

На правах рукописи

Закарая Ираклий Темурович

**Влияние генетических биомаркеров воспаления на прогноз и
результаты эндоваскулярного лечения
ишемической болезни сердца**

3.1.20. Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им А. Н. Бакулева» Минздрава России

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

д.м.н., профессор, член-корр. РАН **Мацкеплишвили Симон Теймуразович**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Сандриков Валерий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики научно-клинического центра № 1 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Минушкина Лариса Олеговна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «21» июня 2024 года в «15-00» часов на заседании диссертационного совета 21.1.038.01 при ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России по адресу: 121552, Москва, Рублевское шоссе 135.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России и на сайтах ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России www.bakulev.ru и Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <http://vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат разослан «17» мая 2024 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета 21.1.038.01,
доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Роль воспалительной реакции в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, ее влияние на результаты лечения является сегодня предметом активного изучения и научных дискуссий. Рассматривается влияние воспаления в биогенезе, молекулярных процессах повреждения сосудистого эндотелия, генетической и эпигенетической регуляции воспаления в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса и его осложнений. Формируется новое видение патогенеза атеросклероза, ишемической болезни сердца, что позволяет формировать эффективный базис профилактики и новых направлений терапии (Meng-Yu Wu. et al., 2017г., Bellien J. et al., 2017г., Nandagopal A. A., 2018г.).

В последние годы интенсивно увеличивается количество данных о роли генетических факторов, участвующих в регуляции биологических путей, связанных с атерогенезом и атеротромбозом, и с воспалением, в частности. Раскрытие механизмов и выявление связанных с ними биомаркеров прогрессирования атеросклеротического процесса и негативных результатов реваскуляризации миокарда, открывают возможности для более эффективной стратификации риска и дают новые инструменты для разработки более эффективных стратегий лечения.

Цель исследования – разработать подход к оценке риска неблагоприятных результатов реваскуляризации миокарда на основе анализа генетических маркеров воспалительной реакции.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние носительства генетических вариантов воспалительной реакции (CRP, TNF, Lymphotoxin- α , Stromelysin-1, LTA4H (лейкотриен-А4-гидролаза), CCR2 (C-C-рецептор хемокина 2), CCR5 (C-C-

рецептор хемокина 5)) на клинические результаты реваскуляризации миокарда в раннем и средне-отдаленном периодах.

2. Проанализировать влияние носительства генетических предикторов активности воспалительной реакции на уровни плазменных маркеров воспаления, состояние тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, функции сосудистого эндотелия и липидного обмена после ЧКВ.

3. Установить взаимосвязь выраженности воспалительной реакции с показателями эндотелиальной дисфункции, общим холестерином и его и атерогенными фракциями в разные сроки после выполнения ЧКВ.

4. Определить предикторы, в том числе, генетические, неблагоприятных кардиальных событий (инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть, возврат стенокардии, частота госпитализации в связи с нестабильной стенокардией и сердечной недостаточностью) в ранние и средне-отдаленные сроки после ЧКВ.

Научная новизна. Диссертационное исследование является первым в нашей стране комплексным исследованием, посвященным изучению влияния генетических биомаркеров, участвующих в регуляции воспалительной реакции, а также гуморальных маркеров дисфункции эндотелия, тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и метаболизма липидов, патофизиологически связанных с воспалением, на результаты и прогноз реваскуляризации миокарда- чрескожных коронарных вмешательств. Научная новизна исследования определяется: 1) установлено значимое влияние на риск неблагоприятных результатов ЧКВ носительства полиморфных генетических маркеров воспалительной реакции: гена хемокинового рецептора CCR5 (rs746492) в средне-отдаленные сроки (генотип GG) и гена Stromelysin-1 (rs3025058) на риск тромбоза стента в раннем периоде после ЧКВ (аллель C); 2) впервые установлено, что

влияние полиморфизма хемокинового рецептора CCR5 (rs746492) многофункционально, задействует широкий спектр патофизиологических процессов: воспаление, эндотелиальную дисфункцию, коагуляцию, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз, пролиферацию, нарушения липидного метаболизма. Которые являются фундаментальными основополагающими механизмами развития тромбоза, рестеноза стента и дальнейшего прогрессирования коронарного атеросклероза; 3) разработаны предикторы, влияющие на риск неблагоприятных клинических и ангиографических результатов ЧКВ, включая генетические биомаркеры.

Практическая значимость. На основании проведенного исследования разработан комплексный подход к прогнозированию риска неблагоприятных результатов ЧКВ, у пациентов, направляемых на плановые вмешательства, с учетом их генетического статуса и мониторингирования гуморальных маркеров воспалительной реакции. Предложены критерии, позволяющие прогнозировать риск неблагоприятного прогноза результатов ЧКВ. Предложены меры, позволяющие снизить негативный риск при наличии высокого комплексного риска неблагоприятных результатов планируемого ЧКВ.

Реализация результатов исследования. Полученные результаты используются в клинической практике клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России. Полученные результаты и практические рекомендации могут быть рекомендованы для передачи в другие кардиохирургические и кардиологические центры и отделения, занимающиеся проблемой лечения больных ИБС.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XXV ежегодной сессии ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ с всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2022г.), на XXVIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2022г.).

Диссертация апробирована на объединенной научной конференции клинико-диагностического отделения, отделения рентгенохирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов, отделения лаборатории гематологии (Москва, 21 июня 2023г.).

Положения, выносимые на защиту.

1. Носительство полиморфных генетических маркеров воспалительной реакции, в первую очередь, гена CCR5 (rs746492, генотип GG) и гена Stromelysin-1 (rs3025058, аллель C) определяет риск неблагоприятных результатов ЧКВ.
2. Высокие уровни гуморальных маркеров воспалительной реакции связаны с носительством полиморфизма гена CCR5 rs746492 (генотипа GG), что также ассоциировано с повышением уровня экспрессии sVCAM-1 в течение 6 месяцев после ЧКВ, более высокой активностью фактора Виллебранда после ЧКВ; сочетается со снижением активности антитромбина-III и протеина С; высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии и недостижением целевых уровней липидограммы на фоне гиполипидемической терапии.
3. Предикторами неблагоприятных клинических результатов ЧКВ являются: уровень СРБ в течение 6 месяцев после ЧКВ более 0,5 мг/дл высокая реактивность тромбоцитов на фоне ДАТТ через 1 месяц после ЧКВ; снижение активности АТ III в течение 6 месяцев после ЧКВ;

носительство генотипа GG rs746492 гена хемокинового рецептора CCR5.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ (6 тезисов и 8 статей) в рецензируемых научных журналах, определенных Высшей Аттестационной Комиссией.

Структура работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа изложена на 160 страницах машинописного текста, иллюстрирована 6 рисунками и 35 таблицами. Указатель литературы включает 224 источника, из них 13 работ отечественных авторов и 211 – иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Клиническая характеристика больных. В исследование включено 84 пациента со стабильной ИБС, которым выполнены плановые ЧКВ. Критериями включения являлись: клиническая картина стабильной стенокардии и подтвержденное стресс-тестом наличие стресс-индуцированной ишемии миокарда; поражение коронарного русла, позволяющее техническое выполнение ЧКВ. Пациенты с острым коронарным синдромом не включались в исследование.

Когорту исследования составили 70 (83%) мужчин и 14 (17%) женщин. Средний возраст больных- 57,2±2,1 лет.

Молекулярно-генетический анализ.

Выделение геномной ДНК производилось с использованием протокола, разработанного фирмой Qiagen (Германия), который включает в себя коммерческий набор реактивов «QIAamp DNA Blood Mini Kit», который в свою очередь обеспечивает высокую степень чистоты выделенной ДНК - OD 260/280 нм 1,6-2,0. Значение полиморфизмов были рассчитаны после сканирования в программе GenomeStudio (Illumina, США).

Анализ полиморфных локусов. Исследование выполнялось согласно протоколу GoldenGate, компании Illumina (США) с синтезированными на заказ пробами. Оценка результатов генотипирования были рассчитаны после сканирования в программе GenomeStudio (Illumina, США). Так в общей сложности были изучены 14 однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism; SNP) 10 генов - кандидатов, которые участвуют в регуляции воспалительных реакций: CRP (rs1417938, rs1800947, rs1130864), TNF (rs385064), Lymphotoxin- α (rs1800797), p22 (phox) (rs4673), Stromelysin-1 (rs3025058), P-selectin (rs3093030), LTA4H (rs2660899), CCRL2 (rs6971599), CCR2 (rs2227010), CCR5 (rs746492, rs1799988, rs 2097285).

Анализ ассоциаций генетических маркеров воспалительной реакции с неблагоприятными результатами ЧКВ в средне-отдаленные сроки.

Был проведен анализ в 2 группах больных в зависимости от достижения клинических конечных точек, которыми считались:

1. Возврат стенокардии после ЧКВ. **2.** Развитие инфаркта миокарда после ЧКВ. **3.** Пациенты, которые имели ангиографическое подтверждение в виде рестеноза стента или тромбоза стента или прогрессирования атеросклероза вне зоны стентирования. **4.** Сердечно-сосудистая смерть.

1 группа (28 больных)- пациенты, которые достигли клинических конечных точек.

2 группа (56 больных)- пациенты, у которых не наблюдалось неблагоприятных событий после операции.

Проведенный анализ ассоциаций 14 SNP 10 генов-кандидатов установил значимое влияние только для полиморфизма rs746492 гена хемокинового рецептора CCR5 на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в средне-отдаленные сроки после ЧКВ.

Была выявлена ассоциация носительства генотипа GG с риском неблагоприятных ССС после ЧКВ: ОШ=3,55; 95%ДИ: 1,31-9,57.

Патофизиологические аспекты влияния генетического полиморфизма хемокинового рецептора CCR5 rs746492 на особенности развития атеросклеротического процесса и ИБС, на результаты ЧКВ.

Сравнение особенностей клинического течения ИБС у носителей различных генотипов CCR5 rs746492. Ранее перенесли инфаркт миокарда в 1 группе 15 (79%) больных, во 2 группе- 39 (95%) ($p=0,007$), в 3 группе- 16 (68%) пациентов. По обширности поражения миокарда: неQ-волновой инфаркт миокарда перенесли- 5 (26%) пациентов 1 группы, 16 (39%) 2 группы, 8 (34%) больных 3 группы; Q-волновой инфаркт миокарда- 10 (53%) больных 1 группы, 23 (56%) 2 группы и 8 (34%) пациентов 3 группы.

Клиническая картина высокого класса стенокардии (III-IV ФК) наблюдалась у 17 (89%) пациентов 1 группы, 36 (88%) 2 группы и у 22 (92%) больных 3 группы ($p>0,05$ при сравнении между группами). Стенокардия I-II ФК отмечалась у 2 (11%) пациентов 1 группы, у 5 (12%) 2 группы и у 2 (8%) больных 3 группы ($p>0,05$ при сравнении между группами).

Умеренные симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН) I-II ФК (NYHA) определялись у 4 (21%) больных 1 группы, у 6 (15%) 2 группы и у 3 (13%) пациентов 3 группы ($p>0,05$ при сравнении между группами).

Эндоваскулярные вмешательства. У носителей генотипа GG rs746492 CCR5 эндоваскулярному вмешательству было подвергнуто большее количество коронарных артерий, чем у носителей других вариантов: в 1 группе- $1,44\pm 0,15$, во 2 группе- $1,41\pm 0,1$, в 3 группе- $1,54\pm 0,12$.

Клинический статус в средне-отдаленном периоде после ЧКВ у носителей различных генотипов CCR5 rs746492. Период наблюдения после выполненного эндоваскулярного вмешательства составил в 1 группе- $5,7 \pm 0,52$ лет, во 2 группе- $6,69 \pm 0,33$ лет, в 3 группе- $6,33 \pm 0,32$ лет.

Возврат приступов стенокардии чаще отмечался у носителей генотипа GG rs746492 CCR5: стенокардия I- II ФК отмечалась у 3 (16%) пациентов 1 группы, у 14 (34%) 2 группы и у 11 (46%) больных 3 группы ($p=0,04$ в сравнении с 1 группой). Тяжелые проявления коронарной недостаточности в виде стенокардии III-IV ФК наблюдались только у 2 (8%) больных 3 группы, в других группах не было пациентов с тяжелой картиной стенокардии после эндоваскулярного лечения.

Инфаркт миокарда за период после ЧКВ перенесли в 1 группе 3 (16%) больных, во 2 группе- 3 (7%), в 3 группе- 2 (8%) больных.

Зафиксирован случай сердечно-сосудистой смерти у 1 (4%) больного-носителя генотипа GG rs746492 CCR5. В других группах за период наблюдения не было случаев сердечно-сосудистой смерти.

Суммарный показатель неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был существенно выше у носителей генотипа GG rs746492 CCR5 и составил: в 1 группе- 6 (32%) больных, во 2 группе- 17 (41%) больных, в 3 группе- 16 (67%) больных ($p=0,03$ в сравнении с 1 группой; $p=0,05$ в сравнении со 2 группой)

Данные контрольной коронарографии в средне-отдаленном периоде наблюдения у носителей различных генотипов CCR5 rs746492. Показаниями к выполнению контрольной коронарографии в средне-отдаленном периоде наблюдения являлись: возврат приступов стенокардии, инфаркт миокарда за период наблюдения, положительный результат стресс- теста. Контрольная коронарография в средне-отдаленном

периоде была выполнена 6 пациентам 1 группы, 18 пациентам 2 группы и 18 больным 3 группы.

Рестеноз стента был выявлен у 2 (10%) пациентов 1 группы, у 8 (19%) 2 группы и у 6 (25%) пациентов 3 группы. Рестеноз стента 1 коронарной артерии определен у 1 (5%) пациента 1 группы, у 5 (12%) 2 группы и у 3 (13%) пациентов 3 группы. Рестеноз стентов в двух коронарных артериях был диагностирован у 1 (5%) больного 1 группы, у 3 (7%) 2 группы и у 2 (8%) больных 3 группы. Рестеноз стентов трех коронарных артерий был определен только у 1 (4%) больного 3 группы.

Прогрессирование коронарного атеросклероза установлено у 3 (16%) больных 1 группы, у 8 (20%) 2 группы и у 8 (33%) пациентов 3 группы. Прогрессирование атеросклероза в одной коронарной артерии было отмечено у 2 (11%) больных 1 группы, у 6 (15%) 2 группы и у 6 (25%) пациентов 3 группы. Прогрессирование атеросклероза в двух коронарных артериях было определено у 1 (5%) пациента 1 группы, у 2 (5%) 2 группы и у 2 (8%) пациентов 3 группы.

Тромбоз стента был установлен у 1 (5%) пациента 1 группы, у 1 (2%) 2 группы и у 3 (13%) больных 3 группы.

Общее количество неблагоприятных ангиографических результатов (рестеноз стента, прогрессирование коронарного атеросклероза, тромбоз стента) было значительно выше у носителей генотипа GG rs746492 CCR5 и составило в 1 группе- 6 (32%), во 2 группе- 17 (41%), в 3 группе- 17 (71%) ($p=0,02$ при сравнении с 1 группой; $p=0,04$ при сравнении со 2 группой).

Повторные эндоваскулярные вмешательства, в связи с этим, чаще выполнялись у пациентов 3 группы: в 1 группе- 6 (32%) пациентам, во 2 группе- 17 (41%), в 3 группе- 17 (71%) больным ($p=0,03$ при сравнении с 1 группой; $p=0,04$ при сравнении со 2 группой).

Влияние носительства различных генотипов CCR5 (rs746492) на уровне плазменных маркеров воспалительной реакции. Анализ уровней СРБ в плазме до выполнения эндоваскулярного лечения показал, что средние уровни СРБ были в пределах нормальных значений во всех анализируемых группах, но у носителей генотипа GG rs746492 CCR5 уровень СРБ был на уровне верхней границы нормы и достоверно различался с показателями у носителей других генотипов: в 1 группе- $0,14 \pm 0,04$ мг/дл, во 2 группе- $0,28 \pm 0,05$ мг/дл, в 3 группе- $0,49 \pm 0,02$ мг/дл ($p=0,0001$ при сравнении с 1 группой; $p=0,0001$ при сравнении со 2 группой).

На 2 сутки после ЧКВ отмечено повышение уровней СРБ плазмы во всех группах как реакция на эндотелиальное повреждение при проведении эндоваскулярного вмешательства. Во всех группах уровни СРБ превышали нормативные значения, наиболее высокие определялись во 2 и 3 группах.

На 10 сутки после ЧКВ наблюдалось снижение уровней СРБ во всех группах, однако, во 2 и 3 группах уровни были на уровне верхней границы нормы: в 1 группе- $0,1 \pm 0,02$ мг/дл, во 2 группе- $0,41 \pm 0,06$ мг/дл ($p=0,0001$ при сравнении с 1 группой, $p>0,05$ при сравнении с 3 группой), в 3 группе- $0,49 \pm 0,05$ мг/дл ($p=0,0001$ при сравнении с 1 группой; $p>0,05$ при сравнении со 2 группой).

Через 1 месяц после ЧКВ средние уровни СРБ были в пределах референсных значений во всех группах, но у носителей генотипа GG rs746492 CCR5 они были на уровне верхней границы нормы и были выше, чем у носителей других генотипов: в 1 группе- $0,18 \pm 0,05$ мг/дл, во 2 группе- $0,44 \pm 0,04$ мг/дл, в 3 группе- $0,47 \pm 0,04$ мг/дл ($p=0,0001$ в сравнении с 1 группой; $p=0,01$ в сравнении со 2 группой).

Через 3 и 6 месяцев наблюдения сохранялась та же закономерность в 1 и 2 группах уровни СРБ сохранялись в пределах референсных значений,

тогда как у носителей генотипа GG rs746492 CCR5 уровни СРБ были выше нормы.

Через 1 год после ЧКВ средние уровни СРБ в плазме были в пределах нормы во всех трех группах.

Влияние носительства различных генотипов CCR5 rs746492 на состояние сосудистого эндотелия и плазменные уровни естественных антикоагулянтов. Динамика экспрессии sVCAM-1. До выполнения эндоваскулярного вмешательства плазменные концентрации молекулы сосудистой адгезии sVCAM-1 были в пределах референсных значений, в 1 группе средняя концентрация sVCAM-1 составила- 986,9±35,3 нг/мл, во 2 группе- 646,3±49,0 нг/мл, в 3 группе- 889,2±39,3 нг/дл.

На 2 сутки после ЧКВ отмечено повышение экспрессии sVCAM-1 во всех группах как реакция на повреждение эндотелия при эндоваскулярном вмешательстве и развитие эндотелиальной дисфункции, наиболее значительное повышение было отмечено у носителей генотипа GG rs746492 CCR5. Плазменная концентрация sVCAM-1 на 2 сутки после ЧКВ увеличилась в 1 группе на 20% от исходного уровня, во 2 группе- на 31,3%, в 3 группе- на 48,2%.

На 10 сутки после ЧКВ отмечена тенденция к снижению плазменной концентрации sVCAM-1 во всех трех группах, но наиболее высокими оставались уровни у носителей генотипа GG rs746492 CCR5.

При оценке экспрессии sVCAM-1 через 1 месяц после проведенного эндоваскулярного лечения отмечено, что концентрации данной молекулы оставались выше исходных значений, что свидетельствует о сохранении эндотелиальной дисфункции через месяц после вмешательства. Наиболее высокие концентрации sVCAM-1 наблюдались у носителей генотипа GG rs746492 CCR5: в 1 группе- 1104,3±17,7 нг/мл, во 2 группе- 796,4±18,0

нг/мл, в 3 группе- $1319,0 \pm 14,8$ нг/мл ($p=0,0001$ при сравнении с 1 группой; $p=0,0001$ при сравнении со 2 группой).

Через 3 и 6 месяцев после эндоваскулярного вмешательства плазменные концентрации sVCAM-1 оставались выше исходных значений во всех группах, но с тенденцией к снижению. Что свидетельствует о сохранении эндотелиальной дисфункции.

Оценка экспрессии sVCAM-1 через 1 год после эндоваскулярного вмешательства показала, что плазменные концентрации sVCAM-1 снизились во всех группах и были даже несколько ниже чем до проведения вмешательства.

Динамика функциональной активности фактора фон Виллебранда (vWF). До выполнения эндоваскулярного вмешательства активность фактора фон Виллебранда находилась в пределах референсных значений во всех анализируемых группах и существенно между группами не различалась: в 1 группе- $128,6 \pm 13,8\%$, во 2 группе- $121,0 \pm 13,1\%$, в 3 группе- $110,0 \pm 8,6\%$.

На 2 сутки после эндоваскулярного вмешательства отмечено повышение активности vWF во всех группах, что свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции в ответ на повреждение сосудистого эндотелия во время процедуры, наиболее высокое повышение активности vWF наблюдалось у носителей генотипа GG rs746492 CCR5: в 1 группе- $129,0 \pm 9,4\%$, во 2 группе- $153,0 \pm 14,2\%$, в 3 группе- $188,0 \pm 6,7\%$ ($p=0,0001$ при сравнении с 1 группой; $p=0,03$ при сравнении со 2 группой).

На 10 сутки после ЧКВ отмечено снижение активности фактора фон Виллебранда до исходных значений во всех анализируемых группах: в 1 - $123,5 \pm 8,1\%$, во 2 группе- $127,5 \pm 13,7\%$ в 3 группе- $109,5 \pm 3,1\%$.

Динамика активности антитромбина III (AT III). До проведения эндоваскулярного вмешательства сравнение активности антитромбина III у

пациентов трех анализируемых групп выявило, что активность АТ III была снижена во всех трех группах, но наиболее значительное снижение отмечалось у носителей генотипа GG rs746492 CCR5: в 1 группе- $80,0 \pm 6,9\%$, во 2 группе- $88,6 \pm 4,3\%$, в 3 группе- $74,9 \pm 3,0\%$ ($p > 0,05$ при сравнении с 1 группой; $p = 0,01$ при сравнении со 2 группой).

На 2 сутки после ЧКВ активность антитромбина III еще более значительно снизилась у пациентов- носителей генотипа GG rs746492 CCR5, что свидетельствует о снижении атромбогенного потенциала сосудистого эндотелия, индуцированного эндоваскулярным вмешательством. Но у пациентов 1 и 2 групп она также оставалась ниже, чем у здоровых: в 1 группе- $94,7 \pm 7,6\%$, во 2 группе- $96,5 \pm 7,0\%$, в 3 группе- $53,5 \pm 3,8\%$ ($p > 0,05$ при сравнении с 1 группой; $p = 0,0001$ при сравнении со 2 группой).

На 10 сутки после эндоваскулярного вмешательства активность антитромбина III оставалась сниженной во всех трех анализируемых группах, наиболее низкие значения определялись у носителей генотипа GG rs746492 CCR5: в 1 группе- $77,5 \pm 6,2\%$, во 2 группе- $100,0 \pm 6,6\%$, в 3 группе- $70,8 \pm 3,2\%$ ($p > 0,05$ при сравнении с 1 группой; $p = 0,0005$ при сравнении со 2 группой).

Через 1 месяц после эндоваскулярного вмешательства сохранялась та же тенденция- активность антитромбина III оставалась сниженной во всех трех группах, наиболее низкие значения отмечались у больных 3 группы.

Через 6 месяцев после эндоваскулярного вмешательства отмечена тенденция к улучшению активности антитромбина III в 1 и 2 группах, что свидетельствует о постепенном восстановлении тромборезистентных свойств эндотелия после вмешательства. Однако, у пациентов 3 группы активность АТ III оставалась сниженной и через 6 месяцев: в 1 группе-

89,9±6,0%, во 2 группе- 96,3±7,5%, в 3 группе- 78,0±2,9% ($p>0,05$ при сравнении с 1 группой; $p=0,03$ при сравнении со 2 группой).

Через 1 год после проведенного ЧКВ активность антитромбина III показала дальнейшую положительную динамику- в 1 и 2 группах она была близка к нормальным значениям, в 3 группе была снижена, но была лучше, чем на протяжении всего периода наблюдения, в том числе лучше, чем до вмешательства. Что свидетельствует о значительном улучшении атромбогенных свойств сосудистого эндотелия по мере восстановления эндотелиальной функции.

Динамика активности протеина С. До выполнения эндоваскулярного вмешательства концентрация протеина С в плазме крови во всех анализируемых группах была ниже референсных значений и существенно между группами не различалась: в 1 группе- 71,2±1,2%, во 2 группе- 85,3±7,5%, в 3 группе- 84,2±5,9%.

На 2 сутки после ЧКВ отмечалось еще более выраженное снижение концентрации протеина С в плазме у носителей генотипа GG rs746492 CCR5, что свидетельствует о снижении атромбогенного потенциала сосудистого эндотелия, индуцированного эндоваскулярной процедурой и, вероятно, запуском воспалительной реакции в эндотелии. Тогда как у пациентов 1 и 2 групп концентрации протеина С не были значительно нарушены: в 1 группе- 93,5±13,3%, во 2 группе- 110,4±10,5%, в 3 группе- 77,3±6,9% ($p>0,05$ при сравнении с 1 группой; $p=0,01$ при сравнении со 2 группой).

Через 1 месяц после ЧКВ концентрации протеина С в плазме были в пределах референсных значений во всех группах.

Через 3 месяца после проведенного эндоваскулярного вмешательства наиболее низкие концентрации протеина С в плазме определялись также у носителей генотипа GG rs746492 CCR5, они были ниже нормативных

значений, тогда как в 1 и 2 группах они были в пределах референсных значений: в 1 группе- $84,4 \pm 10,5\%$, во 2 группе- $105,9 \pm 8,3\%$, в 3 группе- $75,6 \pm 6,8\%$ ($p > 0,05$ при сравнении с 1 группой; $p = 0,005$ при сравнении со 2 группой).

Через 1 год после проведенного эндоваскулярного лечения прослеживалась положительная динамика- концентрации протеина С в плазме были в пределах референсных значений, что свидетельствует об улучшении тромборезистентных свойств эндотелия при восстановлении эндотелиальной функции.

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что полиморфизм гена СС-хемокинового рецептора типа 5, и в частности, носительство генотипа GG, играет важную роль во всех механизмах атерогенеза, тромбообразования, пролиферации и формирования неинтимы после чрескожных коронарных вмешательств, которые являются фундаментальными основополагающими механизмами развития тромбоза, рестеноза стента и дальнейшего прогрессирования коронарного атеросклероза (см. Рис. № 1).

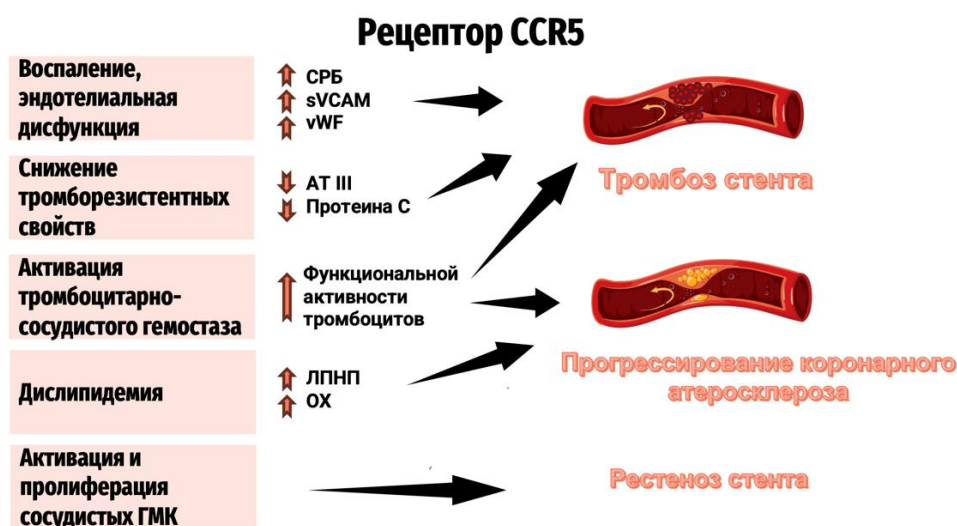


Рисунок № 1.

Патофизиология влияния полиморфизма rs746492 CCR5 на риск негативных результатов ЧКВ.

Взаимосвязь генетических маркеров воспалительной реакции с неблагоприятными результатами раннего периода после ЧКВ (острый и подострый тромбоз стента).

Был проведен анализ ассоциаций 14 вышеописанных SNP 10 генов-кандидатов, участвующих в регуляции воспалительных реакций, с риском развития подострого тромбоза стента после ЧКВ в двух группах:

1 группа (4 больных)- пациенты, у которых развился тромбоз стента в раннем периоде после ЧКВ.

2 группа (80 больных)- с гладким течением раннего периода после ЧКВ.

Тромбоз стента развился среднем через- 19,5 суток после ЧКВ. Все четверо пациентов были госпитализированы, им была выполнена коронарография и ЧКВ. Следует отметить, что у всех 4 больных, у которых развился подострый тромбоз стента, при первичном ЧКВ была выполнена реканализация окклюзированной коронарной артерии, что является известным фактором риска тромбоза стента. Хотя у других пациентов также выполнялась реканализация окклюзированных коронарных артерий, всего было выполнено 15 ЧКВ с реканализацией окклюзий.

Установлена значимая ассоциация носительства аллели C rs3025058 (5A/6A) гена Stromelysin-1 (ММП-3) с риском тромбоза стента в раннем периоде после ЧКВ (ОШ=9,3 95%ДИ:1,12-77,1). Для других однонуклеотидных полиморфизмов не было выявлено значимых ассоциаций с риском развития тромбоза стента в раннем периоде после ЧКВ.

Предикторы неблагоприятных результатов ЧКВ.

Был проведен предикторный анализ факторов, влияющих на неблагоприятный прогноз после чрескожных коронарных вмешательств. Установлено предикторное значение для следующих факторов:

1. Имплантация стентов без лекарственного покрытия (ОШ=8,15 95%ДИ:2,12-31,43). 2. SYNTAX Score более 16 (ОШ=3,76 95%ДИ: 1,19-11,91). 3. Уровень СРБ в течение 6 месяцев после ЧКВ более 0,5 мг/дл (ОШ=3,92 95%ДИ: 1,39-11,0). 4. Высокая реактивность тромбоцитов на фоне ДАТТ через 1 месяц после ЧКВ (ОШ=2,75 95%ДИ: 1,03-7,35). 5. Высокая реактивность тромбоцитов на фоне ДАТТ через 1 год после ЧКВ (ОШ=3,33 95%ДИ: 1,03-10,83). 6. Недостижение целевых уровней липидограммы на фоне гиполипидемической терапии в течение всего периода наблюдения (ОШ=13,89 95%ДИ: 3,73-51,68). 7. Снижение активности АТ III в течение 6 месяцев после ЧКВ (ОШ=9,0 95%ДИ: 1,33-61,14). 8. Носительство генотипа GG rs746492 гена хемокинового рецептора CCR5 (ОШ=3,55 95%ДИ: 1,31-9,57).

Предикторами неблагоприятных ангиографических результатов ЧКВ явились:

- Рестеноз стента, прогрессирование коронарного атеросклероза, тромбоз стента в средне-отдаленные сроки – носительство генотипа GG rs746492 гена хемокинового рецептора CCR5 (ОШ=2,31 95%ДИ: 1,24-4,31);
- Развитие подострого тромбоза стента – носительство аллели C rs3025058 гена Stromelysin-1 (ММП-3) (ОШ=9,3 95%ДИ:1,12-77,1)

ВЫВОДЫ

1. Носительство полиморфных генетических маркеров воспалительной реакции, в первую очередь, гена CCR5 (rs746492, генотип GG: ОШ=3,55; 95%ДИ: 1,31-9,57) и гена Stromelysin-1 (rs3025058, аллель C: ОШ=9,3

95%ДИ:1,12-77,1) определяет риск неблагоприятных результатов ЧКВ.

2. Высокие уровни гуморальных маркеров воспалительной реакции связаны с носительством полиморфизма гена CCR5 rs746492 (генотипа GG), что также ассоциировано с повышением уровня экспрессии sVCAM-1 в течение 6 месяцев после ЧКВ, более высокой активностью фактора Виллебранда после ЧКВ; сочетается со снижением активности антитромбина-III и протеина С; высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии и недостижением целевых уровней липидограммы на фоне гиполипидемической терапии.

3. Выраженность воспалительной реакции (уровень СРБ) взаимосвязана с повышением гуморальных маркеров эндотелиальной функции: фактора Виллебранда (vWF) на 10 сутки после ЧКВ ($r=0,31$, $p=0,005$) и через 3 месяца после ЧКВ ($r=0,26$, $p=0,01$); протеина С на 2 сутки после ЧКВ ($r=-0,25$, $p=0,03$), что свидетельствует о тесной взаимосвязи процессов воспаления и развития эндотелиальной дисфункции. Также установлена взаимосвязь выраженности воспалительной реакции с концентрацией общего холестерина до ЧКВ ($r=0,23$, $p=0,03$), на 10 сутки ($r=0,35$, $p=0,001$), через 6 месяцев ($r=0,37$, $p=0,0005$) и 12 месяцев после ЧКВ ($r=0,36$, $p=0,001$), и ЛПНП через 12 месяцев после ЧКВ ($r=0,47$, $p=0,0001$).

4. Предикторами неблагоприятных клинических результатов ЧКВ являются: уровень СРБ в течение 6 месяцев после ЧКВ более 0,5 мг/дл (ОШ=3,92 95%ДИ: 1,39-11,0); высокая реактивность тромбоцитов на фоне ДАТТ через 1 месяц после ЧКВ (ОШ=2,75 95%ДИ: 1,03-7,35); снижение активности АТ III в течение 6 месяцев после ЧКВ (ОШ=9,0 95%ДИ: 1,33-61,14); носительство генотипа GG rs746492 гена хемокинового рецептора

CCR5 (ОШ=3,55 95%ДИ: 1,31-9,57). Предикторами неблагоприятных ангиографических результатов ЧКВ являются: носительство генотипа GG rs746492 гена хемокинового рецептора CCR5 - рестеноз стента, прогрессирование коронарного атеросклероза, тромбоз стента в средне-отдаленные сроки (ОШ=2,31 95%ДИ: 1,24-4,31); а также носительство аллели С rs3025058 гена Stromelysin-1 - развитие подострого тромбоза стента (ОШ=9,3 95%ДИ:1,12-77,1).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплексный подход к прогнозированию риска неблагоприятных результатов ЧКВ у пациентов, направляемых на плановые вмешательства, должен включать: генетическое тестирование на носительство неблагоприятных генетических маркеров генов CCR5 rs746492 (генотип GG) и Stromelysin-1 rs3025058 (аллель С); мониторингирование уровней СРБ в течение 6-12 месяцев после ЧКВ; тестирование функции тромбоцитов в течение минимум 12 месяцев после ЧКВ; контроль липидного спектра; определение активности антитромбина- III в течение 12 месяцев после ЧКВ.
2. При оценке прогностического риска неблагоприятных результатов ЧКВ следует учитывать следующие факторы: носительство аллели С rs3025058 гена Stromelysin-1 при выполнении реканализации окклюзии коронарной артерии, увеличивает в 9,3 раза риск тромбоза стента в раннем периоде после ЧКВ; носительство генотипа GG rs746492 CCR5 увеличивает в 3,6 раза риск развития неблагоприятных результатов (возврат стенокардии, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть) в средне-отдаленные сроки после ЧКВ;
3. При наличии высокого риска неблагоприятных результатов планируемого ЧКВ рекомендуются более строгие подходы к выполнению

эндоваскулярных процедур: отбор пациентов с небольшим индексом SYNTAX Score, имплантация стентов с лекарственным покрытием, более жесткий контроль антиагрегантной и гиполипидемической терапии, при необходимости рассмотрение других методов реваскуляризации миокарда.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кокшенёва И.В., Закарая И.Т. Периоперационная геномика: методологические подходы, генетическая вариабельность и ответ на операционную травму. Часть 1. Клиническая физиология кровообращения. 2021; 18 (1): 5-15. DOI: 10.24022/1814-69102021-18-1-5-15
2. Кокшенёва И.В., Закарая И.Т., Малороева А.И. Генетические факторы риска развития периоперационного инфаркта миокарда. Часть 2. Клиническая физиология кровообращения. 2021; 18 (2): 109-117. DOI: 10.24022/1814-6910-2021-18-2-109-117
3. Кокшенёва И.В., Закарая И.Т. Генетические маркеры риска неврологических осложнений в кардиохирургии. Часть 3. Клиническая физиология кровообращения. 2021; 18 (3): 193-200. DOI: 10.24022/1814-6910-2021-18-3-193-200
4. Кокшенёва И.В., Закарая И.Т., Малороева А.И., Ирасханов А.Ш. Вопросы генетики и риска развития тяжёлых инфекционных осложнений и сепсиса в кардиохирургии. Часть 4. Клиническая физиология кровообращения. 2021; 18 (4): 261-272. DOI: 10.24022/1814-6910-2021-18-4-261-272
5. Кокшенева И. В., Закарая И.Т., Малороева А.И. Генетические детерминанты риска острого повреждения почек при кардиохирургических операциях. Часть 5. Клиническая физиология кровообращения. 2022; 19 (1): 47-56. DOI: 10.24022/1814-6910-2022-19-1-47-56.
6. Закарая И. Т., Бузиашвили Ю.И., Кокшенёва И.В. Влияние генетических маркеров воспалительной реакции на результаты

чрескожных коронарных вмешательств. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2022; 23(S3): 128.

7. Закарая И.Т., Хадисов М.Б., Бузиашвили Ю.И. [и др.]. Влияние генетических вариантов CCR5 rs746492 на уровни гумморальных маркеров воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции и липидного метаболизма у больных после чрескожных коронарных вмешательств. XXVIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов: Тезисы докладов, Москва, 20–23 ноября 2022 года / Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева. – Москва: 2022: 110.

8. Закарая И.Т., Кокшенева И.В., Бузиашвили Ю.И. [и др.]. Влияние генетического полиморфизма хемокинового рецептора CCR5 на клиническое течение ИБС и результаты чрескожных коронарных вмешательств. В книге: XXVIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов: Тезисы докладов, Москва, 20–23 ноября 2022 года / Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева. – Москва: 2022: 93.

9. Закарая И.Т., Кокшенева И.В., Бузиашвили Ю.И. [и др.]. Влияние генетических вариантов CCR5 rs746492 на уровни гумморальных маркеров воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции и липидного метаболизма у больных после чрескожных коронарных вмешательств. В книге: XXVIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов: Тезисы докладов, Москва, 20–23 ноября 2022 года / Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева. – Москва: 2022: 167.

10. Закарая И. Т., Бузиашвили Ю.И., Кокшенёва И.В., Тугеева Э.Ф., Ирасханов А.Ш. Роль хемокинового рецептора CCR5 и его влияние на результаты чрескожных коронарных вмешательств. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2023; 24 (S3): 47.
11. Закарая И. Т., Бузиашвили Ю. И., Хадисов М. Б. [и др.] Влияние носительства различных вариантов CCR5 RS746492 на показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и результаты эндоваскулярных процедур у больных ИСБ. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2023; 24 (S6): 130.
12. Бузиашвили Ю.И., Кокшенёва И.В., Петросян К.В., Закарая И.Т., Шуваев И.П., Алимов В.П. Взаимосвязь генетических маркеров воспалительной реакции с неблагоприятными результатами чрескожного коронарного вмешательства. Креативная кардиология. 2023;17 (1): 94-113. DOI 10.24022/1997-3187-2023-17-1-94-113.
13. Бузиашвили Ю.И., Кокшенёва И.В., Тугеева Э.Ф., Закарая И.Т., Жертовская Е.В. [и др.]. Влияние генетических вариантов CCR5 rs746492 на уровни гумморальных маркеров воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции и липидного метаболизма у больных после чрескожных коронарных вмешательств. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2023;16(5):505-515. DOI: 10.17116/kardio202316041374.
14. Бузиашвили Ю.И., Кокшенёва И.В., Мацкеплишвили С.Т., Петросян К.В., Иошина В.И., Закарая И.Т. [и др.]. Влияние генетического полиморфизма хемокинового рецептора CCR5 на клиническое течение ИБС и результаты чрескожных коронарных вмешательств. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2023;16(4):374-382. DOI: 10.17116/kardio202316041374.