

Результаты исследования клинически значимых генотипов *CYP2C19* у больных инфарктом миокарда в условиях северного региона России

Воробьев А. С.^{1,2}, Лифшиц Г. И.³, Зеленская Е. М.^{1,3}, Батуева К. Ю.^{1,2}, Коваленко Л. В.¹, Урванцева И. А.^{1,2}, Донников М. Ю.¹, Морозкина А. В.¹, Николаев К. Ю.^{1,4}

Цель. Определить ассоциации аллельных вариантов гена *CYP2C19* с коронарным атеросклерозом и ишемическими событиями у больных инфарктом миокарда (ИМ), проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе (ХМАО) — Югре.

Материал и методы. В проспективное наблюдательное исследование включено 203 пациента с острым ИМ, которым выполнено чрескожное коронарное вмешательство. Также пациентам выполнялось генетическое тестирование методом полимеразной цепной реакции в реальном времени для определения аллельных вариантов гена *CYP2C19*. Методами биостатистического анализа установлены ассоциации между генотипами больных ИМ, их клиническими характеристиками и крупными ишемическими событиями на протяжении 7 лет наблюдения.

Результаты. Выявлены достоверные ассоциации аллельных вариантов *CYP2C19**2 (*1/*2 и *2/*2) с курением, объемом правого желудочка и скоростью клубочковой фильтрации. Наличие аллельного варианта *CYP2C19**3 (*3/*3) было сопряжено со скоростью клубочковой фильтрации ≥ 90 мл/мин/1,73 м² и нарушением толерантности к глюкозе. Установлена значимая связь аллелей *CYP2C19**17 (*1/*17, *17/*17) с коронарным атеросклерозом, курением, уровнями тропонина Т, аспартатаминотрансферазы, общего холестерина, толщиной задней стенки левого желудочка, ИМ в анамнезе. Данные многофакторного анализа показали отчетливую ассоциацию аллельных вариантов *CYP2C19**2 (*1/*2 и *2/*2) с комбинированной конечной точкой 7-летнего наблюдения (смерть, повторный ИМ, тромбоз стента/шунта, реваскуляризация миокарда). Также определено значимое влияние генотипов *CYP2C19**17 (*1/*17 и *17/*17) на проведение реваскуляризации миокарда у пациентов в постинфарктном периоде.

Заключение. Генотипы *CYP2C19**2 (*1/*2 и *2/*2) у пациентов с ИМ, проживающих в ХМАО — Югре, отчетливо ассоциированы с ишемическими событиями на протяжении 7-летнего наблюдения. Генотипы *CYP2C19**17 (*1/*17 и *17/*17) отчетливо связаны с наличием коронарного атеросклероза и проведении реваскуляризации миокарда в отдаленном постинфарктном периоде.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, генотипы *CYP2C19*, атеросклероз коронарных артерий, ишемические события, северный регион России.

Отношения и деятельность: нет.

¹БУ ВО ХМАО — Югры Сургутский государственный университет, Сургут;

²БУ ХМАО — Югры Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут; ³Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; ⁴НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия.

Воробьев А. С.* — к.м.н., доцент, зам. зав. кафедрой кардиологии, в.н.с. научно-образовательного центра Медицинского института; врач-кардиолог отдела госпитализации с телемедицинским центром, ORCID: 0000-0001-7014-2096, Лифшиц Г.И. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-9048-7710, Зеленская Е.М. — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины; аспирант кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0001-9513-0366, Батуева К.Ю. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 1, ORCID: 0000-0002-1836-4123, Коваленко Л.В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей патологии и патофизиологии, директор Медицинского института, ORCID: 0000-0002-0918-7129, Урванцева И.А. — к.м.н., зав. кафедрой кардиологии Медицинского института; главный врач, ORCID: 0000-0002-5545-9826, Донников М.Ю. — к.м.н., в.н.с. научно-образовательного центра Медицинского института, ORCID: 0000-0003-0120-4163, Морозкина А.В. — к.б.н., в.н.с. научно-образовательного центра Медицинского института, ORCID: 0009-0000-0547-4959, Николаев К.Ю. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии; зав. лабораторией неотложной терапии, ORCID: 0000-0003-4601-6203.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

a.s.vorobyov@gmail.com

ДИ — доверительный интервал, ЗСКА — значимый стеноз коронарной артерии, не связанной с инфарктом миокарда, ЗССЛКА — значимый стеноз ствола левой коронарной артерии, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, ХМАО — Югра — Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 19.07.2023

Рецензия получена 29.07.2023

Принята к публикации 01.08.2023



Для цитирования: Воробьев А. С., Лифшиц Г. И., Зеленская Е. М., Батуева К. Ю., Коваленко Л. В., Урванцева И. А., Донников М. Ю., Морозкина А. В., Николаев К. Ю. Результаты исследования клинически значимых генотипов *CYP2C19* у больных инфарктом миокарда в условиях северного региона России. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5533. doi:10.15829/1560-4071-2023-5533. EDN UDXZCO

Clinically significant *CYP2C19* genotypes in patients with myocardial infarction in the northern region of Russia

Vorobyov A. S.^{1,2}, Lifshits G. I.³, Zelenskaya E. M.^{1,3}, Batueva K. Yu.^{1,2}, Kovalenko L. V.¹, Urvantseva I. A.^{1,2}, Donnikov M. Yu.¹, Morozkina A. V.¹, Nikolaev K. Yu.^{1,4}

Aim. To determine the associations of allelic variants of the *CYP2C19* gene with coronary atherosclerosis and ischemic events in patients with myocardial infarction (MI) living in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra.

Material and methods. This prospective observational study included 203 patients with acute MI who underwent percutaneous coronary intervention. Patients also underwent genetic testing using real-time polymerase chain reaction to determine allelic variants of the *CYP2C19* gene. Using biostatistical analysis methods, associations were established between the genotypes of patients with MI, their clinical characteristics and major ischemic events over 7-year follow-up.

Results. Significant associations were identified between allelic variants of *CYP2C19**2 (*1/*2 and *2/*2) and smoking, right ventricular volume and glomerular filtration rate (GFR). The presence of the allelic variant *CYP2C19**3 (*3/*3) was associated with GFR ≥ 90 ml/min/1.73 m² and impaired glucose tolerance. A significant association was established between the *CYP2C19**17 alleles (*1/*17, *17/*17) with coronary atherosclerosis, smoking, levels of troponin T, aspartate aminotransferase, total cholesterol, left ventricular posterior wall thickness, and a history of myocardial infarction. Data from multivariate analysis showed a clear association of allelic variants of *CYP2C19**2 (*1/*2 and *2/*2) with the composite

endpoint of 7-year follow-up (death, recurrent myocardial infarction, stent/bypass thrombosis, myocardial revascularization). A significant influence of CYP2C19*17 genotypes (*1/*17 and *17/*17) on myocardial revascularization in patients in the post-infarction period was also determined.

Conclusion. CYP2C19*2 genotypes (*1/*2 and *2/*2) in MI patients living in Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra are clearly associated with ischemic events during a 7-year follow-up. CYP2C19*17 genotypes (*1/*17 and *17/*17) are clearly associated with coronary atherosclerosis and myocardial revascularization in the long-term post-infarction period.

Keywords: myocardial infarction, CYP2C19 genotypes, coronary atherosclerosis, ischemic events, northern region of Russia.

Relationships and Activities: none.

¹Yugra Surgut State University, Surgut; ²Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Surgut; ³Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk; ⁴Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Vorobyov A. S.* ORCID: 0000-0001-7014-2096, Lifshits G. I. ORCID: 0000-0001-9048-7710, Zelenskaya E. M. ORCID: 0000-0001-9513-0366, Batueva K. Yu. ORCID: 0000-0002-1836-4123, Kovalenko L. V. ORCID: 0000-0002-0918-7129, Urvantseva I. A. ORCID: 0000-0002-5545-9826, Donnikov M. Yu. ORCID: 0000-0003-0120-4163, Morozkina A. V. ORCID: 0009-0000-0547-4959, Nikolaev K. Yu. ORCID: 0000-0003-4601-6203.

*Corresponding author:
a.s.vorobyov@gmail.com

Received: 19.07.2023 **Revision Received:** 29.07.2023 **Accepted:** 01.08.2023

For citation: Vorobyov A. S., Lifshits G. I., Zelenskaya E. M., Batueva K. Yu., Kovalenko L. V., Urvantseva I. A., Donnikov M. Yu., Morozkina A. V., Nikolaev K. Yu. Clinically significant CYP2C19 genotypes in patients with myocardial infarction in the northern region of Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5533. doi:10.15829/1560-4071-2023-5533. EDN UDXZCO

Ключевые моменты

- Генотипы CYP2C19*2 (*1/*2 и *2/*2) с замедленной метаболизирующей функцией у больных инфарктом миокарда, проживающих в ХМАО — Югре, являются независимыми предикторами крупных ишемических событий в сверхотдаленном периоде наблюдения (7 лет).
- Генотипы CYP2C19*17 (*1/*17 и *17/*17) с ультрабыстрой метаболизирующей функцией отчетливо сопряжены с выраженным атеросклеротическим поражением коронарных артерий по данным коронароангиографии и являются независимыми предикторами проведения реваскуляризации миокарда в отдаленном постинфарктном периоде (7 лет).

За последние годы в фокусе активного изучения у отечественных и международных исследователей находятся аллельные варианты гена белка CYP2C19 системы цитохрома P450, метаболизирующего лекарственные препараты (клопидогрел) и ассоциированного с артериальным атеротромбозом [1-3].

При этом исследование клинически значимых полиморфизмов гена CYP2C19 у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), проживающих в северном регионе России — Ханты-Мансийском автономном округе — Югре (ХМАО — Югре), представляет отдельный научно-практический интерес [1, 2].

Следовательно, целью настоящего исследования явилось определение ассоциаций аллельных вариантов гена CYP2C19 с коронарным атеросклерозом и сердечно-сосудистыми событиями у больных ИМ, проживающих в ХМАО — Югре.

Материал и методы

В проспективное наблюдательное исследование последовательно включено 203 пациента с острым

Key messages

- CYP2C19*2 genotypes (*1/*2 and *2/*2) with a slow metabolism in patients with myocardial infarction living in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra are independent predictors of major ischemic events in the ultra-long-term follow-up period (7 years).
- CYP2C19*17 (*1/*17 and *17/*17) genotypes with an ultrafast metabolism are clearly associated with severe coronary atherosclerosis according to coronary angiography and are independent predictors of myocardial revascularization in the late post-infarction period (7 years).

ИМ, которые поступили в Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» («ЦД и ССХ») г. Сургута. Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом по месту проведения (протокол № 4 от 12.12.2012г). На этапе первичного контакта в приемном отделении врачами-исследователями были разъяснены пациентам основные положения исследования и взято информированное согласие на участие. Далее больные были транспортированы в рентген-операционный блок для выполнения в экстренном порядке чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В рамках ЧКВ проводили коронароангиографию и оценивали наличие значимых стенозов в коронарных артериях, не связанных с развитием ИМ (ЗСКА), при заполнении просвета >70% и/или наличии значимого стеноза ствола левой коронарной артерии (ЗССЛКА) при заполнении просвета >50%; затем проводили баллонную ангиопластику и стентирование инфаркт-зависимой артерии сердца. Также пациентам выполнялась стандартная трансторакальная эхокардиография. На лабораторном этапе был сформирован биобанк образцов пери-

Таблица 1
Клинико-генетическая характеристика пациентов с ИМ

Показатели	Пациенты
Мужской пол, n (%)	157 (77)
Возраст (M±SD)	58±10
Элевация сегмента ST	135 (67)
ФВ ЛЖ <40%	12 (6)
ЗССЛКА, n (%)	12 (6)
ЗСКА, n (%)	33 (16)
МФА, n (%)	132 (65)
ГБ, n (%)	168 (83)
СД, n (%)	46 (23)
НТГ, n (%)	2 (1)
ИМ в анамнезе, n (%)	18 (9)
Курение, n (%)	100 (49)
Тип личности D, n (%)	29 (14)
CYP2C19*2 (*1/*2), n (%)	55 (27)
CYP2C19*2 (*2/*2), n (%)	2 (1)
CYP2C19*3 (*3/*3), n (%)	5 (3)
CYP2C19*17 (*1/*17), n (%)	51 (25)
CYP2C19*17 (*17/*17), n (%)	31 (15)

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ЗСКА — значимый стеноз любой коронарной артерии, не связанной с инфарктом миокарда, ЗССЛКА — значимый стеноз ствола левой коронарной артерии, ИМ — инфаркт миокарда, МФА — мультифокальный атеросклероз, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, n — количество пациентов.

ферической венозной крови и лейкоцитарных колец, из аликвот которых была выделена геномная ДНК, помещена в криопробирки и подвергнута заморозке на -80°C до момента генетического тестирования; далее, после накопления образцов биоматериала от 203 пациентов с ИМ, проводили определение генотипов CYP2C19 (*2, *3, *17) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на аппарате Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, США). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали с использованием общепринятого калькулятора СКД-ЕРІ. Мультифокальный атеросклероз констатировали по данным коронароангиографии и ультразвукового исследования периферических и брахиоцефальных сосудов при наличии атеросклероза в двух и более артериальных бассейнах. По результатам наблюдения на протяжении 7 лет (2015–2022гг) после индексного ИМ (первый пациент был включен в 2015г и последний 203-й пациент — в 2020г) регистрировались крупные ишемические события (сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ, тромбоз стента/шунта, реваскуляризация миокарда). Регистрация ишемических событий осуществлялась посредством анализа стационарных медицинских карт пациентов, которые поступали повторно после индексного ИМ в клинику. С наблюдаемыми пациентами дополнительно устанавливался телефонный контакт и при обнаружении факта госпитального лечения по по-

воду ишемических событий в других медицинских организациях запрашивалась соответствующая медицинская документация. Случаи смерти пациентов в постинфарктном периоде фиксировались по базе данных полисов медицинского страхования, сердечно-сосудистые (ишемические) причины смерти уточнялись в патологоанатомических службах по месту проживания больных ИМ.

Статистическую обработку проводили в программном пакете SPSS 12.0. Направление и выраженность связи между признаками устанавливали с использованием корреляционного анализа (r); уровни сопряжения качественных признаков устанавливали с использованием критерия χ^2 Пирсона; многофакторный анализ выполняли методом бинарной логистической регрессии. Уровень (p) отклонения нулевой гипотезы констатировали достоверным при его значениях $<0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика больных ИМ с оценкой распространенности генотипов CYP2C19 представлена в таблице 1. Среди исследуемой когорты пациентов с ИМ средний возраст составил 58 лет, мужской пол представили 77% лиц. Наиболее частыми оказались генотипы CYP2C19*2 (*1/*2) — 27%, CYP2C19*17 (*1/*17) — 25%, CYP2C19*17 (*17/*17) — 15%.

В соответствии с данными таблицы 2 определены достоверные ассоциации генотипов с замедленной метаболизирующей функцией CYP2C19*2 (*1/*2 и *2/*2) и курением, объемом правого желудочка и функцией почек. Наличие аллельного варианта CYP2C19*3 (*3/*3) у наблюдаемых лиц было сопряжено с нормальной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации ≥ 90 мл/мин/1,73 м²) и нарушением углеводного обмена. Также выявлены достоверные ассоциации аллелей CYP2C19*17 (*1/*17, *17/*17) с ускоренной метаболизирующей функцией и выраженным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (ЗСКА, ЗССЛКА, $p=0,020$), курением ($p=0,025$), сывороточными уровнями тропонина Т ($p=0,025$), аспартатаминотрансферазы ($p=0,003$), общего холестерина ($p=0,026$), толщины задней стенки левого желудочка ($p=0,008$), перенесенным ИМ в анамнезе ($p=0,009$).

Методом бинарной логистической регрессии нами была установлена и представлена ранее [1] достоверная ассоциация данных аллельных вариантов CYP2C19*17 с наличием ЗССЛКА: Exp (B) = 11,6, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,9–71,3, $p=0,008$.

При анализе крупных ишемических событий необходимо отметить, что исследуемая выборка 203 пациентов с ИМ не была однородной по приему P2Y₁₂-ингибиторов тромбоцитов: 146 (72%) пациентов принимали клопидогрел и 57 (28%) лиц — тикагрелор на

Таблица 2

Ассоциации генотипов CYP2C19 с клиническими показателями у пациентов с ИМ на этапе госпитального лечения

Генотипы	Показатели	χ^2 , г	p
CYP2C19*2 (*1/*2 + *2/*2)	Курение	$\chi^2=6,9$	0,009
CYP2C19*2 (*1/*2 + *2/*2)	Объем ПЖ	$r=-0,2$	0,025
CYP2C19*2 (*1/*2 + *2/*2)	СКФ	$r=0,2$	0,035
CYP2C19*3 (*3/*3)	Нормальная СКФ	$\chi^2=4,8$	0,028
CYP2C19*3 (*3/*3)	НТГ	$\chi^2=18,7$	<0,001
CYP2C19*17 (*17/*17)	ЗССЛКА	$r=0,2$	0,030
CYP2C19*17 (*17/*17)	ЗСКА или ЗССЛКА	$\chi^2=6,1$	0,016
CYP2C19*17 (*17/*17)	Курение	$\chi^2=5,0$	0,025
CYP2C19*17 (*17/*17)	Тропонин Т	$r=-0,2$	0,042
CYP2C19*17 (*17/*17)	АСТ	$r=-0,2$	0,003
CYP2C19*17 (*17/*17)	ТЗС ЛЖ	$r=0,2$	0,008
CYP2C19*17 (*1/*17 + *17/*17)	ЗССЛКА	$\chi^2=5,3$	0,020
CYP2C19*17 (*1/*17 + *17/*17)	ИМ в анамнезе	$\chi^2=6,8$	0,009
CYP2C19*17 (*1/*17 + *17/*17)	Тип личности D	$\chi^2=3,7$	0,053
CYP2C19*17 (*1/*17 + *17/*17)	ОХС	$r=-0,2$	0,026
CYP2C19*17 (*1/*17 + *17/*17)	СД	$\chi^2=0,7$	0,396
CYP2C19*17 (*1/*17 + *17/*17)	Низкая ФВ ЛЖ	$\chi^2=0,8$	0,380

Сокращения: АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЗСКА — значимый стеноз любой коронарной артерии, не связанной с инфарктом миокарда, ЗССЛКА — значимый стеноз ствола левой коронарной артерии, ИМ — инфаркт миокарда, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОХС — общий холестерин крови, ПЖ — правый желудочек, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЗС ЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

протяжении 12 мес. после ИМ. Поэтому все установленные в процессе логистического регрессионного анализа предикторы ишемических событий представляются независимыми от антитромбоцитарной терапии.

В целом за период наблюдения пациентов на протяжении 7 лет после ИМ (2015–2022 гг.) были зарегистрированы следующие крупные ишемические события: сердечно-сосудистая смерть — 19 (9%) случаев, повторный ИМ — 5 (3%), тромбоз стента/шунта — 5 (3%), реваскуляризация миокарда (ЧКВ или коронарное шунтирование) — 42 (21%).

Посредством многофакторного анализа (табл. 3) нами установлено достоверное влияние генотипа CYP2C19*2 (*1/*2 и *2/*2) на комбинированную конечную точку (смерть, повторный ИМ, тромбоз стента/шунта, реваскуляризация миокарда) у больных ИМ на протяжении 7-летнего наблюдения ($p=0,035$).

Также методом бинарной логистической регрессии (табл. 4) нами определено значимое влияние генотипов CYP2C19*17 (*1/*17 и *17/*17) на проведение реваскуляризации миокарда у пациентов в отдаленном постинфарктном периоде ($p=0,016$).

Обсуждение

Установленные нами достоверные связи генотипов CYP2C19*17 с коронарным атеросклерозом не

Таблица 3

Анализ влияния клинических факторов и генотипов CYP2C19*2 на комбинированную конечную точку у больных ИМ с использованием бинарной логистической регрессии

Факторы	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)	p
CYP2C19*2 (*1/*2, *2/*2)	12,0	1,2-120,4	0,035
Курение	1,2	0,3-4,6	0,791
Пол	3,9	0,6-26,3	0,161
Возраст	1,0	0,9-1,1	0,520
МФА	3,9	1,2-12,7	0,026
ФВ ЛЖ	1,1	1,0-1,2	0,165

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, МФА — мультифокальный атеросклероз, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, Exp (B) — коэффициент регрессии.

Таблица 4

Анализ влияния клинических факторов и генотипов CYP2C19*17 на реваскуляризацию миокарда у лиц в постинфарктном периоде с применением бинарной логистической регрессии

Факторы	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)	p
CYP2C19*17 (*1/*17 + *17/*17)	3,1	1,2-7,7	0,016
Курение	1,6	0,6-4,6	0,354
Пол	1,4	0,4-4,5	0,634
Возраст	1,0	0,9-1,1	0,862

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, Exp (B) — коэффициент регрессии.

корреспондируют с данными когорт больных ИМ, проживающих в Сибирском федеральном округе (СФО) (Новосибирск, Кемерово, Иркутск), у которых генотипы CYP2C19*17 (*1/*17, *17/*17) были отчетливо сопряжены с наличием низкой фракции выброса левого желудочка ($\chi^2=4,2$; $p=0,04$) и сахарным диабетом ($\chi^2=5,5$; $p=0,02$) [1]. У пациентов из г. Сургута аллельный вариант CYP2C19*17 (*17/*17) был достоверно связан с толщиной задней стенки левого желудочка ($p=0,008$), а генотипы CYP2C19*2 (*1/*2 + *2/*2) — с объемом правого желудочка ($p=0,025$) по данным эхокардиографии, при этом генотип CYP2C19*3 (*3/*3) был тесно связан с нарушением толерантности к глюкозе ($\chi^2=18,7$; $p<0,001$). В работе испанских исследователей Martinez-Quintana E, et al. [4] установлено, что у пациентов с ИМ с генотипами CYP2C19*2 и *3 (*2/*2, *2/*3, *3/*3) чаще развивался сахарный диабет, требующий введения инсулина.

Курупановой А. С. и Ларевой Н. В. [5] у жителей Забайкалья (Чита), перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, определены ассоциации CYP2C19*2 (*1/*2) с достижением целевого артериального давления, с перенесенным ИМ в анамнезе, ранее проводимым ЧКВ у женщин, а также с госпитальными тромбозами стента у мужчин. Тромбозы стентов на госпитальном этапе у сургутских пациентов нами не были

зарегистрированы, при этом ранее перенесенный ИМ в анамнезе был ассоциирован с другими генотипами — CYP2C19*17 (*1/*17 + *17/*17), $p=0,009$.

В целом ассоциации различных генотипов CYP2C19*2 с крупными сердечно-сосудистыми событиями широко представлены в международных когортах пациентов с ИМ [6-8]. Так, Teixeira R, et al. [6] продемонстрировали более высокую 6-мес. выживаемость пациентов без событий у пациентов с ИМ с генотипом CYP2C19*2 (*1/*1) с нормальной метаболизирующей функцией, чем у лиц с генотипами CYP2C19*2 (*1/*2 и *2/*2) и сниженной метаболизирующей функцией (94,0% vs 75,0%, $p=0,010$). При этом анализ регрессии Кокса показал, что генотипы CYP2C19*2 (*1/*2 и *2/*2) увеличивают риск наступления комбинированной конечной точки исследования (нефатальный ИМ, смерть) в 4,7 раза, 95% ДИ: 1,3-16,8, $p=0,019$. Напротив, Yi C, et al. [7] установили достоверно большее суммарное количество исходов (сердечная недостаточность, жизнеопасные нарушения ритма, тромбозы стентов, реваскуляризация миокарда, кровотечения, смерть) у генотипов CYP2C19*2 (*1/*1) в сравнении с аллельными вариантами CYP2C19*2 (*1/*2, *2/*2, *2/*3 и *3/*3) — 25% vs 19% случаев, соответственно ($p=0,003$). В метаанализе 9 клинических исследований Mega L, et al. [8] продемонстрировали более высокий риск наступления комбинированной конечной точки исследования (кардиоваскулярная смерть, ИМ, инсульт) на протяжении 365-445 дней после ЧКВ у пациентов, получавших клопидогрел, с аллельными вариантами CYP2C19*2 (*1/*2 и *2/*2) в сравнении с лицами с нормальным генотипом CYP2C19*2 (*1/*1), отношение рисков (ОР) составило 1,8, 95% ДИ: 1,2-2,5, $p=0,02$; риск тромбоза стента у лиц с «неблагоприятными» генотипами CYP2C19*2 на протяжении указанного периода наблюдения был также выше, чем у пациентов с нормальным генотипом CYP2C19*2, ОР = 4,0, 95% ДИ: 1,8-9,0, $p=0,01$. В настоящей работе мы также методом бинарной логистической регрессии определили увеличение риска наступления комбинированной

конечной точки исследования (сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ, тромбоз стента/шунта, реваскуляризация миокарда) в 12 раз (Exp (B) = 12,0, 95% ДИ: 1,2-120,4, $p=0,035$) у лиц с ИМ, имеющих генотипы CYP2C19*2 (*1/*2 и *2/*2) (табл. 3).

Представляет дополнительный научный интерес установленный нами риск в 3,1 раза (Exp (B) = 3,1, 95% ДИ: 1,2-7,7, $p=0,016$) проведения реваскуляризации миокарда у сургутских пациентов в постинфарктном периоде при наличии генотипов CYP2C19*17 (*1/*17 и *17/*17) с ультрабыстрой метаболизирующей функцией (табл. 4), а также их отчетливая связь с выраженными стенозами коронарных артерий, что указывает на возможные атерогенные свойства этих генотипов CYP2C19*17 и требует дальнейшего изучения на более крупных популяциях пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Заключение

Генотипы CYP2C19*2 (*1/*2 и *2/*2) у пациентов, проживающих в ХМАО — Югре, отчетливо ассоциированы с наступлением крупных ишемических событий на протяжении 7-летнего наблюдения после перенесенного ИМ.

Генотипы CYP2C19*17 (*1/*17 и *17/*17) демонстрируют достоверную связь с наличием выраженного коронарного атеросклероза и проведением реваскуляризации миокарда в отдаленном постинфарктном периоде.

Представленные результаты исследования являются основанием для оценки эффективности эскалации антитромбоцитарной терапии тикагрелором или прасугрелом, которые не зависят от метаболизации белком CYP2C19 у данной категории пациентов, с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений на отдаленных постинфарктных этапах.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Nikolaev KY, Urvantseva IA, Batueva KYu, et al. Regional aspects of associations of the CYP2C19 gene polymorphism with coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2018;(10):28-32. (In Russ.) Николаев К. Ю., Урванцева И. А., Батуева К. Ю. и др. Региональные аспекты ассоциаций полиморфизма гена CYP2C19 с коронарным атеросклерозом при остром коронарном синдроме. Российский кардиологический журнал. 2018;(10):28-32. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-28-32.
- Zelenskaya EM, Lifshits GI, Nikolaev KY et al. The Frequency of the Minor Polymorphisms in the CYP2C19, VEGFR-2 Genes, and Clinical Outcomes in Russian and Buryat Patients with Acute Coronary Syndrome. Genetic Testing and Molecular Biomarkers. 2020;24(6):338-42. doi:10.1089/gtmb.2019.0216.
- Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, et al. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y₁₂ Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Interventions. 2019;12(16):1521-37. doi:10.1016/j.jcin.2019.03.034.
- Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F, Medina-Gil JM, et al. CYP2C19 activity and cardiovascular risk factors in patients with an acute coronary syndrome. Medicina Clínica (Barc). 2017;149(6):235-9. doi:10.1016/j.medcli.2017.02.035.
- Kurupanova AS, Lareva NV. CYP2C19*2 gene polymorphism and association with risk factors, historical data, clinical events and outcomes in men and women with ST-elevation acute coronary syndrome. Eurasian Cardiology Journal. 2019;(2S):212-3. (In Russ.) Курупанова А. С., Ларева Н. В. Полиморфизм гена CYP2C19*2 и ассоциация с факторами риска, анамнестическими данными, клиническими событиями и исходами у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Евразийский Кардиологический Журнал. 2019;(2S):212-3.
- Teixeira R, Monteiro P, Marques G, et al. CYP2C19*2 and prognosis after an acute coronary syndrome: Insights from a Portuguese center. Portuguese Journal of Cardiology. 2012;31(4):265-73. doi:10.1016/j.repc.2012.02.001.
- Yi S, Pan Y, Zhang Y, et al. Association of different CYP2C19 genotypes with clopidogrel efficacy and adverse cardiovascular events during hospitalization in patients with ACS. Acta Medica Mediterranea. 2020;36:89-93. doi:10.19193/0393-6384_2020_1_12.
- Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. Journal of American Medical Association. 2010;304(16):1821-30. doi:10.1001/jama.2010.1543.