

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.7

Новые возможности в определении сроков проведения контрольной коронароангиографии после чрескожного коронарного вмешательства

Брусенцов Д.А., Шестерня П.А.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Шестерня Павел Анатольевич, e-mail: sci-prorector@krasgmu.ru

Резюме

Обоснование. Ишемическая болезнь сердца – ведущая причина смертности в Российской Федерации, обуславливающая огромный социально-экономический ущерб для государства. В ранее опубликованных работах была показана ассоциация полиморфизма rs1800470 гена трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1) с риском развития ИБС ввиду более тяжёлого атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Цель исследования. Изучить ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма rs1800470 гена TGF-β1 с темпами прогрессирования атеросклеротического поражения коронарной артерии.

Материал и методы. В исследование включено 89 мужчин, больных инфарктом миокарда, европеоидной расы в возрасте до 65 лет (средний возраст – 51 ± 7,9 года). Геномную ДНК выделяли из венозной крови фенол-хлороформным методом. Полиморфизм rs1800470 гена TGF-β1 тестировали с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (зонды TaqMan, AB 7900HT). Оценка степени тяжести поражения коронарного русла производилась инициально по протоколу стандартной полипрокционной коронароангиографии с расчётом индекса Gensini, а также в динамике через 40,7 ± 29,7 мес. (от 5 до 103 месяцев).

Результаты. Носительство аллеля A rs1800470 гена TGF-β1 является независимым фактором риска ишемической болезни сердца и сопряжено с более агрессивным течением коронарного атеросклероза у мужчин: ухудшение индекса Gensini на 20 % наблюдалось после 7 месяцев ($p = 0,013$), а на 30 % – через 5 месяцев ($p = 0,003$) от инициальной коронароангиографии. Кроме того, гомозиготный генотип AA rs1800470 гена TGF-β1 ассоциирован с развитием поздних рестенозов стента у данной группы пациентов – через 12 месяцев наблюдения ($p = 0,002$).

Заключение. Выявление носителей аллеля A rs1800470 гена TGF-β1 может способствовать выявлению пациентов группы риска более быстрого прогрессирования атеросклероза коронарной артерии с целью проведения ангиографического контроля в ранний период – 6 месяцев от инициального чрескожного коронарного вмешательства.

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

Для цитирования: Брусенцов Д.А., Шестерня П.А. Новые возможности в определении сроков проведения контрольной коронароангиографии после чрескожного коронарного вмешательства. *Acta biomedical scientifica*. 2020; 5(4): 51-59. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.7

New Opportunities for Determining the Terms of Carrying out the Control Coronarangiography after Percutaneous Coronary Intervention

Brusentsov D.A., Shesternya P.A.

V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University (Partizana Zheleznyaka str. 1, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation)

Corresponding author: Pavel A. Shesternya, e-mail: sci-prorector@krasgmu.ru

Abstract

Background. Coronary heart disease is the leading cause of death in the Russian Federation, causing social and economic damage to the state. Previously published studies showed the association of rs1800470 polymorphism of the gene of the transforming growth factor-β1 (TGF-β1) with the risk of developing coronary artery disease due to more severe atherosclerotic lesions of the coronary arteries.

Aim of the research. To study the association of single-nucleotide polymorphism rs1800470 of the TGF-β1 gene with the rate of progression of atherosclerotic coronary artery lesion.

Material and methods. The study included 89 men with myocardial infarction, a Caucasian race under the age of 65 years (51 ± 7.9). Genomic DNA was isolated from venous blood by the phenol-chloroform method. The rs1800470

polymorphism of the TGF- β 1 gene was tested using real-time polymerase chain reaction (PCR) (TaqMan probes, AB 7900HT). Assessment of the severity of coronary lesion was carried out initially according to the standard polyprojection coronary angiography protocol with the Gensini score calculated, as well as in dynamics after 40.7 ± 29.7 months (from 5 to 103 months).

Results. Carrier of the rs1800470 allele A of the TGF- β 1 gene is an independent risk factor for coronary heart disease and is associated with a more aggressive course of coronary atherosclerosis in men: a 20 % worsening of the Gensini score was observed after 7 months ($p = 0.013$), and by 30 % after 5 months ($p = 0.003$) from the initial coronary angiography. In addition, the homozygous genotype AA rs1800470 of the TGF- β 1 gene is associated with the development of late stent restenoses in this group of patients after 12 months of observation ($p = 0.002$).

Conclusion. Identification of carriers of the rs1800470 allele A of the TGF- β 1 gene can help identify patients at risk for more rapid progression of coronary artery atherosclerosis in order to conduct angiographic control in the early period – 6 months from the initial percutaneous coronary intervention.

Key words: single nucleotide polymorphism, genetics, myocardial infarction, gene of the transforming growth factor beta-1, atherosclerosis, coronary angiography

For citation: Brusentsov D.A., Shesternya P.A. New Opportunities for Determining the Terms of Carrying out the Control Coronarangiography after Percutaneous Coronary Intervention. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 51-59. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.7

ОБОСНОВАНИЕ

Лидирующую позицию среди основных причин смертности в России занимает группа сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Благодаря огромным усилиям системы здравоохранения, предпринимаемым на государственном уровне, за последнее время отмечается тенденция к снижению доли ССЗ в структуре общей смертности населения – с 56,8 % (806,4 тыс. из 1420,0 тыс. случаев) в 2010 г. до 46,8 % (583,1 тыс. из 1245,6 тыс. случаев) в 2018 г. [1]. Однако ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остаётся ведущей причиной смертности в Российской Федерации, обуславливающей огромный социально-экономический ущерб для государства [2]. Экономически наиболее оправданной в данной ситуации является первичная и вторичная профилактика ИБС, понимание принципов которой основывается на концепции о факторах риска (ФР). В своего рода «иерархии» традиционных ФР генетические предикторы имеют невысокий удельный вес [3]. При общепризнанном значении наследственной отягощённости в развитии мультифакториальных заболеваний активный научный поиск генетических детерминант и возможности их клинического использования далёк от завершения [4].

Белок трансформирующего фактора роста- β 1 (p-TGF- β 1) является медиатором многих важных биологических процессов в организме человека, среди которых модуляция иммунного ответа, синтез коллагена, клеточный цикл (пролиферация, дифференцировка и апоптоз клеток) [5]. Вместе с тем, p-TGF- β 1 оказывает модулирующее влияние и на патологические процессы – миокардиальный фиброз, воспаление, неоваскуляризацию и др. при различных ССЗ [6]. Синтез данного белка-модулятора кодирует одноименный ген – ген трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGF- β 1). Он расположен на 19-й хромосоме, содержит 7 экзонов и большое количество интронов. На данный момент в гене идентифицировано несколько значимых однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) – rs1800468, rs1800469, rs1800470, rs1800471 [7, 8]. В ранее опубликованных работах была показана ассоциация полиморфизма rs1800470 гена TGF- β 1 с риском развития ИБС и её исходами [9–11]. Данная работа является продолжением ранее проведённого нами исследования, в котором было доказано, что носительство аллеля А ОНП rs1800470 гена TGF- β 1 сопряжено с риском более тяжёлого атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) [12]. Учитывая то, что атеросклероз является основным

патологическим субстратом ИБС, уточнение ассоциации ОНП rs1800470 с динамикой атеросклероза коронарного русла по данным ангиографического контроля является важной задачей научного поиска на современном этапе.

Целью настоящего исследования было изучение ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs1800470 гена TGF- β 1 с темпами прогрессирования атеросклеротического поражения коронарных артерий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Участниками исследования были 89 мужчин с верифицированным диагнозом «инфаркт миокарда» (ИМ), удовлетворяющие критериям включения: 1) наличие подписанного информированного согласия; 2) возраст ≤ 65 лет; 3) европеоидная раса; 4) наличие результатов инициальной и повторной коронароангиографии (КАГ). Средний возраст участников исследования составил $51 \pm 7,9$ года (от 32 до 65 лет). Протокол одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол № 79/2017 от 22.11.2017 г.). Характеристика больных приведена в табл. 1.

Таблица 1
Характеристика мужчин исследуемой группы
Table 1
Characteristics of men in the study group

Признаки	Количество, абс. (%)
Наличие избыточной массы тела и ожирения	50 (56,2 %)
Нет (ИМТ 18,5–24,9)	39 (43,8 %)
Да (ИМТ ≥ 25)	11 (12,3 %)
Статус курения	71 (79,8 %)
Нет	7 (7,9 %)
Да	58 (65,2 %)
В прошлом	9 (10,1 %)
Гипертоническая болезнь	63 (70,8 %)
Сахарный диабет*	39 (43,8 %)
Наличие гиперхолестеринемии	
Отягощённая наследственность	

Примечание. * – у всех пациентов имел место сахарный диабет 2-го типа.

Ангиография коронарных артерий проводилась на аппарате AlluraXper FD10 (Philips). Всем больным помимо стандартного протокола полипроекционной КАГ оценивалась тяжесть поражения коронарного русла с ис-

пользованием индекса Gensini [13]. Данный показатель рассчитывался по стандартной методике, включавшей пятнадцать сегментов коронарного русла – ствол левой коронарной артерии (ЛКА); проксимальный, средний и дистальный сегменты каждой из магистральных артерий – правой коронарной артерии (ПКА), огибающей и передней нисходящей артерии; септальная, первая и вторая диагональные ветви передней нисходящей артерии; ветвь тупого края и задне-нисходящая артерия. Сужению просвета коронарных артерий (КА) до 25 % соответствовал 1 балл, 25–50 % – 2 балла, 50–75 % – 4 балла, 75–90 % – 8 баллов, 90–99 % – 16 баллов, полной окклюзии – 32 балла. В зависимости от локализации стеноза и типа кровоснабжения миокарда полученное значение умножалось на соответствующий коэффициент, равный от 0,5 до 5. При наличии нескольких стенозов полученное количество баллов суммировалось (рис. 1).

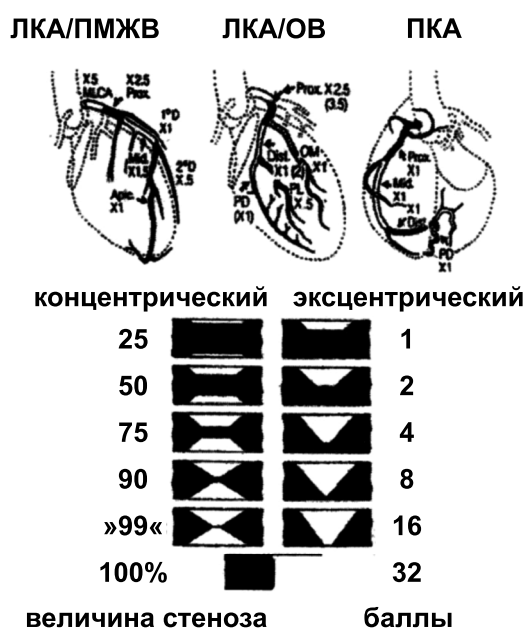


Рис. 1. Схема расчёта индекса Gensini

Fig. 1. Gensini score calculation scheme

Индекс Gensini был выбран нами по той причине, что, являясь интегральным показателем распространённости атеросклеротического поражения коронарного русла, он наиболее информативен при динамическом наблюдении. Он позволяет оценивать протяжённость и значимость имеющихся стенозов от 25 до 100 % не только в крупных артериях, но и в ветвях 1-го и 2-го порядка [14].

Период между инициальной (и-КАГ) и повторной КАГ (п-КАГ) составил $40,7 \pm 29,7$ месяца (от 5 до 103 месяцев). По данным и-КАГ из 89 больных с инфарктом миокарда интервенционная реперфузия в стационаре проведена 80 (89,9 %) больным, 79 из них в результате чрескожного коронарного вмешательства было имплантировано 122 стента (27 стентов с лекарственным покрытием – 22,1 % и 95 голометаллических стентов – 77,9 %). По данным п-КАГ, из данной группы пациентов интервенционная реперфузия в стационаре проведена 23 (25,8 %) больным, 20 из них в результате чрескожного коронарного вмешательства было имплантировано 22 стента. Необходимо отметить, что при подсчёте индекса Gensini из общего

количества баллов исключались сегменты коронарных артерий, стентированные в ходе как инициального, так и повторного чрескожного коронарного вмешательства.

Молекулярно-генетические исследования. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови фенол-хлороформным методом. Однонуклеотидный полиморфизм *rs1800470* гена TGF- β 1 тестировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в соответствии с протоколом производителя AB 7900HT (зонды TaqMan, Applied Biosystems).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS, версии 22.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей, для количественных – в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ). Статистическая значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Для оценки статистической значимости различий по средним значениям Gensini двух связанных выборок проводили сравнение групп по непараметрическому ранговому критерию знаковых рангов Вилкоксона. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$. Для оценки степени риска по конкретному аллелю или генотипу производили оценку отношения шансов (ОШ) в таблицах сопряжённости 2×2 с расчётом 95 % доверительного интервала (ДИ). Динамические изменения данных ангиографии анализировались с использованием методики выживаемости Каплана – Майера. Оценка статистической значимости различий выживаемости в исследуемых группах производилась согласно лог-ранговому критерию Манти – Кокса и критерию Бреслау. Для прогнозирования прогрессирования атеросклероза КА использовался метод логистического регрессионного анализа. Построение логистической регрессионной модели осуществлялось методом пошагового включения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов по оценке квадрата Нейджелкерка (значения R^2 , показывающего долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной). Соответствие модели использованному данным характеризовали с помощью критерия согласия Хосмера – Лемешева. Проверка статистической значимости модели осуществлялась при помощи критерия χ^2 . При значении $p < 0,05$ гипотеза о статистической незначимости модели отвергалась.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении данных обеих КАГ в динамике установлено, что у носителей аллеля А (гомозиготный генотип AA + гетерозиготный генотип AG) *rs1800470* гена TGF- β 1 отмечалось статистически значимое увеличение среднего значения индекса Gensini: $64,5 \pm 35,5$ (и-КАГ) и $47,5 \pm 34,1$ (п-КАГ) ($p < 0,001$), в отличие от носителей гомозиготного генотипа GG – $46,2 \pm 23,2$ и $43,5 \pm 21,1$ соответственно ($p = 0,066$).

Оценка скорости прогрессирования атеросклероза КА в связи с этим представляла особую значимость. С этой целью нами были использованы следующие критерии – увеличение индекса Gensini на 20 % и 30 % от исходного

уровня (показатели, использовавшиеся в расчёте выживаемости Каплана – Майера). На рис. 2 наглядно отражено значительно более быстрое ухудшение состояния коронарного русла у носителей аллеля A *rs1800470* гена TGF- β 1 в сравнении с больными, имевшими гомозиготный генотип GG. Так, увеличение индекса Gensini на 20 % от исходного отмечалось уже к седьмому месяцу наблюдений ($p = 0,013$). Различия между носителями аллеля A и гомозиготного генотипа GG *rs1800470* гена TGF- β 1 по критерию увеличения индекса Gensini на 30 % от исходного статистически значимыми становились к пятому месяцу наблюдений ($p = 0,003$). Вероятнее всего это было обусловлено отсутствием случаев увеличения индекса Gensini на 30 % от исходного среди носителей генотипа GG *rs1800470* гена TGF- β 1.

Особое место в нашем исследовании занимает оценка состояния протезированных сегментов КА, не учтённых ранее при расчёте индекса Gensini, и результатов стентирования у носителей различных вариантов ОНП *rs1800470* гена TGF- β 1. В период индексной госпитализации 79 пациентов из 89 прошли процедуру чрескожного коронарного вмешательства, в результате которой им было имплантировано 122 стента (27 стентов с лекарственным покрытием – 22,1 % и 95 голометаллических стентов – 77,9 %). У 25 (31,6 %) пациентов за период наблюдения были выявлены поздние рестенозы стента (период более 6 месяцев), под которыми принималось сужение просвета стента на 50 % и более.

«Представительство» различных генотипов *rs1800470* гена TGF- β 1 среди пациентов с поздними рестенозами было относительно равномерным: гомозиготный генотип AA – 10 пациентов (40,0 %), генотип AG – 7 (28,0 %), генотип GG – 8 (32,0 %). При анализе функции выживаемости Каплана – Майера отмечалось более быстрое развитие ре-

стеноза у носителей гомозиготного генотипа AA *rs1800470* гена TGF- β 1 – через 12 месяцев наблюдения ($p = 0,002$). Статистически значимой ассоциации аллеля A *rs1800470* гена TGF- β 1 с темпами развития рестеноза в целом за весь период наблюдения не выявлено (диапазон значений $p = 0,047$ – $0,290$), однако в период с 28-го до 92-го месяцев наблюдения различия становились статистически значимыми ($p = 0,047$). Данное обстоятельство дополнительно подтверждает вывод о предикторной роли гомозиготного генотипа по аллелю риска A, в то время как наличие в генотипе одного аллеля оказывало отрицательное воздействие в меньшей степени (рис. 3).

Учитывая полученные нами результаты, логичным продолжением исследования явилось определение независимой роли аллеля A *rs1800470* гена TGF- β 1 в прогнозировании ухудшения состояния коронарного русла в динамике, для чего был использован метод множественного логистического регрессионного анализа. Прогрессирование атеросклероза КА оценивалось на основании ухудшения показателей индекса Gensini по данным п-КАГ относительно и-КАГ на 20 % (т. к. 30 % и более ухудшения у носителей гомозиготного генотипа GG в рамках настоящего исследования не зафиксировано). В качестве возможных условий для прогрессирования атеросклеротического поражения коронарного русла оценивались следующие факторы риска: пол (группа риска – мужчины), возраст (от 32 до 65 лет), наличие избыточной массы тела или ожирения ($ИМТ \geq 25,0$ кг/м²), курение (в настоящее время или в прошлом), наличие сахарного диабета и/или артериальной гипертензии, отягощённая наследственность по ИБС (наличие ИМ, стенокардии напряжения, внезапной сердечной смерти у родителей), гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина $> 5,0$ ммоль/л). Кроме вышеописанных кри-

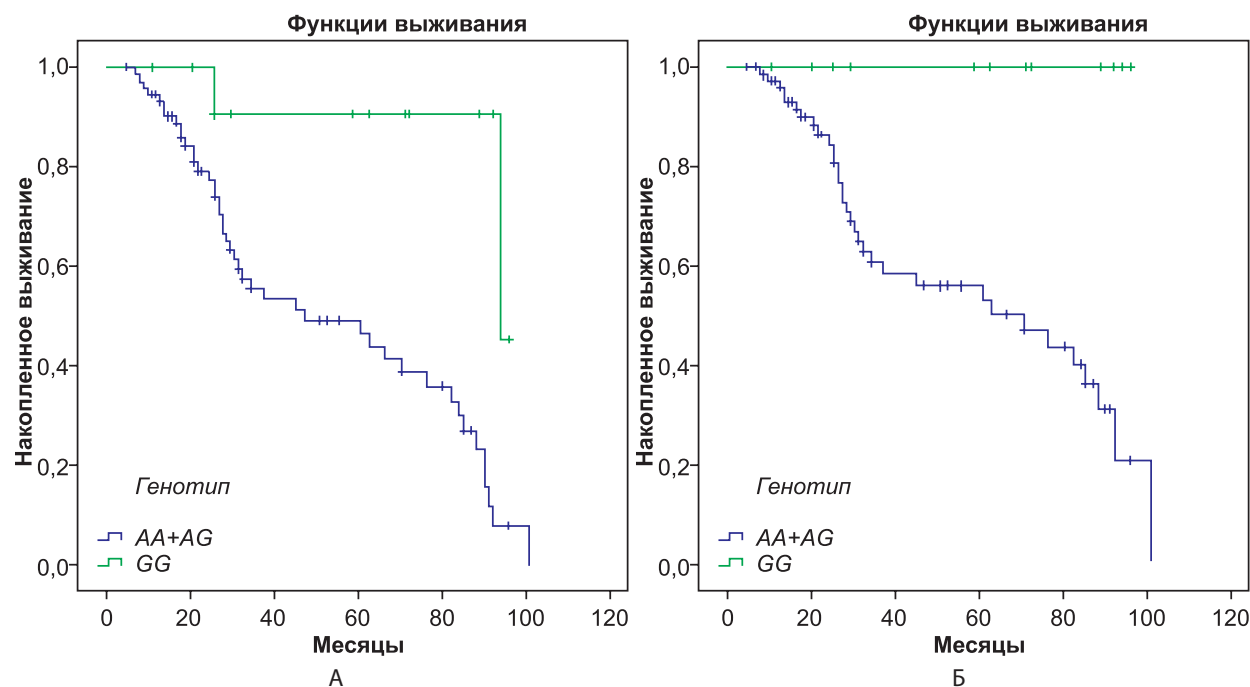


Рис. 2. Динамика прогрессирования коронарного атеросклероза по данным ангиографии у носителей генотипов *rs1800470* гена TGF- β 1. А – увеличение индекса Gensini на 20 % от исходного; Б – увеличение индекса Gensini на 30 % от исходного

Fig. 2. The dynamics of progression of coronary atherosclerosis according to angiography in carriers of the *rs1800470* genotypes of the TGF- β 1 gene. А – an increase in the Gensini score by 20 % from the original; Б – an increase in the Gensini score by 30 % from the original

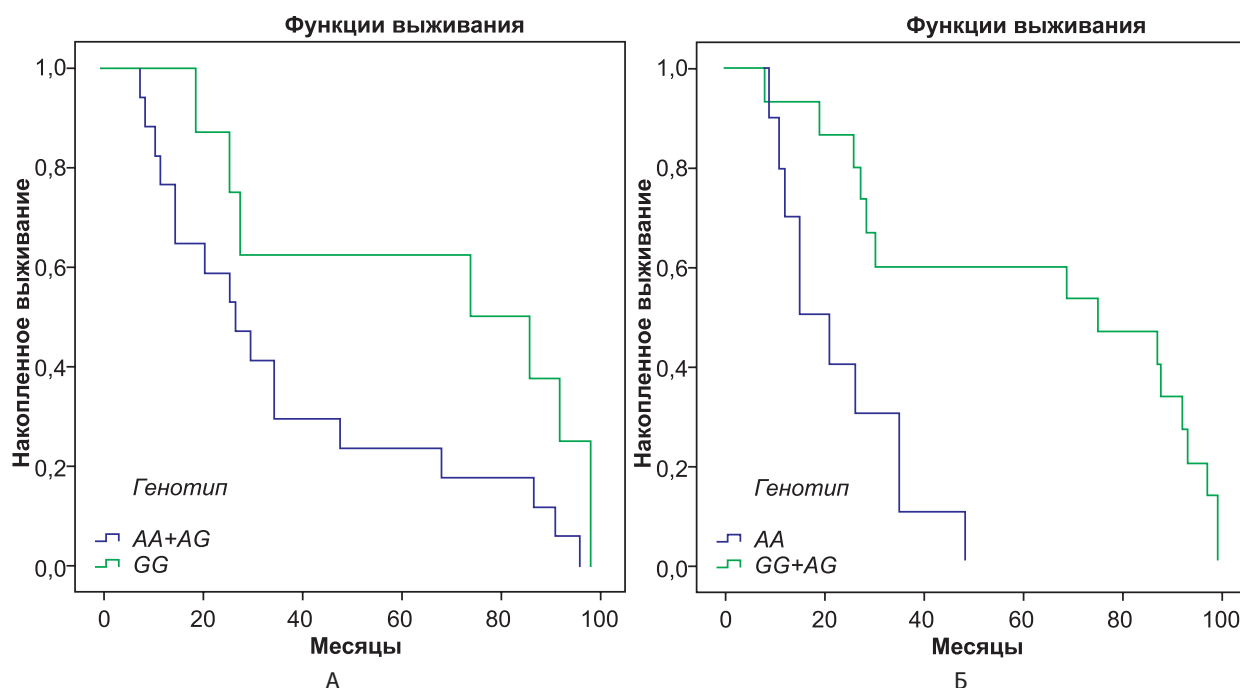


Рис. 3. Развитие поздних рестенозов у носителей генотипов *rs1800470* гена TGF- β 1. А – аллель A/GG; Б – аллель G/AA.
Fig. 3. Development of late restenoses in carriers of *rs1800470* genotypes of the TGF- β 1 gene. А – allele A/GG; Б – allele G/AA

териив в модель было включено в качестве отдельного фактора риска носительство аллеля А ОНП *rs1800470* гена TGF- β 1. Предикторы, включённые в уравнение, прошли проверку на коллинеарность и автокорреляцию. Возрастные группы взяты на основании классификации ВОЗ – молодой возраст (до 44 лет включительно), средний возраст (от 45 до 59 лет) и пожилой – 60 лет и старше.

Прогностическое значение генетических факторов риска с возрастом уменьшается ввиду нарастающего итога «фенотипических» факторов, в частности увеличения длительности и количества коморбидной патологии, стажа курения и других. Однако при выделении отдельно группы лиц молодого возраста и сравнении с группой исследуемых старше 45 лет, статистически значимого результата получено не было ($p > 0,05$), а модель была несогласованной по критерию Хосмера – Лемешева. Причиной такого результата, по всей видимости, является малое количество участников группы молодого возраста (19 человек) в целом и носителей гомозиготного генотипа GG *rs1800470* гена TGF- β 1 (1 человек). Однако в рамках гипотезы о наличии онтогенетической детерминации можно полагать, что изучаемый однонуклеотидный полиморфизм с возрастом экспрессируется вариативно. Этим же обстоятельством объясняется невозможность построения рабочей модели при сравнении лиц молодого возраста с мужчинами до 59 лет. При выделении группы лиц пожилого возраста и сопоставлении их с остальными участниками исследования статистически значимого результата вновь получено не было ($p > 0,05$) – генетический фактор не имел статистически значимого влияния на прогрессирование атеросклероза КА, что является вполне логичным, учитывая коморбидность пожилых пациентов.

При проведении анализа среди лиц среднего возраста и пожилых пациентов было выявлено статистически значимое влияние носительства аллеля А *rs1800470* гена TGF- β 1. Была получена рабочая модель при выборе за-

висимой переменной ухудшения 20 % индекса Gensini в динамике, выраженная следующим уравнением:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \frac{1}{1 + e^{-(0,61 - 1,77x_1 - 1,11x_2)'}}$$

где p – вероятность прогрессирования атеросклероза КА (20% ухудшение); x_1 – носительство аллеля А *rs1800470* гена TGF- β 1 ($b_1 = -1,77$); x_2 – гиперхолестеринемия ($b_2 = -1,11$), константа $b_0 = 0,61$.

Полученная модель, являясь статистически значимой, включает в себя два шага. Статистическая значимость модели на всех шагах включения предикторов соответствовала $p < 0,05$.

Порядок шагов – это алгоритм, заложенный в программе. На каждом шаге оценивались все показатели, и оставлялся только один, который сильнее других улучшал модель, то есть повышал коэффициент Нэйджелкера. При этом для построения шагов система оставила только два параметра как статистически значимые, исключив остальные как статистически незначимые. Для оценки вклада каждого параметра в модель производилось принудительное включение каждого показателя одновременно методом Enter. Данные представлены в табл. 2.

Статистически значимость построенной модели оценивалась на основании критерия χ^2 с допустимым значением $< 0,05$, в нашем случае – 0,038. Также играл роль показатель Exp(B) – статистически значимыми были значения, которые наиболее отличались от 1 в большую или меньшую сторону и значение $p < 0,05$. Таким образом, статистически значимыми являлись два показателя: гиперхолестеринемия и носительство аллеля А *rs1800470* гена TGF- β 1. Эти два параметра включены в пошаговую модель.

На первом шаге процент правильных предсказаний для отсутствия прогрессирования атеросклероза КА составил 28,6 %, а для его наличия – 94,3 %. Общий

Таблица 2
Логистическая регрессионная модель с принудительным включением всех факторов риска прогрессирования атеросклероза КА

Logistic regression model with the forced inclusion of all risk factors for the progression of coronary atherosclerosis

Table 2

Шаг 1	b	Среднеквадратичная ошибка	Критерий Вальда χ^2	Ст. св.	p	Exp (B)	95% ДИ для EXP(B)	
							Нижняя граница	Верхняя граница
Возраст	0,072	0,055	1,746	1	0,186	1,075	0,966	1,196
Наличие АГ	-0,420	0,599	0,490	1	0,484	0,657	0,203	2,128
Избыточный вес (ИМТ ≥ 25 кг/м ²)	-0,937	0,561	2,789	1	0,095	0,392	0,130	1,177
Наличие отягощённой наследственности по ИБС	-0,121	0,627	0,037	1	0,847	0,886	0,259	3,026
Наличие СД	0,690	1,103	0,391	1	0,532	1,993	0,230	17,306
Наличие гиперхолестеринемии	-1,084	0,635	2,915	1	0,088	0,338	0,097	1,174
Курение	0,026	0,855	0,001	1	0,976	1,026	0,192	5,487
Носительство аллеля A rs1800470	-2,158	0,930	5,388	1	0,020	0,116	0,019	0,715
Константа	-3,196	3,170	1,017	1	0,313	0,041		

Сводные данные по модели (шаг 1)

Таблица 3

Model summary (step 1)

Table 3

Шаг 1	b	Стандартная ошибка	Критерий Вальда χ^2	p	95% ДИ для EXP(B)	
					Нижняя граница	Верхняя граница
Носительство аллеля A rs1800470 гена TGF- β 1	-1,887	0,819	5,313	0,021	0,030	0,754
Константа	0,278	0,265	1,096	0,295		

Сводные данные по модели (шаг 2)

Таблица 4

Model summary (step 2)

Table 4

Шаг 1	b	Стандартная ошибка	Критерий Вальда χ^2	p	95% ДИ для EXP(B)	
					Нижняя граница	Верхняя граница
Наличие гиперхолестеринемии	-1,106	0,563	3,852	0,050	0,110	0,999
Носительство аллеля A rs1800470 гена TGF- β 1	-1,767	0,836	4,472	0,034	0,033	0,879
Константа	0,610	0,322	3,599	0,058		

процент корректных предсказаний – 61,4 %. При этом на первом шаге системой как статистически незначимые были исключены при автоматическом расчёте следующие параметры: ИМТ, курение, наличие сахарного диабета и артериальной гипертензии, отягощённая наследственность, возраст и гиперхолестеринемия; и только один параметр был оставлен как статистически значимый ($p < 0,05$) – носительство аллеля A rs1800470 гена TGF- β 1. Детальное описание данного шага представлено в табл. 3.

При этом для данной модели коэффициент детерминации R^2 составил 0,126, что указывает, что данный фактор статистически значимо объяснял вероятность прогрессирования атеросклероза КА у исследуемой группы пациентов на 12,6 %.

Процент корректных предсказаний на втором шаге для отсутствия прогрессирования атеросклероза КА составил 60,4 %, а для его наличия – 77,1 %. Общий процент корректных предсказаний – 68,6 %. На втором шаге система к носительству аллеля A rs1800470 гена TGF- β 1 добавила наличие гиперхолестеринемии. Данные представлены в табл. 4.

При этом для данной модели коэффициент детерминации R^2 составил 0,193, что указывает, что данные факторы статистически значимо объясняли вероятность прогрессирования атеросклероза КА у исследуемой группы пациентов на 19,3 %.

На основании вышеописанной модели был проведён анализ вклада таких факторов риска, как гиперхолестеринемия и носительство аллеля A rs1800470 гена TGF- β 1

в общий риск прогрессирования коронарного атеросклероза и развития ИБС с помощью ROC-кривых (рис. 4).

Площадь под ROC-кривой – это площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций, является характеристикой качества классификации, чем выше лежит кривая, тем лучше качество классификации у данного параметра и больше значение площади под кривой. Согласно построенной ROC-кривой, наибольшая площадь под кривой соответствует носительству аллеля А *rs1800470* гена TGF-β1 и равна 0,701. Данные представлены в табл. 5.

Результатом данного этапа исследования является доказанное независимое предикторное значение носительства аллеля А *rs1800470* гена TGF-β1 в прогрессировании атеросклероза КА, наряду с гиперхолестеринемией – общепринятым фактором риска ИБС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Опубликованные в настоящее время работы по однонуклеотидному полиморфизму (ОНП) *rs1800470* гена TGF-β1 отмечают ассоциацию данного полиморфизма с определёнными сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе и ИБС. Однако в большинстве из них не уделялось достаточно внимания динамике ангио-

графических данных. Так, в 2016 г. китайскими учёными было проведено исследование, по результатам которого у мужчин-носителей аллеля Т (аллель А на комплементарной цепи) ОНП *rs1800470* гена TGF-β1 статистически значимо чаще выявлялось многососудистое поражение КА и значение индекса Gensini было значительно выше [9]. Исследование носило одномоментный «срезовой» характер. Полученный нами результат подтверждает данные китайских коллег о предикторной роли ОНП *rs1800470* гена TGF-β1 в развитии ИБС с более тяжёлым атеросклеротическим поражением коронарных артерий у мужчин.

В немногочисленных исследованиях проведён анализ взаимосвязи ОНП *rs1800470* гена TGF-β1 с прогрессированием рестеноза. Так, в работе J.M. Frago соавт. (2015) в Мексике была продемонстрирована ассоциация аллеля риска А *rs1800470* гена TGF-β1 с развитием рестеноза (ОШ = 2,06 (95 % ДИ: 1,03–4), $p = 0,030$). В исследование были включены 244 пациента с острым коронарным синдромом и различными типами стентов (с лекарственным покрытием и голометаллические) [15]. По данной теме было также проведено подобное исследование в европейской популяции Т. Osadnik соавт. (2016) – у 265 больных стабильной ИБС, перенёвших

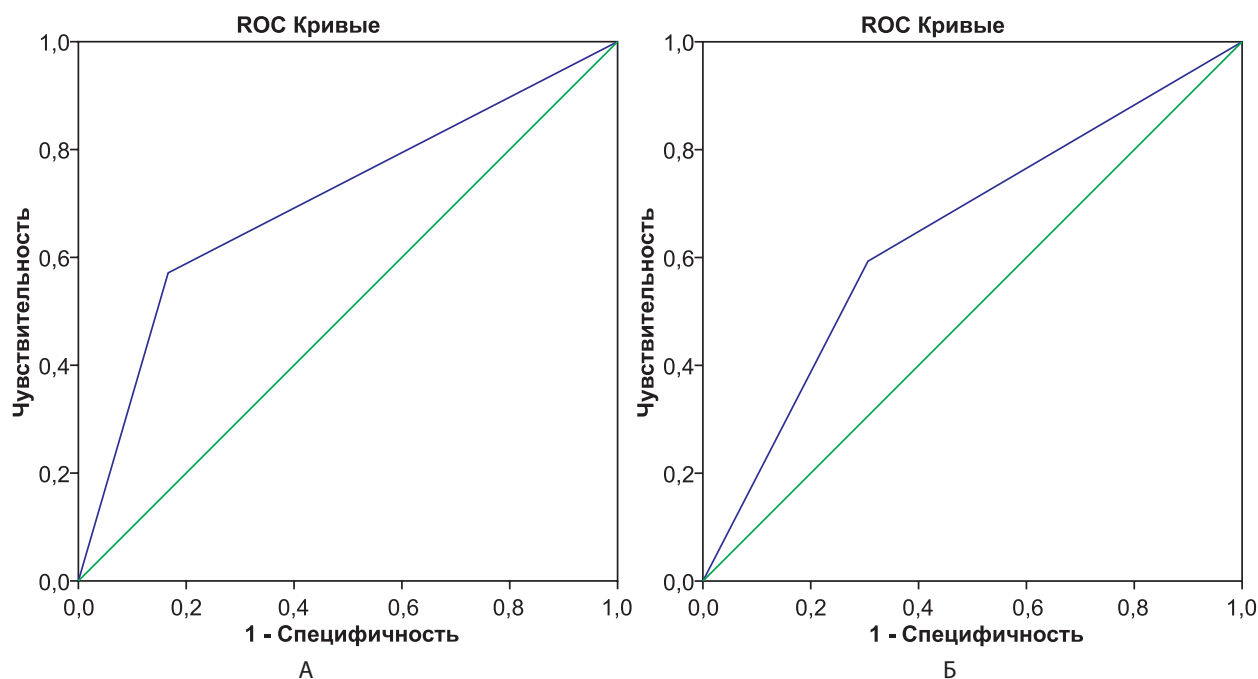


Рис. 4. Анализ вклада аллеля А *rs1800470* гена TGF-β1 (слева) и гиперхолестеринемии (справа) в прогрессировании коронарного атеросклероза с помощью ROC-кривых.

Fig. 4. Analysis of the contribution of the *rs1800470* allele A of the TGF-β1 gene (left) and hypercholesterolemia (right) in the progression of coronary atherosclerosis using ROC-curves.

Площадь под кривой

Таблица 5

Area under the curve

Table 5

Тестовая переменные	Площадь	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Носительство аллеля А <i>rs1800470</i> гена TGF-β1	0,701	0,077	0,029	0,550	0,852
Гиперхолестеринемия	0,646	0,070	0,049	0,508	0,783

имплантацию металлического стента. Поздние рестенозы значительно реже наблюдались у носителей генотипа AA *rs1800470* гена TGF- β 1 по сравнению с пациентами, имевшими в генотипе аллель G (ОШ = 2,27 (95 % ДИ: 1,06–4,87), $p = 0,030$) [16]. Результаты представленных выше исследований носят противоречивый характер. Возможными объяснениями, помимо очевидных расовых различий участников данных исследований, могли быть различные типы стентов (голометаллические или с лекарственным покрытием) и предшествующее чрескожное коронарное вмешательство, коронарный анамнез (стабильная стенокардия или острый коронарный синдром). В обоих исследованиях статус коронарного бассейна, не подвергавшегося вмешательству, не оценивался.

В Российской Федерации отсутствуют опубликованные исследования, посвященные изучению взаимосвязи ОНП *rs1800470* гена TGF- β 1 с коронарным атеросклерозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с отечественными и международными рекомендациями, экстренная коронароангиография рекомендована всем пациентам при наличии клинических показаний в любой период времени после инициального чрескожного коронарного вмешательства [17, 18]. При этом плановый ангиографический контроль регламентирован только в отношении пациентов, перенёвших чрескожное коронарное вмешательство ствола левой коронарной артерии или имеющих сохраняющиеся некорригированные стенозы, а сроки его проведения варьируют в интервале от 3 до 12 месяцев после инициального вмешательства [17, 18]. Таким образом, при принятии решения врач зачастую вынужден ориентироваться на повторное возникновение клиники ИБС при определении показаний для выполнения ангиографического контроля.

Полученные в ходе проведённого исследования результаты представляют определённый клинический интерес. Ассоциация *rs1800470* гена TGF- β 1 с тяжестью коронарного атеросклероза у мужчин была опубликована нами ранее [12]. Однако в ходе проспективного изучения ангиограмм в динамике нами выявлено, что прогрессирование атеросклероза КА происходило значительно более быстрыми темпами у мужчин-носителей аллеля A *rs1800470* гена TGF- β 1 в сравнении с носителями гомозиготного генотипа GG. При этом различия в темпах прогрессирования коронарного атеросклероза между носителями аллеля A и гомозиготного генотипа GG *rs1800470* гена TGF- β 1 становились статистически значимыми в течение полугода после инициального чрескожного коронарного вмешательства. Таким образом, можно предположить клиническое использование генотипирования *rs1800470* гена TGF- β 1 для стратификации группы пациентов высокого риска и проведения контрольной коронароангиографии в более ранние сроки. Полученные результаты, однако, несомненно нуждаются в подтверждении в больших когортных исследованиях.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Росстат. *Российский статистический ежегодник*. 2019: Статистический сборник. М.; 2019.

2. Концевая А.В., Драпкина О.М. Экономика профилактики неинфекционных заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2018; 21(2): 4-10. doi: 10.17116/profmed20182124-10

3. Таратухин Е.О. Иерархия факторов риска. *Российский кардиологический журнал*. 2017; (9): 28-33. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-28-33

4. Шляхто Е.В., Сергеева Е.Г., Беркович О.А., Пчелина С.Н., Зарайский М.И., Ионова Ж.И., и др. Предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца: результаты динамического наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (7): 60-66. doi: 10.15829/1560-4071-2018-7-60-66

5. Москалёв А.В., Рудой А.С., Апчел А.В. Характеристика отдельных иммунологических аспектов атерогенеза. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2017; (1): 205-209.

6. Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, Kos-Kudla B. Transforming growth factor β 1 (TGF β 1) in physiology and pathology. *Endokrynol Pol*. 2013; 64(5): 384-396. doi: 10.5603/EP.2013.0022

7. Cebinelli GCM, Trugilo KP, Garcia SB, de Oliveira KB. TGF- β 1 functional polymorphisms: a review. *Eur Cytokine Netw*. 2016; 27(4): 81-89. doi: 10.1684/ecn.2016.0382

8. Morris DR, Moxon JV, Biros E, Krishna SM, Golledge J. Meta-analysis of the association between transforming growth factor-beta polymorphisms and complications of coronary heart disease. *PLOS One*. 2012; 7(5): e37878. doi: 10.1371/journal.pone.0037878

9. Yang M, Tang L, Zhu H, Zhu H, Lu Y, Xu B, et al. Polymorphisms of TGF β -1 and TGFBR2 in relation to coronary disease in a Chinese population. *Clin Biochem*. 2016; 49(12): 873-878. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.05.022

10. Chen Y, Dawes PT, Packham JC, Matthey DL. Interaction between smoking and functional polymorphism in the TGF β 1 gene is associated with ischaemic heart disease and myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(2): R81. doi: 10.1186/ar3804

11. Kumar P, Misra S, Kumar A, Faruq M, Shakya S, Vardhan G, et al. Transforming growth factor- β 1 (C509T, G800A, and T869C) gene polymorphisms and risk of ischemic stroke in North Indian population: A hospital-based case-control study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2017; 20(1): 5-12. doi: 10.4103/0972-2327.199910

12. Брусенцов Д.А., Никулина С.Ю., Шестерня П.А., Чернова А.А. Ассоциация полиморфных вариантов *rs1800470* гена трансформирующего ростового фактора β 1 (TGF- β 1) с тяжестью коронарного атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (10): 43-47. doi: 10.15829/1560-4071-2018-10-43-47

13. Gensini G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1983; 51(3): 606. doi: 10.1016/s0002-9149(83)80105-2

14. Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Перова Н.В., Яровая Е.Б., Бойцов С.А., Мазаев В.П. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. *Российский кардиологический журнал*. 2014; (6): 24-29. doi: 10.15829/1560-4071-2014-6-24-29

15. Fragoso JM, Zuñiga-Ramos J, Arellano-González M, Alvarez-León E, Villegas-Torres BR, Cruz-Lagunas A, et al. The T29C (*rs1800470*) polymorphism of the transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) gene is associated with restenosis after coronary stenting in Mexican patients. *Exp Mol Pathol*. 2015; 98(1): 13-17. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.11.007

16. Osadnik T, Strzelczyk JK, Regula R, Regula R, Bujak K, Fronczek M, et al. The relationships between polymorphisms in genes encoding the growth factors TGF-beta 1, PDGFB, EGF, bFGF and VEGF-A and the restenosis process in patients with stable coronary artery disease treated with bare metal stent. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0150500. doi: 10.1371/journal.pone.0150500

17. Лупанов В.П. Лечение и ведение пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016; (1): 15-21.

18. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *ESC Guidelines on myocardial revascularization*. 2018; 1-113.

dial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40(2): 87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394

REFERENCES

1. Rosstat. *Russian Statistical Yearbook 2019: Statistical book*. Moscow; 2019. (In Russ.)
2. Kontsevaya AV, Drapkina OM. Economics of the prevention of chronic non-communicable diseases. *Profilakticheskaya meditsina*. 2018; 21(2): 4-10. doi: 10.17116/profmed20182124-10 (In Russ.)
3. Taratukhin EO. Risk Factors Hierarchy. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; (9): 28-33. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-28-33 (In Russ.)
4. Shlyakhto EV, Sergeeva EG, Berkovich OA, Pchelina SN, Zarayskiy MI, Ionova ZI, et al. Predictors of adverse clinical course of coronary heart disease: the results from dynamical observation. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (7): 60-66. doi: 10.15829/1560-4071-2018-7-60-66 (In Russ.)
5. Moskalev AV, Rudoy AS, Apchel AV. Characteristics of some immunological aspects of atherogenesis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017; (1): 205-209. (In Russ.)
6. Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, Kos-Kudla B. Transforming growth factor β 1 (TGF β 1) in physiology and pathology. *Endokrynol Pol*. 2013; 64(5): 384-396. doi: 10.5603/EP.2013.0022
7. Cebinelli GCM, Trugilo KP, Garcia SB, de Oliveira KB. TGF- β 1 functional polymorphisms: a review. *Eur Cytokine Netw*. 2016; 27(4): 81-89. doi: 10.1684/ecn.2016.0382
8. Morris DR, Moxon JV, Biros E, Krishna SM, Golledge J. Meta-analysis of the association between transforming growth factor-beta polymorphisms and complications of coronary heart disease. *PLOS One*. 2012; 7(5): e37878. doi: 10.1371/journal.pone.0037878
9. Yang M, Tang L, Zhu H, Zhu H, Lu Y, Xu B, et al. Polymorphisms of TGF β -1 and TGFBR2 in relation to coronary disease in a Chinese population. *Clin Biochem*. 2016; 49(12): 873-878. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.05.022
10. Chen Y, Dawes PT, Packham JC, Matthey DL. Interaction between smoking and functional polymorphism in the TGF β 1 gene is associated with ischaemic heart disease and myocardial

infarction in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(2): R81. doi: 10.1186/ar3804

11. Kumar P, Misra S, Kumar A, Faruq M, Shakya S, Vardhan G, et al. Transforming growth factor- β 1 (C509T, G800A, and T869C) gene polymorphisms and risk of ischemic stroke in North Indian population: A hospital-based case-control study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2017; 20(1): 5-12. doi: 10.4103/0972-2327.199910
12. Brusentsov DA, Nikulina SY, Shesternya PA, Chernova AA. Association of rs1800470 polymorphic variants of the transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) gene with the severity of coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (10): 43-47. doi: 10.15829/1560-4071-2018-10-43-47 (In Russ.)
13. Gensini G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1983; 51(3): 606. doi: 10.1016/s0002-9149(83)80105-2
14. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Perova NV, Yarovaya EB, Boytsov SA, Mazaev VP. Selection for the quantitative evaluation method of coronary arteries based upon comparative analysis of angiographic scales. *Rus J Cardiol*. 2014; (6): 24-29. doi: 10.15829/1560-4071-2014-6-24-29 (In Russ.)
15. Fragoso JM, Zuñiga-Ramos J, Arellano-González M, Alvarez-León E, Villegas-Torres BR, Cruz-Lagunas A, et al. The T29C (rs1800470) polymorphism of the transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) gene is associated with restenosis after coronary stenting in Mexican patients. *Exp Mol Pathol*. 2015; 98(1): 13-17. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.11.007
16. Osadnik T, Strzelczyk JK, Regula R, Regula R, Bujak K, Fronczek M, et al. The relationships between polymorphisms in genes encoding the growth factors TGF-beta 1, PDGFB, EGF, bFGF and VEGF-A and the restenosis process in patients with stable coronary artery disease treated with bare metal stent. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0150500. doi: 10.1371/journal.pone.0150500
17. Lupanov VP. The treatment and management of patients with coronary heart disease after myocardial revascularization. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2016; (1): 15-21. (In Russ.)
18. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40(2): 87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394

Сведения об авторах

Брусенцов Денис Андреевич – ассистент кафедры внутренних болезней № 1, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: dr.d_89@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7618-4884>

Шестерня Павел Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 1, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: sci-prorector@krasgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>

Information about the authors

Denis A. Brusentsov – Teaching Assistant of the Department of Internal Medicine No. 1, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: dr.d_89@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7618-4884>

Pavel A. Shesternya – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine No. 1, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: sci-prorector@krasgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>

Статья получена: 28.05.2020. Статья принята: 06.08.2020. Статья опубликована: 26.08.2020.

Received: 28.05.2020. Accepted: 06.08.2020. Published: 26.08.2020.