Ф НАО МУК 7-2-03/1

НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО

«МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ КАРАГАНДЫ»

**АННОТАЦИЯ**

диссертационной работы на соискание степени доктора философии (PhD)

по специальности: 8D10100 «Медицина»

**Тема: Молекулярно-генетическое прогнозирование риска развития новых сердечно-сосудистых событий после стентирования коронарных артерий**

**Исполнитель:** Калимбетова Акерке Бауржановна

**Научный руководитель:** Тайжанова Дана Жумагалиевна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, руководитель образовательной программы по кардиологии НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Казахстан

**Научный консультант:** Акильжанова Айнур Рахметуловна, д.м.н., PhD., профессор, руководитель Лаборатории геномной и персонализированной медицины, ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев Университет, Астана, Казахстан

**Зарубежный научный консультант:** Grigoris T Gerotziafas, профессор гематологии-гемостаза Отдела функциональных и генетических исследований сосудистого риска, Университет Сорбонна, Париж, Франция

**Караганда, 2023 г.**

**Актуальность темы исследования:**

Проблема лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) остается одной из наиболее актуальных и приоритетных задач мирового и отечественного здравоохранения. Несмотря на достигнутые за последнее десятилетие значимые успехи в профилактике и лечении ИБС, она по-прежнему занимает ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения развитых индустриальных стран.

Вопреки прогрессу и широкому использованию чрескожного коронарного вмешательства, развитие новых сердечно-сосудистых событий являются решающими факторами, которые лимитируют его долгосрочную эффективность.

На сегодняшний день существует ряд диагностических концепций, направленных на изучение факторов, влияющих на развитие новых сердечно-сосудистых событий после реваскуляризации коронарных артерий. Развитие данных событий зависит от процедуры интракоронарного вмешательства, возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний, степени и обширности поражения, длины поражения, диаметра просвета сосуда после имплантации и других факторов.

Одним из представляющих интерес направлении в последнее время, является изучение роли полиморфизмов генов в развитии фатальных сердечно-сосудистых событий.

В связи тем, что имеются научные дискуссии о значимости полиморфизма генов в риске развития сердечно-сосудистых осложнений после интервенционных вмешательств по научным базам данных, вызывает интерес оценка молекулярных и генетических предикторов развития cердечно-сосудистых событий.

**Цель исследования:** оценить взаимосвязь клинических и полиморфных генетических маркеров с риском развития новых сердечно-сосудистых событий при ИБС в раннем и отдаленном периодах после установки стента.

**Задачи исследования:**

1. Оценить значимость клинико-лабораторных показателей в риске развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС после чрескожного коронарного вмешательства.
2. Определить ассоциацию полиморфных генетических маркеров с риском развития сердечно-сосудистых событий после чрескожного коронарного вмешательства в этнической группе казахов в зависимости от патогенетических факторов развития заболевания.
3. Оценить прогностическую значимость полиморфизма генов в риске развития осложнений и исходов после чрескожного коронарного вмешательства.
4. Разработать предикторы развития сердечно-сосудистых событий в раннем и отдаленном периодах после чрескожного коронарного вмешательства.

**Научная новизна:**

--Выявлены новые клинические маркеры, ассоциированные с риском развития новых сердечно-сосудистых событий в раннем периоде после установки стента в этнической группе казахов.

- Впервые определена ассоциация генетических вариантов полиморфизма с кардиоваскулярными рисками у пациентов с принадлежностью к этнической группе казахов: rs1234313-TNFSF4; rs3184504 - SH2B3; rs2340690 - HSPE1; rs6725887 - ICA1L; rs1799963 - CKAP5; rs1799983 -CKAP5; rs688034 -SEZ6L; rs268 - LPL; rs2229616 - MC4R; rs2943634; rs599839 - PSRC1; rs2774279 - USF1; rs1800783 - NOS3; rs1051730 - NOS3; rs10116277 - CDKN2B-AS1; rs2383207 - CDKN2B-AS1; rs2713604 - DNAJB8-AS1; rs9536314 - KL..

- Впервые определен генетический полиморфизм в риске развития сердечно-сосудистых событий после эндоваскулярного вмешательства у пациентов с ИБС в отдаленном периоде..

-Установлены новые ассоциации клинико-генетических предикторов, повышающих риск новых кардиоваскулярных событий после чрескожного коронарного вмешательства.

**Практическая значимость:** Оценены предикторы для прогнозированияриска развития новых сердечно-сосудистых событий в раннем и отдаленном периодах после установки стента.

**Связь диссертации с другими научно-исследовательскими работами**

Диссертационная работа выполнена на кафедре внутренних болезней и в Лаборатории коллективного пользования НАО «МУК».

Реализация диссертационной работы осуществлялась в рамках программно-целевого финансирования МОН РК на 2018-2020гг. по теме: «Персонифицированный подход в решении ряда значимых заболеваний», по задаче 3: «Поиск и оценка основных генетических маркеров устойчивости к антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца среди представителей основной этнической группы Казахстана». Регистрационный номер №0118РКО1034.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Риск новых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в раннем периоде после чрескожного коронарного вмешательства повышается при наличии факторов риска в виде избыточной массы тела, ожирения 1 и 2 степени, высокого уровня липопротеидов низкой плотности, а также пожилого возраста пациента: соответственно в 3,9- 12,6- 8,0-1,6- 1,07 раза. Кардиальный риск значительно возрастает при наличии нарушения ритма и хронической сердечной недостаточности: соответственно в 9,0 и 25,0 раза.

По материалам диссертации получены 2 свидетельства о регистрации прав на объект авторского права:

- KZ №13260. Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом от 17 ноября 2020г. «Анкета оценки риска осложнении на фоне двойной антиагрегантной терапии у кардиологических пациентов», авторы Бодаубай Р., Тайжанова Д.Ж. Вистерничан О.А., Калимбетова А.Б.

- KZ №13249. Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом от 16 ноября 2020г. «Анкета оценки факторов риска при фибрилляции предсердия», авторы Тайжанова Д.Ж. Базарова Н.К., Бодаубай Р., Калимбетова А.Б.

**2.**Идентификация интергенного полиморфизма гена rs2943634 после чрескожного коронарного вмешательства прогнозирует высокий риск развития кардиоваскулярных событий в отдаленном периоде (OR- 4,0 раза, р=0,006).

**3**. Идентификацияполиморфизма гена биомаркеров воспаления (Rs 1234313 гена TNFSF4)**,**  гена иммунного ответа (Rs 3184504 гена SH2D3), гена биомаркеров липидного обмена (Rs 2943634), гена биомаркеров сосудистого эндотелия (Rs 2713604, DNAJB8-AS1) повышают риск развития новых кардиоваскулярных событий.

**4.**К генетическим полиморфизмам, увеличивающим кардиоваскулярные риски у пациентов с этнической принадлежностью казахам относятся:

-генотипы генов биомаркеров воспаления и иммунного ответа: rs1234313 TNFSF4, р=0,000; rs3184504 - SH2B3, р=0,000; rs2340690 - HSPE1, р=0,002; rs6725887 - ICA1L, р=0,002.

-генотипы генов биомаркеров системы гемостаза: rs1799963 - CKAP5, р=0,000; rs1799983 -CKAP5, р=0,008; rs688034 -SEZ6L, р=0,045.

-генотипы генов биомаркеров липидного обмена: rs268 - LPL, р=0,022; rs2229616 - MC4R, р=0,000; rs2943634, р=0,030; rs599839 - PSRC1, р=0,030; rs2774279 - USF1, р=0,006.

-генотипы генов биомаркеров эндотелия: rs1800783 - NOS3, р=0,000; rs1051730 - NOS3, р=0,001; rs10116277 - CDKN2B-AS1, р=0,001; rs2383207 - CDKN2B-AS1, р=0,004; rs2713604 - DNAJB8-AS1 , р=0,000; rs9536314 - KL, р=0,000.

**5.** К предикторам развития новых сердечно-сосудистых событий в раннем и отдаленном периодах после эндоваскулярных вмешательств относятся совокупность клинико-генетических факторов: пожилой возраст пациента, избыточная масса тела, ожирение 1-2 степени, повышение липопротеидов низкой плотности, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность в ассоциации с полиморфными генетическими маркерами.

По материалам диссертации полученo свидетельствo о регистрации прав на объект авторского права:

- KZ №31084. Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом. 14 декабря 2022г. «Алгоритм прогнозирования развития новых сердечно- сосудистых событий после ЧКВ. Тері арқылы коронарлық араласудан кейін жаңа жүрек-қан тамырлары оқиғаларының дамуын болжау алгоритмі», авторы Тайжанова Д.Ж., Калимбетова А.Б.

**Внедрение в практику**

Результаты исследования внедрены в кардиологическую практику для прогнозирования осложнений после проведения чрескожного коронарного вмешательства в раннем и отдаленном периодах. В учебный процесс кафедры внутренних болезней НАО «МУК» по образовательной программе: 7R01108 "Кардиология взрослая, детская" для резидентов внедрена информация по предикторам прогнозирования сердечно-сосудистых событий после ЧКВ в рамках практических занятий и семинаров.

**Апробация работы**

Основные положения диссертации представлены:

- The International Conference of the European Society of Cardiology «Heart & Stroke», 24.01.-25.01.2020г., Барселона, Испания в виде постерного доклада;

- Российском национальном конгрессе кардиологов, 29.09. -01.10. 2020г., Казань, Россия;

- Российском национальном конгрессе кардиологов, 21.10. -23.10. 2021г., Санкт**-**Петербург, Россия;

- Онлайн конференции “Gene polymorphism and oncogenesis”, 25.05. 2022 г., которая проводилась совместно НАО «МУК» и «Life Science Leadership School» в рамках серии семинаров «Permanent International Conference On Health Innovative Solutions», 2021-2022гг., Караганда, Казахстан в виде устных докладов;

- I Межвузовской конференции «Актуальные вопросы соматических заболеваний», 09.06.-10.06.2022г., Москва, Россия.

- На расширенном заседании кафедры внутренних болезней (протокол №10/A от 29.06.2022 года) НАО «МУК».

**Публикации**

Опубликовано 19 научных работ, включая 7 статей, 12 тезисов. Из них 3 работы в изданиях рейтингового агентства Scopus, 3 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК Республики Казахстан. Результаты исследования по клиническим данным доложены в работе 5 конференции в виде 4 постерных докладов и 2 устных докладов. Получены 3 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом (KZ №13260, KZ №13249, KZ №31084).

**Материалы и методы исследования:**

**Дизайн исследования: Когортное проспективное исследование**

Оценка клинических факторов и определение полиморфизма генов

Оценка развития новых сердечно-сосудистых событий в течение года

Рецидив ИМ, рестеноз коронарных артерий, ранняя постинфарктная стенокардия

Жизнеугрожающие нарушение ритма

Общая смертность

ОСН и декомпенсация ХСН

Оценка характера взаимосвязи полиморфизмов генов кардиологической панели с сердечно-сосудистыми событиями

Контрольная группа (n=91)

Основная группа (пациенты с ОКС, n=163)

ОНМК или ТИА

Научное исследование одобрено этическим комитетом НАО «Медицинский университет Караганды» (протокол № 32 от 23.12.2019г.). Данное исследование является клинико-молекулярно-генетическим исследованием, дизайн исследования: когортное проспективное исследование.

Обследования проводились при добровольном согласии исследуемых пациентов. Клинические обследования проводились в кардиологических, в том числе отделении интервенционной кардиологии при Многопрофильной больнице №1 и Многопрофильной больнице №2 г.Караганды. Молекулярно-генетическая часть исследования проведено в Лаборатории коллективного пользования НАО «Медицинский университет Караганды».

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ SPSS. Характер распределения на нормальность количественных данных оценивался по критерию Колмогорова-Смирнова, количество наблюдений составило более 50 определении: основная группа – 163 пациентов, контрольная группа -91 пациентов.

Тип распределения генетических данных определялся в обеих группах. При нормальном распределении количественных данных для описания использовались средние значения (M) и стандартное отклонение (SD). При ненормальном распределении количественные данные описывались на основании медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q25, Q75).

Для описания качественных данных рассчитывалась доля лиц с интересующим признаком и 95% доверительным интервалом доли, рассчитанной по методу χ2 Пирсона.

U-критерий Манна-Уитни использовался для сравнения двух независимых выборок по количественному признаку. Логистический регрессионный анализ проводился для определения прогностической значимости неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Статистический анализ данных генотипирования проводился в программе SNPStat.

Для каждого полиморфизма, включённого в панель генотипирования были определены мажорные и минорные аллели, показатель частоты минорного аллеля (MAF –minor allele frequency), относительные величины для аллелей и генотипов, а также показатель значения p при расчете закона Харди-Вайнберга (HWE - Hardy–Weinberg equilibrium).

Оценка ассоциации генетических полиморфизмов с заболеванием/состоянием, клиническими факторами проводилась в соответствии с дизайном случай-контроль на основе обобщенной линейной модели (GLM - generalized linear model), предполагая основные модели наследования (рецессивная, доминантная и лог-адиттивная).

**Выводы**

1. Риск возникновения новых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ЧКВ возрастает у пациентов пожилого возраста (ОR=1,07; 95% ДИ (1,03: 1,12)), а также при исходной избыточной массе тела (ОR=3,9; 95% ДИ (1,2:12,4)), ожирении 1 (ОR=12,6; - 95% ДИ (2,04:77,8) и 2 степеней (ОR =7,9; – 95 % ДИ (1,2-54,9)). При нарушении ритма сердца риск увеличивается (OR=8,9; 95% ДИ (1,17:69,0) и значительно повышается при развитии хронической сердечной недостаточности (соответственно: ОR =25; 95% ДИ (2,8:214,0)). Из лабораторных маркеров наиболее значимым предиктором риска развития кардиоваскулярных осложнении явилось повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ОR=1,3; 95% ДИ (1,001:1,8)).

2.  Кардиоваскулярные события увеличиваются после интервенционных вмешательств на коронарных артериях у носителей мутантных аллелей полиморфизма генов: Rs 1234313 -TNFSF4; OR= 4,5 (р <0.0001); Rs 3184504 - SH2D3. Т/T; OR= 2,5 (р <0.0001); Rs 2943634; OR= 2,5 (р=0.013); Rs 2713604 - DNAJB8-AS1; OR = 4 (р<0.0001).

**3.** К таргетным панелям генетических маркеров**,**  ассоциированных с риском развития кардиоваскулярных событий после чрескожного коронарного вмешательства в этнической группе казахов относятся:

- генотипы генов биомаркеров воспаления и иммунного ответа: rs1234313 (TNFSF4, р=0,000), rs3184504 (SH2B3, р=0,000), rs2340690 (HSPE1,р=0,002), rs6725887 (ICA1L, р=0,002);

- генотипы генов биомаркеров системы гемостаза: rs1799963 (CKAP5, р=0,000), rs1799983 (CKAP5, р=0,008), rs688034 (SEZ6L, р=0,045);

-генотипы генов биомаркеров липидного обмена: rs268 (LPL, р=0,022), rs2229616 (MC4R, р=0,000), rs2943634 (р=0,030), rs599839 (PSRC1, р=0,030), rs2774279 (USF1, р=0,006);

-генотипы генов биомаркеров эндотелия сосудов: rs1800783 (NOS3,р=0,000), rs1051730 (NOS3, р=0,001), rs10116277 (CDKN2B-AS1, р=0,001), rs2383207 (CDKN2B-AS1, р=0,004), rs2713604 (DNAJB8-AS1, р=0,000), rs9536314 (KL, р=0,000).

4.Прогнозирование высокого риска развития кардиоваскулярных событий в отдаленном периоде после чрескожного коронарного вмешательства связано с идентификацией: интергенного полиморфизма гена rs2943634 (OR- 4,0 раза, р=0,006).

5. Предикторами развития новых сердечно-сосудистых событий в раннем периоде после чрескожного коронарного вмешательства определены: пожилой возраст, избыточная масса тела, ожирение 1-2 степени, повышение липопротеидов низкой плотности, а также наличие нарушения ритма сердца и хронической сердечной недостаточности. В отдаленном периоде после чрескожного коронарного вмешательства прогностическим критерием развития кардиоваскулярных осложнении определен гетерозиготный генотип АС интергенного варианта rs2943634 (OR=4,0; 95 % ДИ (1,502:10,692), р=0,006)), относящийся к биомаркерам нарушения липидного обмена.

**Практические рекомендации:**

1. Определение у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства клинико-лабораторных маркеров в виде пожилого возраста, избыточной массы тела, ожирения 1-2 степени, повышения уровня липопротеидов низкой плотности, нарушения ритма сердца, хронической сердечной недостаточности позволяют прогнозировать риск развития новых сердечно-сосудистых событий, что определяют показания к проведению генетического тестирования для выявления полиморфизма генов, ответственных за риск развития кардиальных осложнении.

2. Отдаленный период после чрескожного коронарного вмешательства определяет показания к генетическому тестированию для идентификации полиморфизма гена rs2943634, ассоциированного с поздними кардиальными осложнениями.

Разработан алгоритм прогнозирования риска развития новых сердечно-сосудистых событий после чрескожного коронарного вмешательства (Свидетельство на объекты, охранямые авторским правом №31084 от 14.12.2022г.).

**Алгоритм прогнозирования риска развития новых сердечно-сосудистых событий после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ)**

Новые кардиоваскулярные события

Модификация образа жизни (коррекция факторов риска)

Высокий риск ранних сердечно-сосудистых событий

Полиморфизм гена

rs2943634

Высокий риск поздних сердечно-сосудистых осложнений

Мониторинг приверженности пациента к модификации образа жизни и лечению

Генетический скрининг родственников первой линии родства

Генетическое тестирование полиморфизма rs2943634

Факторы риска сердечно-сосудистых событий:

Пожилой возраст

Избыточная масса тела

Ожирение 1-2 степеней

Повышение уровня липопротеидов низкой плотности

Нарушение ритма сердца

Хроническая сердечная недостаточность

Пациент с острым коронарным синдромом послеЧКВ

есть

нет

Полиморфизм гена

rs2943634