

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ И ПРОГНОЗОМ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Лясникова Е.А.¹, Улитин А.М.², Тишкова В.М.¹, Куулар А.А.¹,
Муравьев А.С.², Козырева А.А.¹, Вахрушев Ю.А.¹, Иванов С.Г.¹,
Костарева А.А.¹, Ситникова М.Ю.¹

Контактная информация:
Лясникова Елена Анатольевна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Пархоменко, д. 15 лит. Б, Санкт-Петербург, Россия, 194156.
E-mail: elka77@mail.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 15.02. 2018
и принята к печати 15.04.2018.

Резюме

Актуальность. Изучение генетических фенотипов ХСН и поиск маркеров, ассоциированных с исходами заболевания может способствовать более полному пониманию патофизиологии ХСН и наметить мишени для терапевтических воздействий.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь клинико-инструментальных и генетических факторов, включающих полиморфные варианты генов HSPB7 (rs1739843), FRMD4B (rs6787362), rs10519210 локуса 15q22 и MADD (rs10838692, rs2290149) с выживаемостью пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и ХСН.

Материалы и методы. В исследование включено 506 мужчин в возрасте 55,4±13,5 лет с перенесенным более 3 месяцев назад ИМ. Основную группу составили 260 пациентов с СН-нФВ (ХСН I–IV ФК, с ФВЛЖ (Simpson) <40%), референтную – 246 пациентов без клиники ХСН с ФВЛЖ (Simpson) >55%. Контрольную группу составили 257 здоровых донора, сопоставимых по полу и возрасту. Проспективное наблюдение осуществляли посредством телефонного контакта.

Результаты. Аллель Т и ТТ генотип полиморфного варианта rs2290149 гена MADD были ассоциированы с развитием ИБС и ПИКС ($p_{1,2} < 0,005$). Наибольшая встречаемость аллеля Т обоих полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD наблюдалась у пациентов с СН-нФВ ($p_{1,2} < 0,0001$). СС генотип полиморфизмов (rs2290149, rs10838692) гена MADD ассоциирован с протективным эффектом в отношении ИБС с ПИКС и, возможно, АГ, встречающейся у ≥68% больных и выступающей как конкурирующая по отношению ИБС патология. Генотип СС полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 был ассоциирован с более низкой 3-х годичной смертностью у пациентов с ИБС независимо от ФВЛЖ и клинических проявлений ХСН ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные данные подтверждают необходимость дальнейшего генетического анализа более широкой популяции пациентов ХСН ишемической этиологии.

Ключевые слова: постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность, полиморфные варианты, прогноз.

Для цитирования: Лясникова Е.А., Улитин А.М., Тишкова В.М. Генетические детерминанты, ассоциированные с развитием и прогнозом постинфарктного ремоделирования и хронической сердечной недостаточности. Трансляционная медицина. 2018; 5 (1): 15–24.

////////////////////////////////////
**GENETIC DETERMINANTS ASSOCIATED
WITH THE DEVELOPMENT AND PROGNOSIS
OF POSTINFARCTION REMODELING AND
CHRONIC HEART FAILURE**

**Lyasnikova E. A.¹, Ulitin A. M., Tishkova V. M.¹, Kuular A. A.¹,
Muraviev A. S., Kozyreva A. A.¹, VahrushevYu.A.¹, Ivanov S.G.¹,
Kostareva A.A.¹, Sitnikova M. Yu.**

Corresponding author:
Elena A. Lyasnikova
Almazov National Medical Research Centre
Parkhomenko str. 15-B, Saint Petersburg,
Russia, 194156
E-mail: elka77@mail.ru

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Saint Petersburg, Russia

Received 15 February 2018; accepted 15
April 2018.

////////////////////////////////////
Abstract

Background. The study of the genetic phenotypes of CHF and the search for markers associated with the outcome of the disease may contribute to a better understanding of the pathophysiology of CHF and to target the therapeutic effects.

Objective. To research the relationship between clinical, instrumental and genetic factors, including polymorphic variants of the genes HSPB7 (rs1739843), FRMD4B (rs6787362), rs10519210 of the locus 15q22 and MADD (rs10838692, rs2290149) with the survival of patients with postinfarction atherosclerosis and CHF.

Design and methods. The study included 506 men aged 55.4 ± 13.5 years with MI transferred more than 3 months ago. The main group consisted of 260 patients with HF-rEF (CHF I-IV FC, with LVEF (Simpson) <40%), reference group – 246 patients without CHF clinic with LVEF (Simpson) > 55%. The control group consisted of 257 healthy donors, comparable in sex and age. Prospective observation was performed by telephone contact.

Results. Allele T and TT genotype polymorphic variant rs2290149 of the MADD gene were associated with the development of IHD and postinfarction atherosclerosis ($p_{1,2} < 0,005$). The highest occurrence of the T allele of both polymorphic variants rs2290149 and rs10838692 of the MADD gene was observed in patients with HF-rEF ($p_{1,2} < 0,0001$). CC genotype of polymorphisms (rs2290149, rs10838692) of the MADD gene is associated with a protective effect against IHD with postinfarction atherosclerosis and, possibly, arterial hypertension, occurring in $\geq 68\%$ of patients and acting as a competing pathological towards coronary artery disease. The CC genotype of the polymorphic variant rs1739843 of the HSPB7 gene was associated with a lower 3-year mortality in patients with IHD, regardless of LVEF and clinical manifestations of CHF ($p < 0,05$).

Conclusion. The findings confirm the need for further genetic analysis of a broader population of CHF patients with ischemic etiology.

Key words: postinfarction atherosclerosis, chronic heart failure, polymorphic variants, prognosis.

For citation:

Lyasnikova EA, Ulitin AM, Tishkova VM. Genetic determinants associated with the development and prognosis of post-infarction remodeling and chronic heart failure. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*. 2018; 5 (1):15–24. (In Russ.)

Список сокращений:

АГ – артериальная гипертензия, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СН-нФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СН-сФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СН-пФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, GWAS – Genome-Wide Association Studies, SNP – однонуклеотидные генетические полиморфизмы.

В основе патогенеза синдрома сердечной недостаточности (СН) помимо перегрузки сердца или его повреждения, лежит целый комплекс сложного взаимодействия между генетическими, нейрогуморальными, метаболическими, воспалительными и другими биохимическими факторами, действующими не только на миокард, но и на органы мишени. На сегодняшний день большое внимание уделяется изучению молекулярных детерминант, ассоциированных с развитием сердечной недостаточности и дисфункции миокарда, так называемой молекулярной эпидемиологии хронической сердечной недостаточности (ХСН), важное место в которой отводится генетическим предикторам. Акцент научных работ в этой области делается на проведение полногеномных исследований (GWAS – Genome-Wide Association Studies), когда анализу подвергаются сотни тысяч однонуклеотидных полиморфизмов (SNP – Single nucleotide polymorphism) для выявления генетических вариантов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в том числе и ХСН. В протоколах GWAS были идентифицированы однонуклеотидные генетические полиморфизмы (SNP), ассоциированные со многими заболеваниями, лежащими в основе развития ХСН: 73 локуса для ишемической болезни сердца (ИБС), 113 локусов для сахарного диабета (СД), 25 локусов для фибрилляции предсердий (ФП) и более 300 локусов, связанных с регуляцией артериального давления [1-5]. В наиболее крупном исследовании такого плана – CHARGE (Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology), включавшем 21 000 европейцев и 3 000 афро-американцев, удалось установить ассоциации полиморфных вариантов генов HSPB7 (rs1739843) и FRMD4B (rs6787362), а также rs10519210 локуса 15q22 с развитием ХСН как ишемической, так и неишемической этиологии. Причем генетический вариант rs1739843 гена HSPB7, расположенный во втором интроне, в настоящее время наиболее достоверно ас-

социирован с развитием сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (СН-нФВ) [6-9].

Ген HSPB7 кодирует белок теплового шока (heat shock protein family B (small) member 7), высокая концентрация которого определяется в тканях миокарда и скелетных мышцах. Данная группа белков обладает шаперонной активностью, поддерживая структурную целостность саркомера и его резистентность к механическому стрессорному воздействию [10]. Физиологические мишени и молекулярные механизмы действия HSPB7 в настоящее время активно изучаются.

Ген FRMD4B (FERM domain-containing protein 4B: домен-содержащий белок 4B) расположен в третьей хромосоме и кодирует белок, структурно участвующий в организации цитоплазматической мембраны, и взаимодействует с CYP3 – эффектором фосфатидил-инозит-3-киназы, являющейся посредником многих сигнальных путей, в т.ч. процессов апоптоза, роста и пролиферации клеток. Полиморфизм rs6787362 (FRMD4B), чаще ассоциируемый с ХСН ишемической этиологии, расположен в интронной области данного гена [7,11].

Локус 15q22 включает ген USP3 (ubiquitin-specific protease 3), кодирующий убиквитин-специфическую протеазу. Убиквитин-протеасомная система осуществляет контроль за гомеостазом внутриклеточных белков, выявляя потенциальные белки-мишени и запуская процесс их деградации [6].

Проведенное нами ранее исследование на выборке мужчин российской популяции, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ) и имеющих ХСН, показало, что rs1739843 гена HSPB7 и rs6787362 гена FRMD4B ассоциированы с большей частотой развития ХСН, что соответствует данным, полученным в Европейских исследованиях. Данная ассоциация не была подтверждена для rs10519210 гена USP3 [11]. С целью дальнейшего изучения молекулярных детерминант развития ХСН спектр исследуемых нами генов был расширен с включением локусов, ассоциированных с развитием диастолической дисфункции миокарда и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) [12]. Известно, что маркеры гипертрофии миокарда и различные формы диастолической дисфункции могут встречаться у пациентов ИБС, в т.ч. и с СН промежуточной и низкой фракцией выброса левого желудочка (СН-пФВ и СН-нФВ, соответственно). Среди причин развития ишемической ХСН как в зарубежных, так и отечественных популяционных регистровых работах, авторы отмечают сочетанную кардиальную патологию [13]. В работе WuCho-Kai et al. (2012) была выявлена достоверная связь полиморфного варианта MADD (rs2290149) с наличием сердечной недостаточности с сохраненной ФВ (СН-сФВ) при гипер-

трофии левого желудочка, обусловленной факторами кардиометаболического риска [12].

MADD (MAP kinase activating death domain) кодирует белок саркомера, взаимодействующий с рецептором фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), противодействуя его эффектам, включающим воспаление, пролиферацию, апоптоз и гипертрофию миокарда. Полиморфные варианты MADD rs2290149 и rs10838692, расположенные в генетическом кластере генов MYBPC3 (myosin binding protein C – миозин – связывающий белок C) и MADD были ассоциированы с наличием ГЛЖ независимо от её этиологии [14].

Большое внимание уделяется не только генетическим детерминантам ХСН, но и поиску генов-кандидатов, генетических полиморфизмов и их ассоциаций, связанных с неблагоприятным течением заболевания. Известны некоторые генетические варианты, обуславливающие плохой прогноз, в основном, при врожденных формах кардиомиопатий, поиск таких маркеров для общей популяции пациентов ХСН продолжается.

Таким образом, представляется актуальным изучение взаимосвязи клинических, инструментальных и генетических факторов, включающих полиморфные варианты HSPB7 (rs1739843), FRMD4B (rs6787362), локуса 15q22 (rs10519210) и MADD (rs10838692, rs2290149) с выживаемостью пациентов, перенесших ИМ и имеющих ХСН.

Материалы и методы. В исследование включены мужчины 30–65 лет с перенесенным более 3 месяцев назад ИМ, проходившие лечение в НИМЦ им В.А. Алмазова в 2012–2014 гг. Подробная характеристика исследуемых групп описана ранее [11]. Ожирение оценивалось по индексу сухой массы тела пациентов (без отёчного синдрома). *Основную группу* составили пациенты с СН-нФВ, ХСН I–IV ФК, с ФВ ЛЖ (Simpson) < 40% (260 пациентов). В *референтную группу* включали больных, также перенесших ИМ без клиники ХСН, имеющих ФВ ЛЖ (Simpson) > 55% (246 пациентов). *Контрольная группа* была представлена практически здоровыми людьми, составляющими базу донорского контроля ФГБУ «НИМЦ имени В. А. Алмазова» (257 человек), сопоставимых по полу и возрасту с изучаемыми когортами.

Критерии невключения в исследование явились: первичная и постмиокардитическая дилатационная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), гемодинамически значимые органические поражения клапанов сердца, дилатация камер сердца вследствие болезней накопления, вторичные артериальные гипертензии, обширная операция на сердце или чрезкожное коронарное

вмешательство или вальвулопластика в рамках 3-х месяцев до включения в исследование.

Все пациенты подписали информированное согласие на проведение необходимых методов обследования, в том числе генетического анализа. Работа была одобрена этическим комитетом ФГБУ «НИМЦ им. В.А. Алмазова». Пациентам были проведены стандартные клинико-лабораторные и инструментальные методы диагностики (электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R.V. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Выборка исследуемых пациентов была стратифицирована по возрасту, перенесенному ИМ, клинике ХСН, ФВ ЛЖ.

ДНК для изучения полиморфных вариантов HSPB7 (rs1739843), FRMD4B (rs6787362), локуса 15q22 (rs10519210) и MADD (rs10838692, rs2290149) выделяли из цельной крови с помощью автоматизированного процессора магнитных частиц KingFisher с использованием набора Machery-Nagel NucleoMag 96 blood (США). Идентификацию данных полиморфных вариантов проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью аллельспецифических праймеров фирмы Applied Biosystems (США) на амплификаторе Applied Biosystems 7500 RealTimePCRSystem и набора реагентов фирмы «Синтол».

Проспективное наблюдение осуществляли посредством телефонного контакта (2016–2017 гг.). Период последующего наблюдения составил в среднем 3,3 года (3–5 лет).

Статистическую обработку проводили с помощью пакетов Microsoft Excel 2010, Statistica 10. Данные представлены в виде: среднее значение \pm стандартное отклонение. Категориальные данные представлены в процентах. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществляли с помощью t-теста. Для сравнения непрерывных величин при распределении показателя, отличном от нормального, использовали непараметрический критерий Манна – Уитни для независимых выборок. Сравнение независимых категориальных данных проводили с помощью точного теста Фишера и хи-квадрат (χ^2) — теста с поправкой на непрерывность по Йетсу. Различия считали статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты. Описание выборки пациентов. Обследовано 506 мужчин с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) в возрасте $55,4 \pm 13,5$ лет.

Основная и референтная группы были сопоста-

Таблица 1. Характеристика больных ИБС

Группы больных Показатель	Группа с СН-нФВ (n=260)	Группа без ХСН (n=246)
Артериальная гипертензия,% *	68,5 (178)	83,3 (205)
Фибрилляция предсердий,%*	31,2 (81)	14,4 (34 из 236)
Сахарный диабет,%**	24,9 (64 из 257)	14,4 (34 из 236)
Ожирение,%*	28,1 (73 из 259)	31,7 (78 из 246)
Отягощенная наследственность по ССЗ,%*	34,2 (89)	22,8 (54 из 236)
Эхокардиографические параметры		
ЛП, мм*	50,7±8,9	41,2±4,1
Индекс ЛП, мм/м ² *	25,07±3,7	20,5±2,0
КДР ЛЖ, мм*	66,6±9,5	52,6±4,7
ММЛЖ, г*	308,8±96,3	246,1±63,1
ИММЛЖ, г/м ² *	153,1±46,9	122,3±29,1
ТМЖП, мм*	10,4±2,5	12,3±2,1
ТЗС, мм*	10,1±2,1	11,1±1,7
ОТС, см*	0,31±0,16	0,42±0,08
КДО ЛЖ, мл*	244,37±171,3	138,5±94,8
ФВ ЛЖ***	29,1±10,9	60,8±16,2

Значения указаны в %, абсолютных значениях (указаны в скобках), как среднее значение ± стандартное отклонение; величина p характеризует значимость различий между группами пациентов: *p < 0,01, **p < 0,05, ***p < 0,0001; ЛП – левое предсердие, КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗС – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, ОТС – относительная толщина стенки ЛЖ, КДО – конечно-диастолический размер ЛЖ, ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ (Симпсон).

вимы по возрасту. Клинико-эхокардиографическая характеристика больных представлена в таблице 1.

У пациентов с СН-нФВ, по сравнению с референтной группой, более часто встречалась ФП, сахарный диабет (в 99% случаев СД 2 типа), отягощенная наследственность по ССЗ: в 31,2% и 14,4%, 24,9% и 14,4%, 34,2% и 22,8%, соответственно (все p < 0,05). Респонденты без клинических проявлений ХСН имели чаще артериальную гипертен-

зию (АГ) в анамнезе и ожирение, в 83,3% и 31,7% по сравнению с основной группой, где эти состояния диагностировались в 68,5% и 28,1% случаев, соответственно (p_{1,2} < 0,01). На момент включения в исследование группы не различались по давности возникновения АГ, которая в среднем составила 11 лет, однако давность ИБС была существенно выше в основной группе, составив 10 лет против 6,8 лет в референтной группе (p < 0,0001). По эхо-

Таблица 2. Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD в исследуемых группах

Подгруппы больных		Генотипы и аллели полиморфных вариантов	Группа с СН-нФВ (n=254)	Референтная группа (n=245)	Общая группа с ПИКС (n=499)	Контрольная группа (n=257)
MADD rs10838692	CC		7,5 (19)	8,2 (20)	7,8 (39)**	18,3 (47)
	CT		42,1 (107)	47,0 (115)	44,5 (222)	36,2(93)
	TT		50,4 (128)	44,9 (110)	47,7 (238)	45,5 (117)
	C		28,5 (145)	31,6 (155)	30,1 (300)	36,4 (187)
	T		71,5(363)***	68,4 (335)	69,9 (698)	63,6(327)
MADD rs2290149	CC		0,4 (1)	1,6 (4)	1,0(5)**	6,6 (17)
	CT		16,1 (41)	17,1 (42)	16,6(83)	20,2 (52)
	TT		83,1 (211)	81,2 (199)	82,4(411)**	73,2 (188)
	C		8,5(43)	10,2 (50)	9,3(93)	16,7 (86)
	T		91,2(463)***	89,8 (440)	90,7 (905)***	82,3 (428)

Значения указаны в %, абсолютных значениях; **- $p < 0,005$. ***- $p < 0,0001$. Величина p характеризует значимость различий между пациентами ИБС и контрольной группой.

кардиографическим данным, включая основные маркеры ГЛЖ [толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) в конце диастолы, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), относительная толщина стенок ЛЖ (ОТС)] группы значимо различались между собой (все $p < 0,01$). В большинстве случаев среди пациентов с СН-нФВ наблюдалась эксцентрическая гипертрофия миокарда, тогда как во второй группе преобладали концентрические варианты ремоделирования ЛЖ.

Был проведен анализ взаимосвязи полиморфных вариантов rs2290149, rs10838692 гена MADD с ремоделированием миокарда всей выборки пациентов с ИБС и ПИКС (доступные анализу SNP: $n=499$) и отдельно по группам: группа с СН-нФВ (доступные анализу SNP: $n=254$), референтная группа (доступные анализу SNP: $n=245$). Характеристика распространенности генотипов и аллелей MADD приведена в таблице 2.

Выявлены достоверные различия в распределении CC генотипа обоих полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD в группе пациентов ИБС и ПИКС по сравнению с контрольной группой (7,8% : 18,3% и 1,0% : 6,6%, ($p_{1,2} < 0,005$).

Аллель T и TT генотип rs2290149 гена MADD встречались значительно чаще в группе пациентов с постинфарктным ремоделированием (90,7% : 82,3%, $p < 0,0001$ и 82,4% : 73,2%, $p < 0,005$, соответственно) (рис. 1).

В исследуемой группе пациентов с СН-нФВ наблюдалась более высокая встречаемость аллеля T обоих полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD по сравнению с контрольной группой (91,2% : 82,3%, $p < 0,0001$ и 71,5% : 63,6%, $p < 0,0001$). Различия в распространенности исследованных аллелей и генотипов между исследуемыми подгруппами больных (группа с СН-нФВ и референтная группа без клинических проявлений ХСН) не достигли порога значимости.

Проанализирована связь генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2290149, rs10838692 гена MADD с эхокардиографическими параметрами, в том числе с маркерами ГЛЖ и наличием факторов кардиометаболического риска, однако статистически значимых различий не получено.

Спустя 3 года, связь с частью пациентов была утеряна (28% и 19% от общего числа пациентов в основной и референтной группах, соответствен-

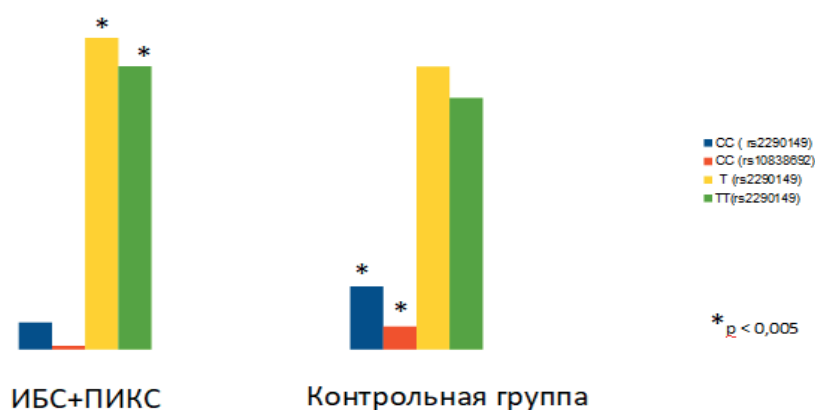


Рисунок 1. Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD у пациентов ИБС и ПИКС по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3. Лабораторные показатели в группах живых и умерших больных ПИКС, имевших СН-нФВ: follow-up 3 года

Показатель	Живые (n=131)	Умершие (n=58)	p
Гемоглобин, г/л	138,0±16,0	129,4±25,3	0,007
Креатинин, мкмоль/л	98,9±31,4	130±79,6	0,0001
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м ²	73,6±17,9	60,9±20,9	0,0005
Общий билирубин, мкмоль/л	16,6±13,4	24,3±15,7	0,002

Значения представлены как среднее значение ± стандартное отклонение

но). Окончательный анализ данных проводился с вычетом этой доли.

Трехлетняя выживаемость пациентов с ХСН составила 69,3% против 96% в референтной группе ($p < 0,05$). Более неблагоприятный прогноз в когорте больных СН-нФВ наряду со значением ФВ ЛЖ ассоциировался с такими известными предикторами летального исхода, как более низкий уровень гемоглобина, сниженная почечная функция и повышенное содержание билирубина в крови (табл. 3).

Значения представлены как среднее значение ± стандартное отклонение

Достоверных различий в клинико-инструментальных и лабораторных характеристиках среди живых и умерших пациентов ИБС без клинических проявлений ХСН спустя 3 года наблюдения получено не было. Качество и объем медикаментозной терапии, высокотехнологичные методы лечения ХСН, факт наблюдения пациентов и их приверженность на текущий момент не анализировались.

При проведении анализа связи изучаемых полиморфных вариантов генов с выживаемостью па-

циентов ИБС генотип CC (rs1739843) гена HSPB7 достоверно чаще встречался в группе выживших пациентов независимо от ФВ ЛЖ (66,5% : 39,4% ($p=0,037$)) и в группе больных без клинических проявлений ХСН (83,2% : 50,0% ($p=0,002$)). Данные представлены в таблице 4 и на рисунке 2.

Достоверных различий во встречаемости генов FRMD4B (rs6787362), локуса 15q22 (rs10519210) и MADD (rs10838692, rs2290149) среди живых и умерших пациентов спустя 3 года наблюдения получено не было.

Обсуждение. В нашей работе мы впервые показали протективное значение генотипов CC полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD в отношении развития ИБС и ПИКС как среди пациентов со СН-нФВ, так и среди больных с сохранной ФВ без клинических проявлений ХСН. Соответственно, TT генотип rs2290149 и аллель T обоих полиморфных вариантов этого гена преобладал среди пациентов с постинфарктным ремоделированием. Аналогичные данные были получены и другой груп-

Таблица 4. Распространенность аллелей и генотипов полиморфизма rs1739843 гена HSPB7 в группах больных ИБС: follow-up 3 года

Подгруппы больных		Пациенты с СН-нФВ		Пациенты без ХСН		Все пациенты с ПИКС	
		Живые (n=131)	Умершие (n=58)	Живые (n=191)	Умершие (n=8)	Живые (n=322)	Умершие (n=66)
HSPB7	СС	41,9 (55)	37,9 (22)	83,2(159)*	50,0 (4)	66,5 (214)*	39,4 (26)
	СТ	47,3 (62)	41,4(24)	12,0(23)	0 (0)	26,4(85)	36,4(24)
	ТТ	10,7 (14)	20,7(12)	4,7 (9)	50,0(4)	7,1 (23)	22,7 (15)
	С	65,6(172)	58,6(68)	89,3(341)	50,0(8)	79,7(513)	57,6 (76)
	Т	34,4 (90)	41,4(48)	10,7 (41)	50,0(8)	20,3(131)	40,9(54)

Значения указаны в %, абсолютных значениях; ** - $p < 0,05$. Величина p характеризует значимость различий между группами живых и умерших пациентов.

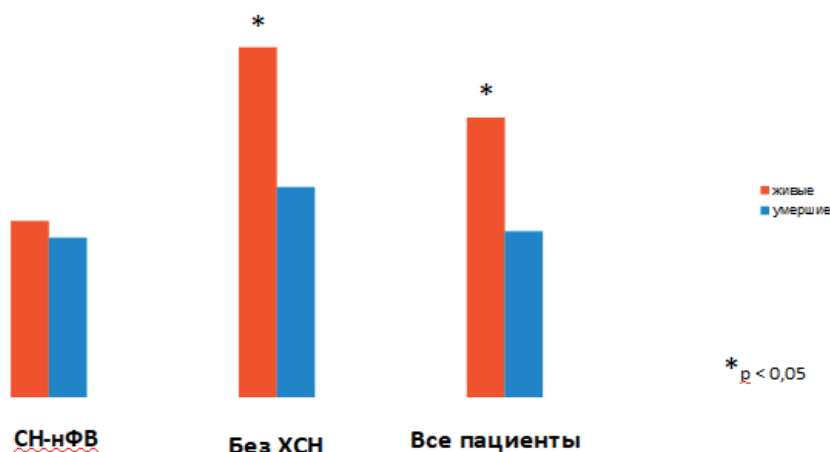


Рисунок 2. Распространенность генотипов СС полиморфизма rs1739843 гена HSPB7 в группах живых и умерших больных ИБС и ПИКС: follow-up 3 года

пой российских авторов на когорте больных с ГЛЖ и ХСН преимущественно II ФК (более 56% пациенты с СН-сФВ и менее трети больных СН-нФВ) [14]. Генотип ТТ и аллель Т полиморфного варианта rs2290149 имели ассоциацию с развитием гипертрофии миокарда как в подгруппе с ГКМП, так и у пациентов с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска. В то же время СС генотип rs2290149 и rs10838692 гена MADD чаще определялся в группе контроля. Как и в нашей работе, авторы не нашли связи исследуемых генов с эхокардиографическими параметрами [14]. Однако надо отметить выраженную вариабельность в эхокардиографических фенотипах даже внутри каждой из исследуемых подгрупп. В работе зарубежных авторов (WuCho-Kai

et al. (2012) наблюдалась достоверная ассоциация полиморфного варианта rs2290149 гена MADD у пациентов с СН-сФВ, без инфаркта миокарда в анамнезе, имеющих клинические проявления ХСН II-III ФК, ГЛЖ и диастолическую дисфункцию [12]. В нашем исследовании на текущий момент параметры диастолической дисфункции не анализировались.

Полиморфные варианты rs2290149 и rs10838692 входят в состав единого мультигенного семейства генов MYBPC3 и MADD. В эксперименте было показано, что фосфорилирование миозин-связывающего белка С обладает кардиопротективным свойством, защищая миокард от ишемии [15]. Наиболее часто мутации в MYBPC3, кодирующем структурный белок саркомера, лежат в основе развития ГКМП. Од-

нако клинические проявления (дебют заболевания, тяжесть течения, эхокардиографические фенотипы и прогноз) даже у носителей одинаковых патогенных вариантов этого гена могут быть различны. Некоторые работы демонстрируют ассоциацию патогенных вариантов в гене MYBPC3 с диастолической дисфункцией независимо от наличия ГЛЖ [16]. Является ли ген MADD самостоятельным геном-модификатором или он вовлечен в регуляцию гена MYBPC3 – на сегодняшний день обсуждается [14].

Ранее на исследуемой нами выборке было показано, что распространенность полиморфных аллелей генов HSPB7 (rs1739843) и FRMD4B (rs6787362) соответствует результатам, полученным в Европейских исследованиях. Достоверных данных вклада полиморфизма rs10519210 в развитие СН-нФВ получено не было. В группе пациентов с СН-нФВ аллель С и генотип СС rs1738943 гена HSPB7 встречались достоверно реже по сравнению с контрольной и референтной группами [11]. Похожая тенденция по частоте встречаемости данного генотипа была выявлена при анализе 3-х годичной выживаемости. Генотип СС (rs1739843) гена HSPB7 достоверно чаще встречался в когорте живых пациентов ИБС и ПИКС независимо от наличия ХСН. Значимых ассоциаций других полиморфных вариантов исследуемых генов с исходными заболеваниями обнаружено не было.

В нескольких протоколах GWAS была показана связь однонуклеотидного полиморфизма HSPB7 (rs1739843) с риском развития преимущественно систолической ХСН независимо от её этиологии. Существует мнение, что HSPB7 является кардиопротективным шапероном, поддерживающим стабильность и структурную целостность саркомера. Дефекты гена HSPB7 в модели DanioRerio ассоциировались с очаговым сердечным фиброзом и аномалиям саркомера, делая животных более чувствительными к стрессу. Интенсивная физическая нагрузка вызывала гибель 40% особей, имеющих патологических вариант гена HSPB7 [17]. Эти данные ещё раз подчеркивают важность белков теплового шока, белков-шаперонов и системы протеасомной деградации в сложном патогенезе СН.

Учитывая выраженную гетерогенность выборки общей популяции пациентов ХСН, многие исследователи подчеркивают необходимость более детального подхода к анализу массива данных этих больных, ориентируясь не только на классификацию, в основе которой лежит величина ФВ ЛЖ. Фенотипическое картирование с использованием кластерного анализа, позволяющее разделить пациентов на сравнительно однородные группы по различным признакам, включая клинические и инстру-

ментальные особенности проявлений заболевания, генетические маркеры, молекулярные изменения на тканевом уровне, метаболом и протеом плазмы, микробиом и не только. Интеграция такой подробной информации позволит улучшить понимание патофизиологии ХСН и наметить точечные мишени для терапевтических воздействий [1].

Выводы

1. Аллель Т и ТТ генотип полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD ассоциированы с развитием ИБС и ПИКС. Наибольшая встречаемость аллеля Т обоих полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD наблюдается у пациентов с СН-нФВ.

2. СС генотип полиморфизмов (rs2290149, rs10838692) гена MADD ассоциирован с протективным эффектом в отношении ИБС с ПИКС и, возможно, артериальной гипертензией, встречающейся у $\geq 68\%$ больных и выступающей как конкурирующая по отношению ИБС патология.

3. Генотип СС полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 ассоциирован с более низкой 3-х годичной смертностью у пациентов с ИБС независимо от ФВЛЖ и клинических проявлений ХСН.

Ограничения исследования.

В исследование не включались пациенты с промежуточной ФВ ЛЖ, которые, несомненно, в настоящее время представляют научный интерес. Несмотря на относительно небольшой размер выборки и малый срок наблюдения, мы идентифицировали ассоциацию полиморфного варианта HSPB7 (rs1739843) с неблагоприятным исходом у пациентов ИБС, что требует дальнейшей работы в этой области, включая исследования других популяций пациентов с использованием индивидуального подхода и более детального изучения факторов, влияющих на прогноз больных, с применением методов многомерной статистики

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Smith JG. Molecular Epidemiology of Heart Failure. JACC: Basic to Translational Science. 2017; 2 (6): 757-769.
2. Howson JMM, Zhao W, Barnes DR et al. Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial-wall-specific mechanisms. Nat Genet. 2017; 49: 1113–1119.
3. Christophersen IE, Rienstra M, Roselli C et al. Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation. Nat Genet. 2017; 49: 946–952.

4. Scott RA, Scott LJ, Magi R et al. An expanded genome-wide association study of type 2 diabetes in Europeans. *Diabetes*. 2017; 66: 2888–2902.

5. Hoffmann TJ, Ehret GB, Nandakumar P et al. Genome-wide association analyses using electronic health records identify new loci influencing blood pressure variation. *Nat Genet*. 2017; 49: 54–64.

6. Smith NL, Felix JF, Morrison AC et al. Association of Genome-Wide Variation With the Risk of Incident Heart Failure in Adults of European and African Ancestry: A Prospective Meta-Analysis From the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010; 3(3): 256–266.

7. Cappola TP, Li M, He J et al. Common Variants in HSPB7 and FRMD4B Associated With Advanced Heart Failure. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010; 3(2): 147–154.

8. Stark K, Esslinger UB, Reinhard W et al. Genetic association study identifies HSPB7 as a risk gene for idiopathic dilated cardiomyopathy. *PLoS Genet*. 2010; 6(10): e1001167.

9. Matkovich SJ, Van Booven DJ, Hindes A et al. Cardiac signaling genes exhibit unexpected sequence diversity in sporadic cardiomyopathy, revealing HSPB7 polymorphisms associated with disease. *J Clin Invest*. 2010; 120(1): 280–289.

10. Golenhofen N, Perng MD, Quinlan RA, Drenckhahn D. Comparison of the small heat shock proteins alphaB-crystallin, MKBP, HSP25, HSP20, and cvHSP in heart and skeletal muscle. *Histochem Cell Biol*. 2004; 122(5): 415–425.

11. Tishkova VM, Prokopova LV, Kostareva AA, Sitnikova MYu. Prevalence of rs10519210, rs1739843, and rs6787362 polymorphisms in patients with CHF of ischemic origin. *Russian Heart Failure Journal*. 2017; 18(1): 115–121. In Russian [Тишкова В.М., Прокопова Л.В., Костарева А.А., Ситникова М.Ю. Распространенность полиморфизмов rs10519210, rs1739843, rs6787362 у пациентов с ХСН ишемического генеза. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017; 18(2): 115–121].

12. Wu C-K, Huang Y-T, Lee J-K et al. Cardiac Myosin Binding Protein C and MAP-Kinase Activating Death Domain-Containing Gene Polymorphisms and Diastolic Heart Failure. *PLoS ONE*. 2012; 7(4): e35242.

13. Sitnikova MYu, Lyasnikova EA, Yurchenko AV et al. Results of Russian Hospital Chronic Heart Failure Registry in Three Subjects of Russian Federation. *Kardiologiya=Cardiology*. 2015; 55(10): 5–13. In Russian [Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В. и др. Результаты российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации. *Кардиология*. 2015; 55(10): 5–13].

14. Polyakova AA, Davydova VG, Streltsova AA et al. Association of polymorphic variants of genes MADD, MYH7 and hypertrophic cardiomyopathy in patients older than 45. *Kremlin medicine. Clinical bulletin*. 2017; 1:47–54. In Russian. [Полякова А.А., Давыдова В.Г., Стрельцова А.А. и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов MADD и MYH7 и гипертрофической кардиомиопатии у пациентов старше 45 лет Кремлевская медицина. *Клинический вестник*. 2017; 1:47–54].

15. Sadayappan S, Osinska H, Klevitsky R. Cardiac myosin binding protein c phosphorylation is cardioprotective. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103(45): 16918–16923.

16. Tong CW, Nair N, Doersch KM et al. Cardiac myosin-binding protein-C is a critical mediator of diastolic function. *Pflugers Arch – Eur J Physiol*. 2014; 466:451–457.

17. Mercer EJ, Lina YF, Cohen-Gould L, Evans T. *Dev Biol*. 2018. Jan 10. pii: S0012-1606 (17) 30511-0. doi: 10.1016/j.ydbio.2018.01.005. [Epub ahead of print]

Информация об авторах:

Лясникова Елена Анатольевна, к.м.н., ст. науч. сотр. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

Улитин Андрей Максимович, студент, ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ;

Тишкова Вера Михайловна, больничный ординатор отделения сердечной недостаточности, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

Куулар Айлаана Александровна, аспирант кафедры внутренних болезней, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

Муравьев Алексей Сергеевич, студент, ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ;

Козырева Александра Анатольевна, к.б.н., старший научный сотрудник института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

Вахрушев Юрий Александрович, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

Иванов Сергей Геннадьевич, к.м.н., ст. науч. сотр. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

Костарева Анна Александровна, к.м.н., директор института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

Ситникова Мария Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

Author information:

Elena A. Lesnikova, MD, PhD, senior research fellow of Research Department of Heart Failure, Almazov National Medical Research Centre;

Andrey M. Ulitin, student, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Vera M. Tishkova, hospital resident of the department of heart failure, Almazov National Medical Research Centre;

Aylaana A. Kuular, postgraduate student of the department of internal diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Alexey S. Muravyev, student, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Alexandra A. Kozyreva, phd, senior research fellow, Institute of molecular biology and genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Yuri A. Vakhrushev, assistant of the department of clinical laboratory diagnostics and genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Sergey G. Ivanov, MD, PhD, senior research fellow of research Department of Heart Failure, Almazov National Medical Research Centre;

Anna A. Kostareva, phd, director of the Institute of molecular biology and genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Maria Y. Sitnikova, MD, Dr Sci, professor, head of the Research Department of Heart Failure, Almazov National Medical Research Centre.