

АССОЦИАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И ВИДА ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ С ПРОГНОЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

В.А. Снежицкий, В.С. Гольшко

УО "Гродненский государственный медицинский университет", Гродно, Беларусь

В статье рассматривается ассоциация полиморфизмов промоторных участков генов цитокинов IL-10 (G-1082A), TNF α (G-308A) и вида комплексного лечения с прогнозом наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ). Носительство генотипа G/A по полиморфизму IL10 G1082A ассоциировано с более низким риском развития сердечно - сосудистых осложнений у пациентов ИМ. Установлено, что при длительном наблюдении пациентов, перенесших ИМ, в группе резидентов, получивших комбинированную терапию неблагоприятные сердечно - сосудистые исходы наблюдались значимо реже.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, полиморфизм генов, низкочастотная магнитотерапия, прогноз.

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно - сосудистые заболевания, главным образом, инфаркт миокарда (ИМ), занимают первое место среди причин смертности в большинстве стран [3, 12].

Важным звеном в улучшении качества лечения пациентов ИМ является как можно более точная оценка риска развития сердечно - сосудистых осложнений (ССО). Установлена прогностическая значимость у лиц, перенесших ИМ, BNP и СРБ [6,8, 16]. Кроме того, в последние годы с целью прогнозирования ССО у пациентов ИМ определяют уровни ряда маркеров воспаления, таких как IL10 и TNF α . Динамика изменений содержания данных цитокинов в крови может отражать процессы, происходящие в измененных коронарных артериях [5, 7, 11, 15]. Вместе с тем концентрация медиаторов воспаления в крови зависит от генетических факторов, влияющих на уровни транскрипции отдельных генов [1], и подключения к стандартному медикаментозному лечению физических факторов, к примеру, методики экстракорпоральной аутогемомангнитотерапии (ЭАГМТ) [2].

Эти данные позволили предположить, что генотипы, определяющие концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, а также вид проводимой терапии, могут влиять на риск развития ССО после перенесенного ИМ.

Цель исследования состояла в проведении анализа выживаемости больных ИМ при различных вариантах проводимой терапии и выявление ее связи с полиморфизмом генов про- и противовоспалительных цитокинов.

Материал и методы

Проведено 3-х летнее проспективное исследование 87 больных с установленным, согласно критериям Европейского общества кардиологов диагнозом ИМ [4].

Всем пациентам проводилось генотипирование промоторных участков генов цитокинов IL-10 (G-1082A), TNF α (G-308A). Определение полиморфизма генов IL-10 (G-1082A), TNF α (G-308A) осуществляли методом ПЦР в режиме реального времени (анализатор Rotor-Gene 6000) с аллель-специфичными праймерами, синтезированными в НПФ "Литех", Россия. В зависимости от технической возможности проведения сеансов ЭАГМТ (наличие хорошего венозного доступа) из когорты обследованных было выделено 72 пациента, которые были сформированы в 2 подгруппы в зависимости от проводимой терапии: 22 пациента с ИМ на фоне проведения стандартной медикаментозной терапии; 50 пациентов, в лечение которых была включена ЭАГМТ. Аутогемомангнитоте-

рапия проводилась аппаратом "НемоSPOK" (ООО "Магномед", Беларусь - Германия) в течение 30 минут путем воздействия импульсного магнитного поля (60-200 Гц), модулированного частотой 10 Гц при индукции 140 + 10 мТл на кровь. Курс ЭАГМТ - 5 процедур ежедневно. Всем пациентам назначались антитромбоцитарные препараты, антикоагулянты, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты, гиполипидемические препараты.

Наблюдение продолжалось в среднем 20[15;28.75] месяца. Состояние пациентов оценивали при повторных госпитализациях, амбулаторных посещениях, по данным медицинской документации. Регистрируемыми событиями были случаи смерти и острые коронарные события: повторный инфаркт миокарда и эпизоды нестабильной стенокардии напряжения, требующие госпитализации, которые в последующем были объединены в комбинированную точку.

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи компьютерной программы Statistica 6.0. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, качественные в виде абсолютной и относительной частот. В первом случае группы сравнивали посредством критерия Манна-Уитни, втором - χ^2 (точного двустороннего теста Фишера). Проводился анализ выживаемости методом множительных оценок Каплана-Мейера, сравнение времен жизни в отдельных группах пациентов с использованием лог-рангового критерия, выявление параметров, ассоциированных с выживаемостью посредством построения регрессионных моделей пропорциональных рисков Кокса. Основным анализируемым событием рассматривался первое наступившее у пациента ССО.

Результаты

На первом этапе исследования был проведен анализ данных о наступлении неблагоприятных сердечно - сосудистых исходов в зависимости от полиморфизма генов 2-х представителей цитокиновой сети: провоспалительного TNF α и IL10, обладающего выраженными противовоспалительными свойствами.

Всего наблюдалось 87 человек, из них у 14 (16,09%) пациентов зарегистрировано развитие комбинированной конечной точки. Летальность составила 4,6% (умерли 4 человека), у 6 (6,9%) развились повторные ИМ. Обострение ишемической болезни сердца (нестабильная стенокардия), потребовавшая госпитализации, зарегистрирована у 4 (4,6%) резидентов.

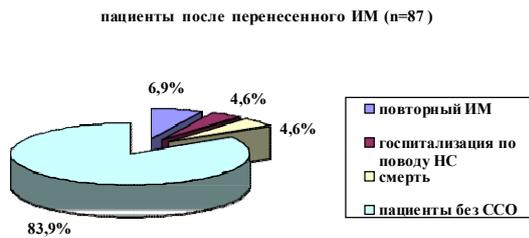


Рисунок 1 - Частота неблагоприятных исходов, происходивших у пациентов за 3-летний период наблюдения после перенесенного ИМ

Для каждого из исследованных генов проводили сравнение частот генотипов полиморфных участков выбранных цитокинов у пациентов ИМ с ССО и без них.

На момент анализа в группе пациентов с ССО доля генотипа GG полиморфизма TNF G308A составила 71,43% (10 резидентов из 14), а в группе без неблагоприятных сердечно - сосудистых событий 80,82% (59 пациентов из 73). Доля резидентов с генотипом G/A среди пациентов ИМ и сердечно - сосудистыми осложнениями и без них, соответственно составила 28,57% и 19,18%.

Таблица 1 - Распределение генотипов полиморфизма гена TNF G308A и IL10 G1082A у пациентов с ИМ с неблагоприятными сердечно-сосудистыми осложнениями и без них за 3-х летний период наблюдения

Полиморфизм	Генотипы	пациенты с ССО после ИМ (n=14)		пациенты без ССО после ИМ (n=73)		p, точный критерий Фишера
		n	частота	n	частота	
TNF-α G308A	G/G	10	71,43%	59	80,82%	p<0,05
	G/A	4	28,57%	14	19,18%	
	A/A	0	0,00	0	0,00%	
IL10 G1082A	G/G	10	71,43%	43	58,9%	
	G/A	4	28,57%	30	41,1%	
	A/A	0	0,00	0	0,00%	

При анализе распределения частот полиморфизма IL10 G1082A в группе пациентов с ССО доля генотипа GG составила 71,43% (10 резидентов из 14), а в группе пациентов без сердечно - сосудистых событий 58,9% (43 человека из 73). Доля резидентов с генотипом G/A среди больных ИМ с ССО и без них, соответственно составила 28,57% и 41,1%.

Был проведен анализ развития ССО по методу Каплана-Мейера в зависимости от носительства генотипа полиморфного участка IL 10 G1082A у пациентов ИМ, обнаружили существенные различия в частоте их развития, рисунок 2). К концу срока наблюдения (36 месяцев) кумулятивная доля пациентов без неблагоприятных сердечно - сосудистых событий была выше у резидентов с генотипом G/A и составила 0,66 против 0,37 в группе пациентов ИМ с генотипом G/G, (p=0.02).

При проведении регрессионного анализа в группе пациентов ИМ выявлена достоверная связь между развитием неблагоприятных сердечно - сосудистых событий и вариантом гена провоспалительного цитокина IL10. Так носительство генотипа G/A ассоциировано с более низкой вероятностью развития ССО у резидентов, перенесших ИМ: ОР (относительный риск) составил 0,24 при 95% ДИ (доверительный интервал) от 0,04 до 1,24, p=0,02. Таким образом, при 3-летнем наблюдении частота на-

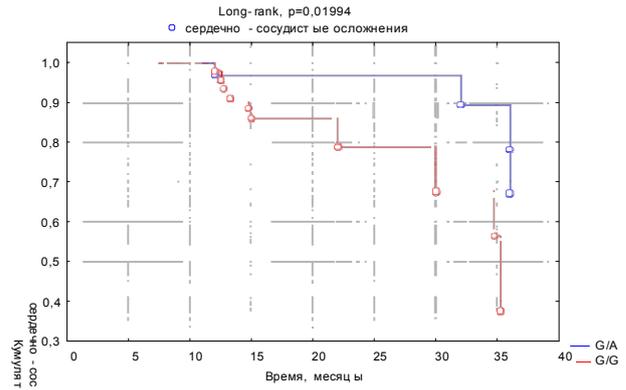


Рисунок 2 - Кумулятивные кривые наступления неблагоприятных сердечнососудистых исходов (по методу Каплана-Мейера) пациентов ИМ в зависимости от полиморфизма гена IL10 G1082A за 3-х летний период наблюдения

ступления ССО при ИМ оказалась значимо ниже у пациентов с генотипом G/A, чем у резидентов с генотипом G/G цитокина IL10 G1082A.

Полученные нами данные об ассоциации генотипа GA локуса IL10(G-1082A) перекликаются и с другими исследованиями. Объяснить такие результаты можно тем, что аллель A ассоциирован с двукратным увеличением транскрипционной активности IL10 по сравнению с аллелем G, а повышение уровня IL10, связано с улучшением прогноза у больных ИМ [12,13].

Ассоциации полиморфизма A(-308)G гена TNF-? с риском развития ССО у пациентов ИМ мы не наблюдали, что согласуется с данными других исследований [9,10].

На втором этапе анализа оценивалось влияние проводимой терапии на вероятность наступления неблагоприятных сердечно - сосудистых исходов. В зависимости от технических возможностей проведения сеансов ЭАГМТ (хороший венозный доступ) было выделено 72 резидента, которые были разделены на 2 группы. Первая группа состояла из 22 пациентов ИМ, которым проводилась лишь медикаментозная комплексная терапия без сеансов экстракорпоральной аутогемотерапии, 2-ю группу составили пациенты (n=50), которым наряду с традиционной терапией в комплекс лечения были включены сеансы экстракорпоральной аутогемотерапии. По тяжести состояния, возрасту, полу и видам осложнения группы были сопоставимы, таблица 2.

На момент анализа в группе пациентов с перенесенным ИМ на фоне стандартного медикаментозного лечения (n=22) летальность составила 9,1% (умерли 2 пациента из 22), у 3 (13,6%) резидентов развились повторные ИМ. Обострение ИБС (нестабильная стенокардия), обусловившая необходимость госпитализации, отмечалась у 2 (9,1%) пациентов.

В группе пациентов ИМ с применением комбинированного лечения (стандартная терапия + ЭАГМТ) летальных исходов зафиксировано не было. Повторный ИМ зарегистрирован у 4% (2 пациента из 50), эпизод нестабильной стенокардии, потребовавший необходимость госпитализации зарегистрирован у 1 больного, что составило 2% от общего числа опрошенных резидентов в группе с комбинированным лечением.

Таблица 2 - Сравнительная характеристика пациентов на фоне стандартной терапии и комбинированной терапии (стандартная терапия + ЭАГМТ)

Показатель	Пациенты ИМ на фоне стандартной терапии (n=22)	Пациенты ИМ на фоне стандартной терапии + ЭАГМТ (n=50)	p
Средний возраст пациентов, годы	58,36±9,22	55,5±9,86	>0.05*
Половой состав: Мужчины	16(72,73%)	43(86%)	>0.05**
Женщины	6(27,27%)	7(14%)	
Повторный ИМ	3(13,64%)	8(16%)	>0.05**
ИМ по глубине некроза:	Q	40(80%)	>0.05**
	поп Q	4(18,18%)	
Класс тяжести ОЛЖ по T.Killip:	II	8(16%)	>0.05**
	III	10(45,45%)	
	IV	22(44%)	
Фракция выброса, %	59,5[45.0;66.0]	60.0[48.0;63.0]	>0.05*
Реперфузионная терапия	ТЛТ	12(54,55%)	>0.05**
	стентирование	0	

Примечание: *р, критерий Манна-Уитни; ** - р, критерий Фишера

Был проведен анализ развития сердечно - сосудистых осложнений, составляющих конечную комбинированную точку. На рисунке 3 приведены кривые наступления ССО у пациентов ИМ для каждой из групп в отдельности.

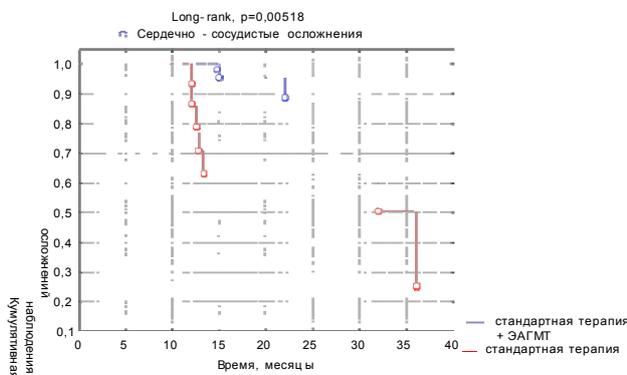


Рисунок 3 - Кумулятивные кривые наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (по методу Карлан-Мейера) пациентов с ИМ в зависимости от проводимой терапии за 3-летний период

Анализ наступления возможных ССО в зависимости от вида проводимой терапии у пациентов ИМ по методу Каплана-Мейера обнаружил достоверные различия, (рисунок 3). К 15 месяцу суммарная доля выживания больных группы со стандартным лечением составила 0,63, а в группе пациентов с комбинированным лечением (медикаментозная терапия + ЭАГМТ) - 0,95, и к концу периода наблюдения она практически не изменилась.

Различия частоты наступления неблагоприятных исходов в сравниваемых группах оказалась достоверной ($p=0,005$). Таким образом, при анализе частота наступления неблагоприятных ССО при ИМ оказалась значимо выше у резидентов со стандартной медикаментозной терапии, чем у пациентов в схему лечения, которых допол-

нительно были включены курсы ЭАГМТ. ОР составил 0,13 в пользу тактики сочетания медикаментозной терапии ИМ с сеансами ЭАГМТ 95% ДИ от 0,03 до 0,7; $p=0,04$.

При дополнительном многофакторном регрессионном анализе с учетом распределения генотипов G/G и G/A полиморфизма IL10 G1082A, комбинированная терапия при сочетании стандартного медикаментозного лечения и сеансов ЭАГМТ, сохранила позитивное влияние на риск развития ССО в долгосрочной перспективе: ОР=0,11 при 95% ДИ от 0,02 до 0,59, $p=0,004$. Распределение частот генотипов в данных группах были сопоставимы, таблица 3.

Таблица 3 - Распределение генотипов полиморфизма гена IL10 G1082A у пациентов с ИМ на фоне стандартной терапии и комбинированной терапии (стандартная терапия + ЭАГМТ)

Полиморфизм	Генотипы	Пациенты ИМ на фоне стандартной терапии (n=22)		Пациенты ИМ на фоне стандартной терапии + ЭАГМТ (n=50)		p, критерий Фишера
		n	частота	n	частота	
IL10 G1082A	G/G	14	63,6%	34	68,0%	p>0,05
	G/A	8	36,4%	16	32,0%	
	A/A	0	0,00	0	0,00%	

Выводы

1. Носительство генотипа G/A IL10 G1082A ассоциировано со снижением риска развития ССО у пациентов ИМ. В целом полученные нами результаты свидетельствуют о целесообразности определения полиморфизма участков G1082A гена прогнатовоспалительного цитокина IL10 у лиц, перенесших ИМ с целью прогнозирования вероятности развития сердечно - сосудистых осложнений.

2. Установлено, что при долгосрочном испытании среди пациентов ИМ, тактика комбинированной терапии (стандартная медикаментозная терапия + ЭАГМТ) оказалась эффективнее консервативной терапии в отношении больших сердечных событий, частоты стенокардии и объективных признаков повторной ишемии миокарда.

Литература

1. Влияние полиморфизма генов TNF- α (G-308A) и IL-10 (G-1082A) при инфаркте миокарда на экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов / В.С.Голышко, [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2012. - №3(39). - С.55-58
2. Голышко, В.С. Влияние экстракорпоральной аутогемотерапии на цитокиновый профиль пациентов в процессе лечения острого инфаркта миокарда / В.С. Голышко, В.А. Снежик // Сборник материалов II Евразийского конгресса кардиологов (г. Минск, 20-21 октября 2011) - Кардиология в Беларуси. - 2011. - № 5(18). - С. 112
3. Горбачев, В.В. Ишемическая болезнь сердца: учеб. пособие для слушателей системы последиплом. мед. образования / В.В. Горбачев. - Минск: Выш.шк., 2008. - 479с.
4. Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов - 2007.-М.:МЕДИЭкспо,2008- 186с.
5. Королева, О.С. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления / О.С.Королева, Д.А.Затейщиков / Фарматека. - 2007. - № 8-9. - С. 30-36.
6. Маркеры воспаления и долгосрочный прогноз у больных с острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца / Е.Г.Пономарь [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2011. - № 6.-С. 10-15.
7. Палеев, Н.Р. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца / Н.Р. Палеев, Ф.Н. Палеев // Клини. медицина. - 2004. - № 5. - С. 4-7.

8. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction - predictive role of C-reactive protein / M. Suleiman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 47. - P. 962-968.
9. Gene polymorphism in the TNF locus and the risk of Myocardial infarction / J.C Padovani [et al.] // Thrombosis Research. - 2000. - Vol. 100. - P. 263-269.
10. Genetic variants of tumor necrosis factor superfamily, member 4 (TNFSF4), and risk of incident atherothrombosis and venous thromboembolism / A. Malarstig [et al.] // Clin. Chem. - 2008. - Vol. 54, № 5. - P. 833-840.
11. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery heart disease / G. K. Hansson // N Engl J Med. - 2005. - Vol. 352. - P. 1685-1695.].
12. Heart and Stroke Statistical Update. American Heart Association. 2002
13. Heiskanen, M. Polymorphism in the IL10 promoter region and early markers of atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study / M. Heiskanen [et al.] // Atherosclerosis. - 2010. - Vol. 208. - P. 190-196.
14. Interleukine-10 and tumor necrosis factor gene polymorphism and risk of coronary artery disease and myocardial infarction / P.M. Koch [et al.] // Atherosclerosis. - 2001. - Vol. 98. - P.435-437.
15. Nian, M. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling/ M. Nian, P. Lee, N. Khaper // Circ Res. - 2004. - Vol. 94.-P. 1543-1553.
16. Prognostic value of C-reactive protein and cardiac troponin I in percutaneous interventions for ST-elevation myocardial infarction / P. Ohlmann [et al.] // Am. Heart. J. - 2006. - Vol. 152. - P. 116-127.

ASSOCIATION OF GENETIC MARKERS AND THERAPY TYPE WITH THE PROGNOSIS FOR PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

V.A. Snezhitskiy, V.S. Holyshko

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

The present article discusses the association of gene polymorphisms in promoter regions of cytokines IL-10 (G-1082A), TNF- α (G-308A) and the type of combined treatment with the prognosis of adverse cardiovascular outcomes in patients with myocardial infarction (MI). Genotype G/A polymorphism IL10 G1082A decreases the risk of adverse outcomes in patients with MI. The long-term follow-up found that the tactics of combined therapy had been more effective in decreasing unfavorable outcomes development.

Key words: myocardial infarction, gene polymorphism, low-frequency magnetic therapy, prognosis.

Поступила 10.12.2012