассматриваемый с позиции хронической болезни артериальной стенки, предполагает вовлечение в патологический процесс как врожденных, так и адаптивных иммуновоспалительных механизмов, главную роль в которых играют медиаторы межклеточного взаимодействия – цитокины [9].

Воспаление является центральным звеном всех стадий атеросклероза [10], а острый коронарный синдром (ОКС) – классическим примером асептической воспалительной реакции, развивающейся вслед за развитием некроза [9]. Результаты многочисленных исследований доказали, что уровни провоспалительных факторов у пациентов с нестабильной формой ИБС выше, чем со стабильной [11, 12]. В одном из ранее проведенных нами исследований [13–15] показана роль воспаления в генезе нарушений ритма сердца и в оценке суммарного периоперационного риска при проведении плановых кардиохирургических вмешательств. В настоящем исследовании у обследованных пациентов не было зарегистрировано очень высоких значений концентраций hsCRP, а также статистически значимых различий данных маркеров между группами, вероятно, в результате того, что исследуемые пациенты имели стабильные формы ИБС. Также не было выявлено значимых ассоциаций

Таблица 5

Распределение частот генотипов гена *CRP* у пациентов в зависимости от перенесенного ИМ по пяти моделям наследования (с поправками на пол, возраст и наличие /отсутствие МФА)

Модель	Генотип	Без ПИКС	ПИКС	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>	AIC
rs3093077						
Кодоминантная	C/C	103 (91,2 %)	168 (89,4 %)	1,00	0,67	399,4
	A/C	10 (8,8 %)	19 (10,1 %)	1,11 (0,49–2,51)		
	A/A	0 (0 %)	1 (0,5 %)	NA (0,00–NA)		
Доминантная	C/C	103 (91,2 %)	168 (89,4 %)	1,00	0,72	398,0
	A/C-A/A	10 (8,8 %)	20 (10,6 %)	1,16 (0,51–2,61)		
Рецессивная	C/C-A/C	113 (100 %)	187 (99,5 %)	1,00	0,39	397,4
	A/A	0 (0 %)	1 (0,5 %)	NA (0,00–NA)		
Овердоминантная	C/C-A/A	103 (91,2 %)	169 (89,9 %)	1,00	0,82	398,1
	A/C	10 (8,8 %)	19 (10,1 %)	1,10 (0,49–2,50)		
Лог-аддитивная	–	–	–	1,20 (0,55–2,63)	0,64	398,0
rs1130864						
Кодоминантная	G/G	53 (46,5 %)	86 (46,7 %)	1,00	0,75	397,1
	A/G	51 (44,7 %)	79 (42,9 %)	0,96 (0,58–1,58)		
	A/A	10 (8,8 %)	19 (10,3 %)	1,33 (0,56–3,16)		
Доминантная	G/G	53 (46,5 %)	86 (46,7 %)	1,00	0,95	395,6
	A/G-A/A	61 (53,5 %)	98 (53,3 %)	1,01 (0,63–1,64)		
Рецессивная	G/G-A/G	104 (91,2 %)	165 (89,7 %)	1,00	0,47	395,1
	A/A	10 (8,8 %)	19 (10,3 %)	1,36 (0,59–3,12)		
Овердоминантная	G/G-A/A	63 (55,3 %)	105 (57,1 %)	1,00	0,71	395,5
	A/G	51 (44,7 %)	79 (42,9 %)	0,91 (0,56–1,48)		
Лог-аддитивная	–	–	–	1,07 (0,74–1,55)	0,71	395,5
rs1205						
Кодоминантная	C/C	40 (35,1 %)	65 (35 %)	1,00	0,13	396,0
	C/T	63 (55,3 %)	90 (48,4 %)	0,77 (0,45–1,31)		
	T/T	11 (9,7 %)	31 (16,7 %)	1,66 (0,74–3,74)		
Доминантная	C/C	40 (35,1 %)	65 (35 %)	1,00	0,69	397,9
	C/T-T/T	74 (64,9 %)	121 (65 %)	0,90 (0,54–1,49)		
Рецессивная	C/C-C/T	103 (90,3 %)	155 (83,3 %)	1,00	0,074	394,9
	T/T	11 (9,7 %)	31 (16,7 %)	1,93 (0,91–4,09)		
Овердоминантная	C/C-T/T	51 (44,7 %)	96 (51,6 %)	1,00	0,11	395,5
	C/T	63 (55,3 %)	90 (48,4 %)	0,67 (0,41–1,09)		
Лог-аддитивная	–	–	–	1,12 (0,78–1,60)	0,54	397,7

между аллельными полиморфизмами и сывороточными концентрациями hsCRP, вероятно, в результате того, что все сердечно-сосудистые катастрофы: ИМ, ОНМК, ТИА, развились ранее, до поступления в стационар. Однако известно, что при концентрации CRP более 3,0 мг/л риск сердечно-сосудистых осложнений расценивается как высокий [16, 17]. Следовательно, нами доказано, что сывороточная концентрация CRP у пациентов со стабильной ИБС, перенесших в прошлом ИМ, не отличается от концентрации

того же белка у больных, не имеющих данных сердечно-сосудистых осложнений, что свидетельствует о том, что любой пациент, даже со стабильной формой ИБС, независимо от перенесенного раннее ИМ имеет высокой риск сердечно-сосудистых событий.

Тем не менее известно о том, что выраженность экспрессии молекул воспалительного ответа детерминирована разнообразием аллельных вариантов генов, их кодирующих. Некоторые варианты гена, кодирующего CRP, связаны с

Таблица 6

Ассоциации генотипов *CRP* с ПИКС в зависимости от пола пациента (с поправкой на возраст)

Генотип	Мужчины			Женщины		
	Без ПИКС	ПИКС	ОШ (95 % ДИ)	Без ПИКС	ПИКС	ОШ (95 % ДИ)
rs3093077						
C/C	62	128	1,00	41	40	0,53 (0,30–0,95)
A/C	6	15	1,18 (0,43–3,19)	4	4	0,51 (0,12–2,15)
A/A	0	1	–	0	0	–
<i>p</i> = 0,0079						
rs1130864						
G/G	33	66	1,00	20	20	0,56 (0,26–1,22)
A/G	28	64	1,14 (0,62–2,10)	23	15	0,37 (0,16–0,82)
A/A	7	11	0,78 (0,28–2,21)	3	8	1,72 (0,40–7,34)
<i>p</i> = 0,0027						
rs1205						
C/C	21	43	1,00	19	22	0,65 (0,28–1,53)
C/T	41	76	0,93 (0,49–1,79)	22	14	0,35 (0,14–0,84)
T/T	6	23	1,88 (0,66–5,32)	5	8	0,91 (0,25–3,31)
<i>p</i> = 0,0097						

Таблица 7

Частота встречаемости комбинаций аллельных вариантов гена *CRP* в двух группах исследуемой выборки

	Полиморфизм			Частота в группе без ИМ	Частота в группе с ИМ	<i>p</i>
	rs3093077	rs1130864	rs1205			
Комбинация аллельных вариантов	C	G	T	0,37	0,41	0,66
	C	A	C	0,31	0,33	0,87
	C	G	C	0,27	0,22	0,19
	A	G	C	0,05	0,06	0,84

изменением базального уровня hsCRP у амбулаторных пациентов. D.J. Brull и соавт. в 2003 г. [18] попытались проверить гипотезу о влиянии распространенных вариантов *CRP* как на базальные, так и на послеоперационные уровни CRP при кардиохирургических вмешательствах. Исследователи [18] показали, что с rs3091244 *CRP* находится в сцеплении с несколькими полиморфизмами (rs1130864, $r^2 \leq 0,94$ и $r^2 \leq 0,93$ для rs3116653, rs3122012, rs1417938 и rs1130864) этого гена и оказывает влияние на величину как базального уровня CRP, так и его динамику в послеоперационном периоде. На основании этого авторы сделали вывод о возможности использования данного полиморфизма в качестве маркерного в патогенезе ишемической болезни сердца.

В работе С.Г. Ammitzbohl с соавт. [19] исследовали ассоциации полиморфизмов rs1800947, rs2808632, rs876538, rs3093077, rs1205, rs1130864, rs1800947 гена *CRP* с активностью воспаления у

пациентов с ревматоидным артритом, не получающих лечения. Обследуемые пациенты были отобраны из двух рандомизированных контролируемых исследований (CIMESTRA и OPERA). Ассоциации генотипов и гаплотипов с уровнями hsCRP авторы оценивали с помощью линейной регрессии с учетом возраста, пола и лечения. Авторы данного исследования, аналогично проведенному нами исследованию, показали, что генотипы и гаплотипы *CRP* лишь отчасти связаны с концентрацией hsCRP и не согласуются с активностью воспаления.

Таким образом, в результате многочисленных исследований доказано, что определенное состояние гена ассоциируется с многократным увеличением секреции белка. Однако большинство описанных исследований были проведены на пациентах, имеющих сердечно-сосудистые осложнения. В нашем исследовании пациенты имели стабильные формы ИБС, и все сердечно-сосудистые события были известны нам только

анамнестически. Вероятнее всего, именно данный факт и объясняет отсутствие взаимосвязи между концентрацией белков и полиморфизмами генов, их кодирующих.

ВЫВОДЫ

1. К числу независимых клинических предикторов развития ИМ и формирования МФА у пациентов с ИБС относится мужской пол и пожилой возраст.

2. Носители гомозиготного генотипа C/C rs1205 гена *CRP* имеют значимо больший риск многососудистого поражения артериального русла при достижении возраста старше 65 лет, независимо от половой принадлежности (ОШ = 4,72, 95 % ДИ = 1,27–17,56; $p = 0,045$).

3. У женщин генотипы C/C rs3093077, A/G rs1130864 и C/T rs1205 гена *CRP* снижают риск развития ИМ (ОШ = 0,53 95 % ДИ = 0,30–0,95; $p = 0,0079$, ОШ = 0,37, 95 % ДИ = 0,16–0,82; $p = 0,0027$ и ОШ = 0,35, 95 % ДИ = 0,14–0,84; $p = 0,0097$ соответственно).

4. Частота комбинаций аллельных вариантов полиморфизмов гена *CRP* (rs3093077, rs1130864 и rs1205) сопоставимы в группах с инфарктом миокарда и без такового.

5. У пациентов со стабильными формами ИБС, вне зависимости от наличия МФА и перенесенного ИМ в прошлом, регистрируется сывороточная концентрация СРБ более 3 мг/л, что указывает на высокий риск сердечно-сосудистых событий, однако у данных пациентов взаимосвязь между количеством концентрации белка и полиморфизмами генов, их кодирующих, отсутствует ($p = 0,56$).

ЛИТЕРАТУРА

1. **Оганов Р.Г.** Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России // Сердечно-сосудистая патология. Современное состояние проблемы: сб. тр. к 80-летию акад. Е.И. Чазова. М., 2009. С. 174–183.
2. **Hamm C.W., Heeschen C., Falk E. et al.** Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification // The ESC Textbook of cardiovascular medicine. 2009. Ch. 12. P. 333–365.
3. **Kolz M., Koenig W., Muller M. et al.** DNA variants, plasma levels and variability C-reactive protein in myocardial infarction survivors: results from the AIRGENE study // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29, N 10. P. 1250–1258.
4. **Lafitte M., Tastet S., Perez P. et al.** High sensitivity C reactive protein, fibrinogen levels and the onset of major depressive disorder in post-acute coronary syndrome // BMC Cardiovasc. Disord. 2015. Vol. 15, N 1. P. 23.
5. **Байракова Ю.В., Григорьев А.М., Баздырев Е.Д. и др.** Роль субклинического воспаления в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов после коронарного шунтирования // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013. № 3. С. 18–22.
6. **Ross R.** Atherosclerosis-an inflammatory disease // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. P. 115–126.
7. **Акберов Р.Ф., Шарафеев А.З., Михайлов М.К. и др.** Прогрессирующий мультифокальный атеросклероз: этиология, клинко-лучевая диагностика, современные аспекты лечения. Казань: Идел-Пресс, 2008. 214 с.
8. **Rigatelli G., Roncon L., Bedendo E. et al.** Concomitant peripheral vascular and coronary artery disease: a new dimension for the global endovascular specialist? // Clin. Cardiol. 2005. Vol. 28. P. 231–235.
9. **McCullough P.A., Peacock F.W., O'Neil B., de Lemos J.A.** Capturing the pathophysiology of acute coronary syndromes with circulating biomarkers // Rev. Cardiovasc. Med. 2010. Vol. 11, suppl. 2. P. 3–12.
10. **Libby P., Ridker M.P., Hansson K.G.** Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 54, N 23. P. 2129–2138.
11. **Кухарчук В.В., Зыков К.А., Масенко В.П.** Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. Сообщение 1. Биохимические и иммунологические аспекты // Кардиол. вестн. 2007. Т. 2, № 2. С. 48–55.
12. **Шевченко О.П., Слесарева Ю.С., Шевченко А.О.** Сравнительный анализ уровня протеина плазмы А и других маркеров воспаления в крови у больных с острым коронарным синдромом // Рос. кардиол. журн. 2008. № 6. С. 14–18.
13. **Байракова Ю.В., Иванов С.В., Казачек Я.В. и др.** Факторы риска развития суправентрикулярных нарушений ритма в госпитальном периоде после коронарного шунтирования // Сиб. мед. журн. 2011. № 5. С. 44–47.
14. **Байракова Ю.В., Баздырев Е.Д., Казачек Я.В. и др.** Периоперационная динамика маркеров воспаления у пациентов ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию // Цитокины и воспаление. 2012. № 1. С. 55.
15. **Байракова Ю.В., Казачек Я.В., Груздева О.В. и др.** Периоперационная динамика С-реактивного белка у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию // Клин. и лаб. диагностика. 2013. № 3. С. 3–6.
16. **Палеев Ф.Н., Абудеева И.С., Москалец О.В. и др.** Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца // Кардиология. 2009. № 9. С. 59–65.
17. **Sesso H.D., Wang L., Buring J.E. et al.** Comparison of interleukin-6 and C-reactive protein for the risk of developing hypertension in women // Hypertension. 2007. Vol. 2. P. 304–310.
18. **Brull D.J., Serrano N., Zito F. et al.** Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003. Vol. 23, N 11. P. 2063–2069.
19. **Ammitzbøll C.G., Steffensen R., Bøgsted M. et al.** CRP genotype and haplotype associations with serum C-reactive protein level and DAS28 in untreated early rheumatoid arthritis patients // Arthritis Res. Ther. 2014. Vol. 16, N 5. P. 475.

THE RELATIONSHIP OF GENE POLYMORPHISMS OF C-REACTIVE PROTEIN WITH
THE DEVELOPMENT OF MYOCARDIAL INFARCTION AND FORMATION
OF MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS IN CHD PATIENTS

O.L. Barbarash, Yu.V. Bayrakova, A.V. Ponasenko, M.V. Khutornaya, A.A. Kuz'mina,
Ya.V. Kazachek, L.S. Barbarash

*FSBSI «Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases»
650002, Kemerovo, Sosnovy bulvar, 6*

Purpose. To assess the contribution of the *CRP* gene polymorphisms rs3093077, rs1130864 and rs1205 in the development of myocardial infarction (MI) and multivessel disease (MVD) in CAD patients based on gender and age. **Material and methods.** 303 patients with stable coronary artery disease were included in the study. C-reactive protein (*CRP*) levels were measured by high sensitive immunoturbidimetric assay. The genotyping studies were performed in 96-well plates using the TaqMan assay. **Results.** Male gender and older age are proven to be among independent clinical predictors of myocardial infarction and the development of MVD in patients with coronary artery disease. The rs1205 C/C *CRP* homozygous carriers have a significantly higher risk of multivessel coronary lesions at age > 65, regardless of gender (OR = 4.72, 95 % CI = 1.27–17.56; $p = 0.045$). The C/C genotype of rs3093077, A/G of rs1130864 and P/T of rs1205 in female patients reduce the risk of myocardial infarction (OR = 0.53, 95 % CI = 0.30–0.95; $p = 0.0079$, OR = 0.37, 95 % CI = 0.16 – 0.82; $p = 0.0027$ and OR = 0.35, 95 % CI = 0.14–0.84; $p = 0.0097$, respectively). The groups with and without myocardial infarction were comparable by the allele frequencies and genotype distribution combinations of the *CRP* polymorphisms (rs3093077, rs1130864 and rs1205). Regardless of a positive history of MVD and myocardial infarction, serum levels of *CRP* over 3 mg/L indicates a high risk of cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. However, there is no relationship between protein levels and the polymorphisms of the genes encoding them ($p = 0.56$). **Conclusion:** The prediction of myocardial infarction and MVD requires not only assessing clinical and demographic data of patients, but also measuring CRP levels and studying its gene polymorphisms.

Keywords: myocardial infarction, multivessel disease, C-reactive protein, *CRP* gene polymorphic sites (rs3093077, rs1130864, rs1205).

Статья поступила 26 октября 2015 г.