

КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
РГП на ПХВ «НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЦЕНТР
ТРАНСФУЗИОЛОГИИ»

С.А. Абдрахманова, Т.М. Салиев, И.Р. Фахрадиев, Д.М. Имашпаев,
З.С. Качиева, К.Х. Жангазиева

**ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ РИСКА
ИНФАРКТА МИОКАРДА У ЛИЦ КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ
И РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОГЕНОМИКИ**

(Методические рекомендации)

Подписано в печать 24.11.2023г.
Бумага ксероксная. Печать RISO.
Формат издания 148x210.

Тираж 30 экз.

Отпечатано в ООО «Болашаққа сенім»
010000, г. Астана, ул. И. Кутпанова, 5. тел: 8 (7172) 38 22 25

Астана
2023

КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
РГП на ПХВ «НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЦЕНТР
ТРАНСФУЗИОЛОГИИ»

**С.А. Абдрахманова, Т.М. Салиев, И.Р. Фахрадиев, Д.М. Имашпаев,
З.С. Качиева, К.Х. Жангазиева**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ РИСКА
ИНФАРКТА МИОКАРДА У ЛИЦ КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ
И РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОГЕНОМИКИ**

(Методические рекомендации)

Астана
2023

УДК: 616.1
ББК: 54.101
Х20

С.А. Абдрахманова, Т.М. Салиев, И.Р. Фахрадиев, Д.М. Имашпаев, З.С. Качиева, К.Х. Жангазиева. Характеристика факторов риска инфаркта миокарда у лиц казахской популяции и результаты фармакогеномики: Методические рекомендации/НПЦГ, - Астана, 2023. - 43 с.

ISBN: 978-601-305-541-1

Авторы:

- Абдрахманова С.А. - Председатель Правления РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» МЗ РК, кандидат медицинских наук
- Салиев Т.М. - Директор Научно-исследовательского института фундаментальной и прикладной медицины им. Б. Атчабарова НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», доктор PhD
- Имашпаев Д.М. - Первый заместитель Председателя Правления РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» МЗ РК, доктор PhD, доцент
- Фахрадиев И.Р. - НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», заведующий лабораторией экспериментальной медицины НИИ фундаментальной и прикладной медицины им. Б.Атчабарова, доктор PhD
- Качиева З.С. - НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», заведующая Научной лабораторией «Центр коллективного пользования», магистр
- Жангазиева К.Х. - Начальник отдела менеджмента научных исследований РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» МЗ РК, магистр здравоохранения

Рецензенты:

- Тургамбаева А.К. - Заведующая кафедрой общественного здравоохранения и менеджмента НАО «Медицинский университет Астана», кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор
- Скорикова С.В. - Врач-трансфузиолог РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» МЗ РК, кандидат медицинских наук

В методической рекомендации изложены материалы, результаты международных исследований ведущих факторов риска в возникновении инфаркта миокарда. Дана оценка факторов риска инфаркта миокарда у лиц казахской популяции. Описаны результаты исследования фармакогеномики пациентов с инфарктом миокарда казахской популяции.

Настоящие методические рекомендации предназначены для врачей кардиологов, клинических фармакологов, медицинским генетикам, кардиохирургам, организаторам здравоохранения.

Утверждено и разрешено к изданию типографическим способом РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени С.З.Каирбековой» МЗРК (Заключение научно-медицинской экспертизы № 403 от 13 ноября 2023 года).

© Абдрахманова С.А., Салиев Т.М., Имашпаев Д.М., Фахрадиев И.Р.,
Качиева З.С., Жангазиева К.Х. 2023.

Содержание

Перечень сокращений	4
Понятия, используемые в методических рекомендациях	6
Введение.....	7
1. Основная часть	10
1.1 Характеристика факторов риска возникновения инфаркта миокарда (международный опыт)	10
1.2 Изучение генетической предрасположенности к инфаркту миокарда (международный опыт).....	11
1.3 Зарубежный опыт применения фармакогенетических тестов в клинической практике.....	14
2. Материально-техническое обеспечение.....	19
2.1 Методы	19
2.2 Кадровый потенциал	20
3. Оценка факторов риска инфаркта миокарда у лиц казахской популяции.....	20
3.1 Электрокардиографические показатели и кардиохирургические интервенции.....	22
3.2 Факторы риска повторного инфаркта миокарда в казахской популяции.....	27
4. Результаты исследования фармакогеномики пациентов с инфарктом миокарда казахской популяции.....	27
Заключение	32
Список использованной литературы.....	33
Список рекомендуемой литературы	38
Приложение 1 - Чек-лист для заполнения базы данных пациентов с инфарктом миокарда.....	39

Перечень сокращений

ИМ	- Инфаркт миокарда
ССЗ	- Сердечно-сосудистые заболевания
ИБС	- Ишемическая болезнь сердца
АГ	- Артериальная гипертония
ОИМ	- Острый инфаркт миокарда
ССС	- Сердечно-сосудистая система
БСК	- Болезни системы кровообращения
GWAS	- Genome -Wide Association Studies – Полногеномное ассоциативное исследование
SNP	- Single Nucleotide Polymorphisms - Однонуклеотидный полиморфизм
FDA	- Food and Drug Administration - Управление по санитарному надзору за качеством продуктов и лекарственных средств (США)
CPIC	- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium - Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики
США	- Соединенные Штаты Америки
НЛР	- Нежелательные лекарственные реакции
ЛС	- Лекарственные средства
CLIA	- Clinical Laboratory Improvement Amendments - Резолюция к улучшению клинической лаборатории
EMA	- European Medicines Agency - Европейское агентство лекарственных средств
ЕОК	- Европейское общество кардиологов
ЭКГ	- Электрокардиография
ЧСС	- Частота сердечных сокращений
АД	- Артериальное давление
ЭХОКГ	- Эхокардиография
ИМТ	- Индекс массы тела
ПМЖВ	- Передняя межжелудочковая ветвь
ПКА	- Правая коронарная артерия
АКШ	- Аортокоронарное шунтирование
КГА	- Коронароангиография

КДО	- Конечный диастолический объем
КСО	- Конечный систолический объем
ТЗСЛЖ	- Толщина задней стенки левого желудочка
НbA1C	- Гликозированный гемоглобин
СКФ	- Скорость клубочковой фильтрации
АЛТ	- Аланинаминотрансфераза
АСТ	- Аспартатаминотрансфераза
ХСЛПНП	- Холестерин липопротеины низкой плотности
ХСЛПВП	- Холестерин липопротеины высокой плотности
ТГ	- Триглицериды
ОА	- Огибающая артерия
ГГТТ	- Гаммаглутамилтрансфераза
ЛПВП	- Липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	- Липопротеиды низкой плотности
нКСШ –	- Нескорректированное соотношение шансов
сКСШ	- Скорректированное соотношение шансов
ДИ	- Доверительный интервал

Понятия, используемые в методических рекомендациях

- INTERHEART - Международное многоцентровое исследование
- PharmaGKB - The Pharmacogenomics Knowledgebase - Общедоступная онлайн - база знаний, отвечающая за сбор, обработку, интеграцию и распространение знаний о слиянии генетических вариаций человека на реакцию на лекарственные препараты)

Введение

Инфаркт миокарда (далее - ИМ) является основной причиной смертности трудоспособного населения в индустриально развитых странах, и летальность и смертность от этой патологии остаются недопустимо высокими, также госпитальное лечение пациентов связана с большими затратами.

По данным исследования Глобального бремени болезней отмечено, ишемической болезнью сердца, в том числе ИМ, страдают 197 миллионов человек, что составляет 2,57% населения во всем мире [1].

Согласно Всемирной организации здравоохранения ежегодные показатели смертности людей от сердечно – сосудистых заболеваний (далее – ССЗ) могут иметь тенденцию к повышению от 17 млн.человек до 22 млн. к 2030 году [2].

Распространенность ИМ, факторы, влияющие на его возникновение и прогноз, остаются объектами изучения со времен Фремингемского исследования сердца. Результаты крупного международного эпидемиологического исследования INTERHEART [3], проводившегося в 52 странах мира, демонстрируют, что двумя наиболее важными факторами риска ИМ во всех регионах мира являются неравномерное отношение белков аполипопротеин В/аполипопротеин А-1 и курение. Другими факторы, определяющие риск ИМ, диабет, гипертония, абдоминальное ожирение, психосоциальные параметры, такие как стресс и депрессия, физическая активность, диета и потребление алкоголя, вместе взятые ответственны за возникновение более, чем 90% случаев острого ИМ в разных регионах мира и среди различных этнических групп у обоих полов.

По оценкам исследования INTERHEART, около одной трети всех ИМ могут быть ассоциированы с курением [4]. Прекращение курения является доказанной эффективной мерой вторичной профилактики и улучшает прогноз после сердечного события.

Результаты некоторых исследований демонстрируют связь избыточной массы тела и ожирения с ИМ. Strazzullo P и др. [5] подтверждают данную ассоциацию с повышенным риском ИБС. Мета-анализ, проведенный Jun Zhu и др. [6], показал, что избыточный вес и ожирение увеличивают частоту острого ИМ, и для его предотвращения необходимо контролировать вес. Однако, другие исследования привели к противоположным выводам. Mehta L и др. [7] сообщили, что риск смертности ИМ ниже у пациентов, страдающих ожирением, чем у пациентов с нормальным индексом массы тела. Результаты исследования Dhoot J и др. [8] подтвердили, что

смертность пациентов с ожирением была ниже, чем у тех, кто не страдал ожирением. Park D и др. [9] установили, что низкий ИМТ был связан с повышенным риском серьезных сердечно-сосудистых событий и смерти среди пациентов, перенесших коронарное вмешательство. В нашем исследовании избыточный вес увеличивает риск ИМ.

Отмечается, что развитие ИМ наряду с курением связано и с употреблением алкоголя. Исследователи обнаружили, что эпизоды чрезмерного употребления алкоголя связаны с повышенным краткосрочным риском ИМ, тогда как низкое потребление - с умеренным защитным эффектом против ИМ. Результаты исследований Roegcke M [10] и Holmes M [11] показали, что чрезмерное употребление алкоголя, а также запойное пьянство может привести к острому инфаркту миокарда. Mostofsky E и др. [12] при изучении риска ИМ после употребления алкоголя выявили, что чрезмерное употребление алкоголя связано с удвоенным риском ИМ по сравнению с отказом от употребления алкоголя.

Согласно данным исследования Lee MG и др. [13], предшествующая инфаркту миокарда артериальная гипертензия способствует более частому развитию осложненного течения ИМ с формированием дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности и увеличению частоты летальных исходов. Артериальная гипертензия повреждает в основном кровеносные сосуды, расположенные в головном мозге [14]. Однако, Correia A и др. [15], изучавшие влияние артериальной гипертензии у больных с острым инфарктом миокарда, сообщили, об отсутствии связи АГ с увеличением смертности и заболеваемости при остром инфаркте миокарда, или длительностью госпитализации. В том числе, авторы подтверждают выявление связи гипертонии с другими факторами риска (возраст, дислипидемия, наличие в анамнезе заболеваний сердечно - сосудистой системы).

В Казахстане наблюдается такая же тенденция и основное бремя, в структуру заболеваемости болезнями системы кровообращения (далее - БСК) вносит инфаркт миокарда. Общая заболеваемость от инфаркта миокарда имеет тенденцию к росту с 71,9‰ в 2016 году до 127,6‰ в 2020 году [16-17].

Ежегодный ущерб из-за болезней системы кровообращения в Казахстане составляет в среднем около 89 миллиардов тенге. Казахстан занимает первое место по уровню смертности от БСК среди стран Европейского союза, Центральной и Восточной Европы и Центрально-Азиатского регионов [18-19].

В связи с этим, согласно национальному проекту здравоохранения Республики Казахстан снижение смертности от БСК

в республике является одним из главных векторов национальной политики в области здравоохранения 20].

В соответствии с Государственной программой развития здравоохранения РК на 2020-2025 годы предусмотрено развитие организационной структуры кардиологической, интервенционной кардиологической и кардиохирургической помощи, внедрение эффективных методов профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных и инвалидов с БСК, подготовка и повышение квалификации специалистов кардиохирургического профиля [21].

Изучение распространенности осложнений за последние годы, как в глобальном масштабе, так и в пределах нашей страны, показало, что медико-социальная значимость ИМ, и инсульта диктует необходимость дальнейшего совершенствования и разработки эффективных и доступных методов профилактики [22].

Факторы риска повторного ОИМ широко изучаются в западных странах, в Республике Казахстан они менее документированы, а факторы риска развития повторного ОИМ имеют характер ограниченной информации.

1. Основная часть

1.1 Характеристика факторов риска возникновения инфаркта миокарда (международный опыт)

Инфаркт миокарда является наиболее распространенным мультифакториальным заболеванием сердечно-сосудистой системы. Факторы риска развития инфаркта миокарда [23] включают нарушение липидного обмена, наличие сопутствующих заболеваний, возраст, вредные привычки, низкая физическая активность, психосоциальные факторы и генетика, на долю которой приходится 40 - 60% всех случаев заболеваемости.

Важным предиктором развития ИМ является гиперхолестеринемия, выраженность которой установлен независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, как и в общей популяции [24]. При ИМ она встречается с частотой от 32,2% до 71%. Уровень общего холестерина в сыворотке крови также связан с развитием острого коронарного синдрома [25-26], особенно у пациентов среднего и пожилого возраста [27]. По результатам исследований последних лет, к факторам развития ИБС и сердечно-сосудистых осложнений следует также относить хронический стресс, нарушения сна и депрессивные состояния [28-29].

ИМ традиционно встречается преимущественно среди лиц среднего и пожилого возраста, однако согласно недавним исследованиям в последние годы повышается частота госпитализации молодого населения (до 45 лет) с острым ИМ [29-30].

Согласно исследования Константиновой Е.В. и др. [31] в группе высокого риска раннего развития ИМ находятся в первую очередь молодые мужчины, употребляющие табачные изделия, с наследственной предрасположенностью к раннему возникновению сердечно-сосудистых заболеваний и имеющие проблемы с трудоустройством.

Сравнительная оценка роли факторов риска развития ИБС у больных, перенесших ИМ в возрасте до и после 45 лет, показывает, что у больных старше 45 лет большая роль отводится таким факторам как АГ, клинические признаки сердечной недостаточности, периодические нарушения ритма сердца в анамнезе, а у молодого населения до 45 лет более весомыми являются следующие факторы: курение, гиперлипидемия, лишний вес и ожирение, сахарный диабет, нерациональное питание и наличие сердечно-сосудистых заболеваний в раннем возрасте в семейном анамнезе [32].

Garshick и др. [33] наблюдали, что у более молодых пациентов, перенесших коронарное вмешательство по поводу обструктивной болезни коронарных артерий (ИБС), наблюдались более высокие уровни психологических и финансовых стрессоров. В нескольких исследованиях подчеркивается, что употребление табака и наркотиков являются одними

из наиболее важных поддающихся изменению факторов риска ИМ среди молодых людей.

Immetman и др. [34] обнаружили, что текущее курение чаще встречается у молодых пациентов (мужчины ≤ 35 лет и женщины ≤ 45 лет) с историей инфаркта миокарда по сравнению с более старшими пациентами.

Результаты исследования Гончарова и др. [35] продемонстрировали, что вероятность появления и дальнейшего развития атеросклероза коронарных артерий и ИБС возрастает, если у пациента имеются такие факторы риска, как мужской пол, возраст (≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин), курение (текущее или в прошлом), низкая физическая активность, ожирение, АГ, дислипидемия, сахарный диабет (а также нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе), семейный анамнез ранних ССЗ (у мужчин < 55 лет, у женщин < 65 лет).

Население Республики Казахстан имеет повышенный риск развития ОИМ на 5-10 лет раньше по сравнению с населением западных стран. Несмотря на заметное снижение частоты повторяющихся ОИМ на протяжении последних десятилетий, рецидив заболевания остается серьезной угрозой для выживших после ОИМ. Лица, перенесшие ОИМ, подвергаются повышенному риску повторного ОИМ, повторных случаев ИБС и смерти [18-19, 36].

Кроме того, несмотря на улучшение качества медицинской помощи во время острой фазы и внедрение эффективных стратегий вторичной профилактики после инфаркта миокарда, риск повторного ИМ намного выше, чем у лиц, которым не диагностировали ИМ]. Некоторые исследования показывают, что 40-56% пациентов после ИМ были повторно госпитализированы в течение 12 месяцев после сердечного приступа [38].

Многочисленные исследования показали различия в клинической картине, лечении и исходах после ОИМ в зависимости от этнической принадлежности и пола пациента [37-38].

Выявление факторов риска развития ИМ в этой группе людей необходимо для модификации факторов риска и разработки рентабельных стратегий вторичной профилактики, поскольку у пациентов с повторным ОИМ клинические характеристики и патофизиология отличаются от пациентов с первичным ОИМ.

Несколько исследований задокументировали классические факторы риска повторного ОИМ [39].

Однако, на сегодняшний день отсутствуют данные о факторах риска в патогенезе повторного ИМ у лиц казахской популяции.

1.2 Изучение генетической предрасположенности к инфаркту миокарда (международный опыт)

Для профилактики и выявления лиц, генетически предрасположенных к развитию инфаркта миокарда, проводится изучение

1. Основная часть

1.1 Характеристика факторов риска возникновения инфаркта миокарда (международный опыт)

Инфаркт миокарда является наиболее распространенным мультифакториальным заболеванием сердечно-сосудистой системы. Факторы риска развития инфаркта миокарда [23] включают нарушение липидного обмена, наличие сопутствующих заболеваний, возраст, вредные привычки, низкая физическая активность, психосоциальные факторы и генетика, на долю которой приходится 40 - 60% всех случаев заболеваемости.

Важным предиктором развития ИМ является гиперхолестеринемия, выраженность которой установлен независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, как и в общей популяции [24]. При ИМ она встречается с частотой от 32,2% до 71%. Уровень общего холестерина в сыворотке крови также связан с развитием острого коронарного синдрома [25-26], особенно у пациентов среднего и пожилого возраста [27]. По результатам исследований последних лет, к факторам развития ИБС и сердечно-сосудистых осложнений следует также относить хронический стресс, нарушения сна и депрессивные состояния [28-29].

ИМ традиционно встречается преимущественно среди лиц среднего и пожилого возраста, однако согласно недавним исследованиям в последние годы повышается частота госпитализации молодого населения (до 45 лет) с острым ИМ [29-30].

Согласно исследования Константиновой Е.В. и др. [31] в группе высокого риска раннего развития ИМ находятся в первую очередь молодые мужчины, употребляющие табачные изделия, с наследственной предрасположенностью к раннему возникновению сердечно-сосудистых заболеваний и имеющие проблемы с трудоустройством.

Сравнительная оценка роли факторов риска развития ИБС у больных, перенесших ИМ в возрасте до и после 45 лет, показывает, что у больных старше 45 лет большая роль отводится таким факторам как АГ, клинические признаки сердечной недостаточности, периодические нарушения ритма сердца в анамнезе, а у молодого населения до 45 лет более весомыми являются следующие факторы: курение, гиперлипидемия, лишний вес и ожирение, сахарный диабет, нерациональное питание и наличие сердечно-сосудистых заболеваний в раннем возрасте в семейном анамнезе [32].

Garshick и др. [33] наблюдали, что у более молодых пациентов, перенесших коронарное вмешательство по поводу обструктивной болезни коронарных артерий (ИБС), наблюдались более высокие уровни психологических и финансовых стрессоров. В нескольких исследованиях подчеркивается, что употребление табака и наркотиков являются одними

из наиболее важных поддающихся изменению факторов риска ИМ среди молодых людей.

Immerman и др. [34] обнаружили, что текущее курение чаще встречается у молодых пациентов (мужчины ≤ 35 лет и женщины ≤ 45 лет) с историей инфаркта миокарда по сравнению с более старшими пациентами.

Результаты исследования Гончарова и др. [35] продемонстрировали, что вероятность появления и дальнейшего развития атеросклероза коронарных артерий и ИБС возрастает, если у пациента имеются такие факторы риска, как мужской пол, возраст (≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин), курение (текущее или в прошлом), низкая физическая активность, ожирение, АГ, дислипидемии, сахарный диабет (а также нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе), семейный анамнез ранних ССЗ (у мужчин < 55 лет, у женщин < 65 лет).

Население Республики Казахстан имеет повышенный риск развития ОИМ на 5-10 лет раньше по сравнению с населением западных стран. Несмотря на заметное снижение частоты повторяющихся ОИМ на протяжении последних десятилетий, рецидив заболевания остается серьезной угрозой для выживших после ОИМ. Лица, перенесшие ОИМ, подвергаются повышенному риску повторного ОИМ, повторных случаев ИБС и смерти [18-19, 36].

Кроме того, несмотря на улучшение качества медицинской помощи во время острой фазы и внедрение эффективных стратегий вторичной профилактики после инфаркта миокарда, риск повторного ИМ намного выше, чем у лиц, которым не диагностировали ИМ]. Некоторые исследования показывают, что 40-56% пациентов после ИМ были повторно госпитализированы в течение 12 месяцев после сердечного приступа [38].

Многочисленные исследования показали различия в клинической картине, лечении и исходах после ОИМ в зависимости от этнической принадлежности и пола пациента [37-38].

Выявление факторов риска развития ИМ в этой группе людей необходимо для модификации факторов риска и разработки рентабельных стратегий вторичной профилактики, поскольку у пациентов с повторным ОИМ клинические характеристики и патофизиология отличаются от пациентов с первичным ОИМ.

Несколько исследований задокументировали классические факторы риска повторного ОИМ [39].

Однако, на сегодняшний день отсутствуют данные о факторах риска в патогенезе повторного ИМ у лиц казахской популяции.

1.2 Изучение генетической предрасположенности к инфаркту миокарда (международный опыт)

Для профилактики и выявления лиц, генетически предрасположенных к развитию инфаркта миокарда, проводится изучение

генетического полиморфизма в формировании предрасположенности методом проведения полногеномного (GWAS) и репликативного исследований.

Данные по многолетнему опыту проведения GWAS в разных популяциях продемонстрировали, что полногеномное наследование распространенных генетических вариантов с небольшим эффектом составляет наибольшую часть риска развития многофакторных заболеваний.

Начиная с 2007 года в исследованиях с большими размерами выборок установлено, что около 160 локусов связаны с развитием коронарной болезни сердца и инфаркта миокарда [40-41]. Учеными из разных стран проведены исследования по изучению генетической предрасположенности к инфаркту миокарда методом GWAS (таблица 1).

Таблица 1 - Результаты исследований по идентификации однонуклеотидных полиморфизмов к инфаркту миокарда в различных популяциях

Страны	Год	SNP (кол-во)	Локусы генов
Россия (Сибирь)	2019	6	ITGA4(rs1143674), CDKN2B-AS1(rs1333049), KIAA1462(rs3739998), ADAMDEC1(rs3765124), AQP2(rs2878771) TAS2R38(rs1726866)
США, Франция, Германия, Ирландия, Нидерланды	2016	60	rs694151, SNP локуса 9p21 (rs1333049)
Саудовская Аравия	2016	4	rs10757274_G, rs1333045_C, rs9982601_T [1.38 (1.23–1.55); p = 3.49E-08] на KCNE2
Япония	2015	29	6 SNP в CNNM2, FLT1, LPL, PSRC1, CDKN2B Гены -AS1 и PHACTR1
Китай	2014	8	SNP: rs12190287, rs12413409, rs1412444, rs1746048 и rs4977574, rs1122608, rs3798220 и rs579459
Япония и Корея	2010	70	2 SNP: rs6929846 BTN2A1, rs2569512 ILF3

Идентификация 46 локусов, о которых сообщают Deloukas P и др. [42-43], объясняют около 10% наследуемости ИБС. 12 однонуклеотидных полиморфизмов демонстрируют значительную ассоциацию с липидным признаком, а 5 - значительную ассоциацию с артериальным давлением, но ни один из них существенно не связан с диабетом.

В 2016 году было проведено полногеномное исследование ассоциации по ИМ и ИБС по результатам проспективных когортных

исследований в США, Франции, Германии, Ирландии, Нидерланды [42]. GWAS-анализ показал связь локуса 9p21 как с повышенным риском первого ИМ.

Полногеномные ассоциативные исследования показали связь между однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) и ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда в новых хромосомных областях: 1p13.1, 2q36.3, 9p21 и 10q11.21 [44]. SNP из локуса 9p21 были широко воспроизведены в нескольких европейских и азиатских популяциях и связаны с другими патологиями, такими как аневризмы брюшной аорты и внутричерепные аневризмы.

Результаты некоторых исследований [44] сообщили, что на хромосоме 9p21.3 были идентифицированы локусы, связанные с риском развития ИМ в европейской популяции. Позже роль хромосомной области 9p21.3 была подтверждена в результате мета-анализа [45] и в других этнических группах – Южной Кореи [46], Японии [47,48], Индии [49], Пакистане [50]. Каждая аллель риска из локуса этой хромосомы увеличивает угрозу возникновения ИМ на 10-30% независимо от того, положителен семейный анамнез или нет. У европейца вероятность нести одну или две аллели риска в хромосоме 9p21.3 составляет 50% и 25%, соответственно. Таким образом, только 25% населения Европы свободны от этого генетического фактора риска ИМ. Фактически же все люди несут переменное число аллелей риска от различных генов [50].

Erdmann J и др. [51] выявили в патогенезе ИМ локусы на хромосоме 3q22.3, охватывающего гена мышечного онкогена RAS (MRAS).

Исследователи из России в 2019 году изучали генетическую предрасположенность к инфаркту миокарда в разных возрастных группах, проживающих в Сибири [52]. Все обследованные индивиды по этнической принадлежности были русскими. Результаты исследования продемонстрировали, что с риском развития ИМ ассоциированы генотипы GG гена ITGA4(rs1143674), CC гена CDKN2B-AS1(rs1333049), CC гена KIAA1462(rs3739998), AA гена ADAMDEC1(rs3765124), GG гена AQP2(rs2878771) и TT гена TAS2R38(rs1726866). Варианты генов ITGA4, CDKN2B-AS1, KIAA1462 и ADAMDEC1 были ассоциированы с ИМ в общей группе больных.

Расчет генетических расстояний является одним из способов доказательства того, что выбранные для анализа генетические варианты связаны с развитием ИМ и могут дифференцировать ИМ, как по статусу заболевания, так и по возрасту возникновения первого ИМ.

Репликационное исследование генетической предрасположенности к инфаркту миокарда у русской популяции было направлено на изучение ассоциации вариантов генов PCSK9, APOE, LPL, MTHFR, eNOS и области 9p21 с риском развития ИМ [53].

Для изучения заболеваемости населения Ближнего Востока исследователи из Саудовской Аравии в 2016 году выполнили GWAS для выявления ИБС и ИМ у 5668 представителей [54]. Результаты показали в

16 локусах значительную ($P < 5 \times 10^{-8}$) или предполагающую ассоциацию GWAS ($P < 1 \times 10^{-5}$) с ИБС или ИМ у этнических саудовских арабов. rs10738607_G в гене CDNK2A/B был связан с ИБС. Два других SNP на том же гене, rs10757274_G и rs1333045_C, rs9982601_T на KCNE2 были связаны с ИМ.

Matsuoka R и др. [55] изучали возможную ассоциацию ИМ у японцев с 29 SNP, идентифицированными как локусы восприимчивости к ИМ или ИБС. Результаты исследования продемонстрировали, что такие 6 SNP, как rs12413409 из CNNM2, rs264 из LPL, rs9369640 из PHACTR1, rs9319428 из FLT1, rs599839 из PSRC1 и rs4977574 из CDKN2B-AS1 являются локусами восприимчивости к ИМ у японцев.

Исследователи из Японии и Кореи [56] провели исследование GWAS для выявления генетических вариантов, которые вызывают предрасположенность к ИМ в популяциях данных стран. Результаты исследования продемонстрировали значимую связь двух SNP (rs6929846 BTN2A1, rs2569512 ILF3) с развитием ИМ. SNP rs6929846 BTN2A1 был в значительной степени связан с ИМ в японской группе субъектов. Однако ассоциация ни rs6929846, ни rs2569512 с ИМ не была воспроизведена в корейской популяции. BTN2A1 может быть геном восприимчивости к ИМ у японцев.

Результаты исследования Y Wang и др. [57] выявили, что 5 SNP rs12190287, rs12413409, rs1412444, rs1746048 и rs4977574 были значимо связаны с ИМ в китайской популяции. 3 SNP rs1122608, rs3798220 и rs579459 связаны с факторами риска ИМ в целом, хотя они не связаны с ИМ именно в китайской популяции.

В связи с этим, развитие до мирового уровня таких исследований заболеваний в области генетики для Казахстана является очень важным.

1.3 Зарубежный опыт применения фармакогенетических тестов в клинической практике

Фармакогеномика (PGx) - это раздел точной медицины, который связывает геномные вариации пациента с индивидуальной реакцией на лекарственную терапию [58].

Фармакогеномное тестирование может предупредить риск токсичности или позволит использовать при уточнении дозировки лекарственных средств, кроме того, применяется для предотвращения возникновения тяжелых эффектов гиперчувствительности к лекарственным средствам.

По данным авторов из США (Kim J.A.) ежегодная доля одобрений новых лекарств с маркировкой PGx увеличилась почти в три раза с 10,3% ($n = 3$) в 2000 году до 28,2% ($n = 11$) в 2020 году [58]. Включение информации PGx в этикетки лекарств увеличилось во всех клинических областях за последние два десятилетия.

PharmGKB общедоступная база знаний по PGx, которая представляет аннотации к рекомендациям по назначению лекарств, основанные на опубликованных данных о связях между генами и лекарствами [59].

PharmGKB предоставляет четыре типа аннотаций (уровни PGx) для информации PGx, связанной с конкретными комбинациями генов и лекарств [59-60]:

1. «Обязательное генетическое тестирование», где на этикетках указано или подразумевается, что перед применением препарата следует провести генное, белковое или хромосомное тестирование, включая генетическое тестирование, функциональные анализы белков, цитогенетические исследования. Тестирование может потребоваться только для определенной группы пациентов.

2. «Рекомендуемое генетическое тестирование», где на этикетках указано или подразумевается, что перед применением препарата рекомендуется провести тестирование на гены, белки или хромосомы, включая генетическое тестирование, функциональные анализы белков, цитогенетические исследования. Рекомендация может быть только для определенной группы пациентов. Маркировка, на которой говорится, что тестирование «следует рассмотреть» или «рассмотреть генотипирование или фенотипирование», также считается рекомендацией тестирования.

3. «Действующий PGx» - помечен для этикеток, описывающих влияние генных/белковых/хромосомных вариантов или фенотипов на изменения эффективности, дозировки, метаболизма или токсичности, включая упоминание о противопоказаниях препарата у подгруппы пациентов, определенных конкретными вариантами/ генотипы/фенотипы. Однако этикетки с этой аннотацией не требуют и не рекомендуют тестирование генов, белков или хромосом.

4. «Информативный PGx» - присваивается меткам, на которых указано, что определенные генные/белковые/хромосомные варианты или фенотипы метаболитов не влияют на эффективность, дозировку, метаболизм или токсичность лекарственного средства, или что варианты или фенотипы влияют на эффективность, дозировку, метаболизм или токсичность лекарственного средства, но этот эффект не является клинически значимым. Этот уровень также присвоен всем другим меткам, которые перечислены в таблице FDA, но в настоящее время не соответствуют критериям всех других аннотаций PharmGKB PGx, перечисленных выше.

Согласно исследованиям, причиной низких темпов внедрения фармакогенетических тестов в клиническую практику является отсутствие конкретных рекомендаций для врачей и лабораторий, чтобы фармакогенетические тесты можно было разумно использовать в клинических руководствах по корректировке лекарств на основе результатов генетических тестов.

В 2009 году создан Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC, США) Сети исследований фармакогеномики

Национальных институтов здравоохранения. В рамках этого процесса CPIC создал расширяемую основу для понимания типов и уровней доказательств, необходимых для обоснования включения фармакогенетики в клиническую практику. Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC) выполнял функцию предоставления рецензируемых, обновленных, научно обоснованных и свободно доступных руководств по клинической практике лекарственно-генных препаратов, ориентированных в практическое применение [61].

Кроме предоставленных рецензируемых, обоснованных, доступных руководств Консорциума имеются и следующие руководства [61-62]:

- Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования;
- Консультативный комитет по медицинским технологиям Онтарио, Канада (ОНТАС);

- Систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов.

Согласно международным рекомендациям условиями для применения фармакогенетического тестирования в клинической практике являются:

1) Отбор пациентов для проведения фармакогенетического тестирования [63]:

а) пациентам с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР);

б) пациентам с наследственным анамнезом по нежелательным лекарственным реакциям.

2) Требования к фармакогенетическому тесту для использования в клинической практике:

а) наличие выраженной ассоциации выявляемого аллельного варианта или иного гена с изменением фармакологического ответа (развитием НЛР, недостаточной эффективностью или высокой эффективностью);

б) фармакогенетический тест должен с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать фармакологический ответ (развитие НЛР, недостаточная эффективность или высокая эффективность);

в) должен быть разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования (выбор ЛС, режим дозирования);

г) частота выявляемого аллельного варианта должна быть известна в популяции, в которой планируется применять фармакогенетическое тестирование;

д) доказаны преимущества (в т.ч. и экономические) применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста, по сравнению с традиционным подходом (повышение эффективности, безопасности фармакотерапии и экономическая рентабельность);

е) фармакогенетический тест должен быть доступен для врачей и пациентов.

3) Требования к лекарственным средствам (ЛС), для персонализации применения которого планируется использование фармакогенетического теста:

а) ЛС не имеет альтернатив в той или иной клинической ситуации;

б) ЛС с большим спектром и выраженностью НЛР;

в) ЛС должно применяться длительно / пожизненно;

г) ЛС имеет узкий терапевтический диапазон;

д) ЛС эффективно у ограниченного числа пациентов, что особенно актуально для дорогостоящих лекарственных средств.

В настоящее время этим требованиям удовлетворяют ограниченное число фармакогенетических тестов, могли бы сопровождать результаты этих тестов, указывая на лучший препарат и дозы, которые следует назначать.

По данным авторов Swen JJ, Nijenhuis M. и др. Королевская голландская ассоциация по развитию фармации учредила Рабочую группу по фармакогенетике с целью разработки терапевтических (дозовых) рекомендаций на основе фармакогенетики [64]. В данной рекомендации каждое взаимодействие гена и лекарства оценивалось по двум параметрам [64]:

- во-первых, качество доказательств взаимодействия гена и лекарства оценивалось по пятибалльной шкале от 0 (самый низкий уровень доказательств) до 4 (самый высокий уровень доказательств);

- во-вторых, клиническая значимость потенциального взаимодействия гена и лекарства оценивалась по семибалльной шкале от AA (наименьшее воздействие) до F (наивысшее воздействие).

Данные рекомендации включали рекомендации, связанные с корректировкой дозы, а также рекомендации по терапевтической стратегии (например, мониторинг терапевтического препарата, выбор альтернативных препаратов и предупреждение о нежелательных явлениях, связанных с приемом лекарств).

Несколько важных фармакогенетических тестов доступны в рекомендациях или в лабораториях, одобренных Поправками к усовершенствованию клинических лабораторий (CLIA, представляют собой федеральные нормативные стандарты США, которые применяются ко всем клиническим лабораторным испытаниям, проводимым на людях).

В таблице 2 представлен регуляторный статус тестов за рубежом по лечению пациентов с инфарктом миокарда.

Таблица 2 - Регуляторный статус тестов за рубежом по лечению пациентов с инфарктом миокарда

Наименование ЛС	FDA	EMA
Варфарин	Тест включен в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции, а в самой инструкции регламентирована возможность использования фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина. Использование фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина может способствовать уменьшению сроков подбора его дозы, снижению частоты эпизодов чрезмерной гипокоагуляции в 3 раза, кровотечений в 4,5 раза, госпитализаций пациентов по поводу кровотечений и тромботических осложнений на 43% и, в конечном итоге, снижению затрат на лечение. Однако, в другом фармакоэкономическом исследовании экономического преимущества фармакогенетического подхода к дозированию варфарина, перел традиционным, обнаружено не было	Не регламентировано
Клопидогрел	Тест включен в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции, а в самой инструкции регламентирована возможность использования фармакогенетического тестирования для персонализации выбора антиагрегантов	Не регламентировано
Статины	Не регламентировано	Не регламентировано
Бета- адреноблокаторы	Тест включен в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Для метопролола «генетическая» информация присутствует в инструкции в разделах «Клиническая фармакология», «Меры предосторожности»	Не регламентировано

2. Материально - техническое обеспечение

Объекты: пациенты казахской национальности, перенесшие ИМ в возрасте до 59 лет включительно, соответствующие критериям включения и исключения:

Критерии включения:

1. Лица казахской национальности.
2. Возраст до 59 лет включительно на момент первичного инфаркта миокарда.

3. Инфаркт миокарда установлен в соответствии с критериями ЕОК (европейское общество кардиологов): Нарастание и/или снижение уровня сердечного тропонина должно сочетаться хотя бы с одним признаком из нижеперечисленных: симптомы ишемии миокарда; вновь возникшие ишемические изменения на ЭКГ; появление патологического зубца Q; выявление по данным визуализирующих методик новых участков нежизнеспособного миокарда, либо новых участков нарушения локальной сократимости предположительно ишемической этиологии; выявление тромба в коронарных артериях по данным коронароангиографии

4. Наличие коронароангиографии.

5. Лица, способные и желающие предоставить письменное информированное согласие.

Критерии исключения:

1. Возраст при первичном инфаркте миокарда 60 лет и старше.
2. Пороки сердца, врожденные и приобретенные.
3. Неишемические кардиомиопатии.
4. Аутоиммунные заболевания.
5. Сахарный диабет на момент развития первичного инфаркта миокарда.
6. Терминальные стадии почечной и печеночной недостаточности.
7. Онкологические заболевания.

Участники исследования были отобраны из числа пациентов, обращающихся за лечебно-диагностической помощью в медицинские организации г. Астана, и амбулаторно-поликлинические организации г. Шымкента.

2.1 Методы

- 1) сбор социально-демографических данных, образа жизни, данных о семейной наследственности, и др.;
- 2) клинические методы исследования: анамнез заболевания, осмотр врачом кардиологом, измерение веса, роста, ЧСС, АД;
- 3) лабораторные методы исследования: результаты исследования общего анализа крови, биохимического анализа крови, гликированного гемоглобина;

- 4) функциональные методы исследования: ЭКГ, ЭХО КГ сердца;
 5) генетические методы исследования: генотипирование полиморфизмов (научная лаборатория «Центр коллективного пользования» НАО «КазНМУ» имени С.Д. Асфендиярова).

2.2 Кадровый потенциал

В выполнении проекта участвовали врачи-кардиологи; врачи функциональной диагностики; медсестры поликлиник; менеджера проекта. Первоначально была изучена база данных пациентов, страдающих инфарктом миокарда, проведен поиск пациентов согласно критериям отбора, сформирован список пациентов, приглашенных на прием, также оформлены направления на лабораторные и функциональные исследования. На рисунке 1 представлен Маршрут пациентов.

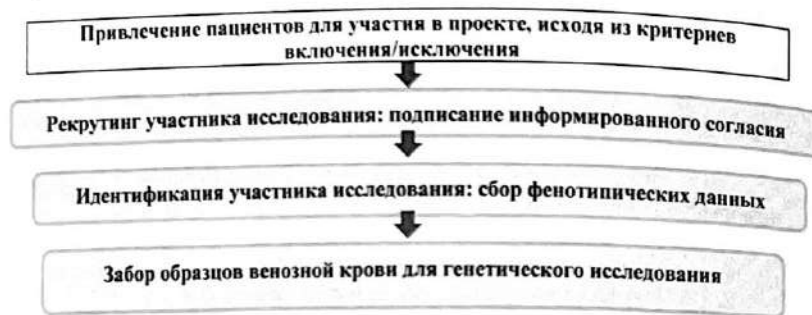


Рисунок 1 - Маршрут пациентов с инфарктом миокарда

Разработан Чек-лист для заполнения базы данных пациентов с инфарктом миокарда (Приложение 1).

3. Оценка факторов риска инфаркта миокарда у лиц казахской популяции

В ходе исследования изучены особенности факторов риска развития инфаркта миокарда у 510 пациентов казахской популяции. Демографические данные и данные об образе жизни пациентов представлены в таблице 3. Средний возраст пациентов был 53,2 лет. Большинство пациентов были мужского пола (89,2%), женщин – 10,8%, в основном городские пациенты (97,8%), работали 302 (59,2%), имели высшее образование 183 (35,9%), курили на момент наступления ИМ 263 (51,6%), употребляли алкоголь 70 (13,7%) пациентов.

Около четверти пациентов имели наследственную отягощенность: 105 (20,6%), родители, братья или сестры перенесли инфаркт миокарда. В среднем индекс массы тела (далее - ИМТ) составил 28,4 кг/м².

На момент первичного инфаркта миокарда, более половина пациентов (47,8%) курила, а после перенесённого инфаркта миокарда число курильщиков уменьшилось (28,2%).

12,9% пациентов (66 из 510) перенесли повторный инфаркт миокарда. Пациенты, перенесшие повторный инфаркт миокарда, были статистически значимо старше по возрасту (55,2 лет против 53,0 лет), также их стаж курения был больше (30,5 лет против 25,5 лет, $p < 0.01$) и процент работающих был меньше (39,4% против 62,1%, $p < 0.01$), чем не перенёвшие повторный инфаркт миокарда.

Таблица 3 - Демографические характеристики пациентов с инфарктом миокарда

Переменные	Общее (N=510)	Повторный ИМ		Пивеличина
		Нет (n=444)	Да (n=66)	
Возраст, лет (mean (SD))	53.2 (6.93)	52.97 (6.98)	55.20 (6.27)	0.015
Пол, женский n (%)	55 (10.8)	53 (12.0)	2 (3.0)	0.049
Место жительства, n (%)				0.433
город	499 (97.8)	433 (97.5)	66 (100.0)	
район/село	10 (2.0)	10 (2.3)	0 (0.0)	
Семейный статус (%)				0.089
Состоят в брак	478 (93.7)	419 (94.4)	59 (89.4)	
Образование, высшее n (%)	183 (35.9)	161 (36.3)	22 (33.3)	0.735
Работает, да n (%)	302 (59.2)	276 (62.1)	26 (39.4)	0.001
Рост, см (mean (SD))	170.03 (7.21)	169.87 (7.37)	170.98 (6.07)	0.243
Вес, кг (mean (SD))	82.40 (12.59)	82.17 (12.47)	83.80 (13.46)	0.327
ИМТ (mean (SD))	28.38 (4.19)	28.39 (4.07)	28.31 (4.98)	0.879
Курит на данный момент, да n (%)	144 (28.2)	115 (25.9)	29 (43.9)	0.003
Стаж курения, лет (mean (SD))	26.43 (9.80)	25.5 (9.53)	30.5 (9.78)	0.014
Курил на момент ИМ, n (%) да	244 (47.8)	203 (45.7)	41 (62.1)	0.038
Стаж курения на момент ИМ, mean (SD)	22.42 (9.54)	22.3 (9.31)	23.1 (10.56)	0.646
Алкоголь, да n (%)	70 (13.7)	61 (13.8)	9 (13.6)	1
Наследство ИМ, n (%), да	105 (20.6)	92 (20.8)	13 (19.7)	0.967

В таблице 4 представлены сопутствующие заболевания пациентов с первичным инфарктом миокарда. При изучении сопутствующих заболеваний у 72,4% пациентов в анамнезе была артериальная гипертензия.

Около 8,4% перенесли острое нарушение мозгового кровообращения. У 2,5% пациентов диагностировали фибрилляцию предсердий. Среди пациентов, перенесших повторный инфаркт миокарда, чаще диагностировали артериальную гипертензию (84,8% против 70,4% в группе не перенесших повторный инфаркт миокарда), острое нарушение мозгового кровообращения (15,2% против 7,4%).

Возраст при первичном инфаркте миокарда у пациентов, перенесших повторный инфаркт миокарда, был статистически значимо моложе, чем у пациентов, без повторного инфаркта миокарда (48,2 лет против 50,9 лет).

Таблица 4 - Сопутствующие заболевания пациентов с первичным инфарктом миокарда

Переменные	Общее (N=510)	Повторный ИМ		Пи-величина
		Нет (n=444)	Да (n=66)	
АГ в анамнезе, да n (%)	369 (72.4)	313 (70.4)	56 (84.8)	0.022
АГ на момент первичного ИМ, да n (%)	349 (68.4)	297 (66.8)	52 (78.8)	0.07
ОНМК в анамнезе, n (%), да	43 (8.4)	33 (7.4)	10 (15.2)	0.104
Возраст, когда ОНМК лет (mean (SD))	48.79 (7.59)	49.09 (7.14)	47.80 (9.24)	0.644
Фибрилляция предсердий, n (%), да	13 (2.5)	10 (2.3)	3 (4.5)	0.473
Форма фибрилляций предсердий				0.153
пароксизмальная	6 (1.2)	5 (1.1)	1 (1.5)	
персистирующая	5 (0.9)	3 (0.6)	2 (3.0)	
постоянная	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	
Возраст при первичном ИМ (mean (SD))	50.53 (6.81)	50.9 (6.77)	48.2 (6.59)	0.002
Возраст перенесенного ИМ, лет (mean (SD))	57.51 (9.71)	57.68 (9.62)	55.00 (11.98)	0.553

3.1 Электрокардиографические показатели и кардиохирургические интервенции

Статистически значимых различий по электрокардиографическим показателям и кардиохирургическим интервенциям между группами не перенесших и перенесших повторный инфаркт миокарда не наблюдалось. Наблюдались статистически незначимые различия между группами: патологический зубец Q чаще наблюдался у группы с повторным инфарктом миокарда (36,4% против 30,2% в группе, не перенесших повторный инфаркт миокарда). В таблице 5 представлены электрокардиографические показатели пациентов с инфарктом миокарда.

Таблица 5 - Электрокардиографические показатели пациентов с инфарктом миокарда

Переменные	Общее (N=510)	Повторный ИМ		Пи-величина
		Нет (n=444)	Да (n=66)	
Полная блокада ЛНПГ, да n (%)	5 (1.0)	5 (1.1)	0 (0.0)	0.843
QS, n (%) да	134 (26.3)	116 (26.2)	18 (27.3)	0.849
Патологический зубец Q (qRS), да n (%)	158 (31.0)	134 (30.2)	24 (36.4)	0.568

У каждого четвертого пациента на ЭКГ отмечалось изменения, такие как QS комплекс и патологический зубец Q.

Наиболее часто стеноз диагностировали в ПМЖВ (59,40%), ПКА (46,10%), в огибающей артерии (36,10%), поражение ствола (7,60%) (Рисунок 2).

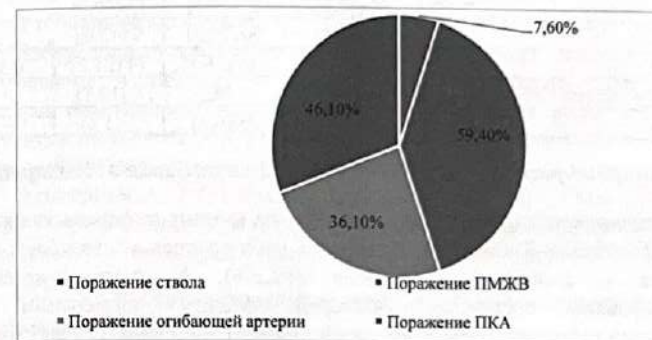


Рисунок 2 – Поражение сосудов у пациентов с инфарктом миокарда

Из 510 пациентов прошли стентирование 381 (74,7%), из них пациенты с повторным инфарктом миокарда чаще проходили стентирование в экстренном порядке (84,8% против 75,8%). Три четверти пациентов прошли аортокоронарное стентирование. Наиболее часто стентировали ПМЖВ (34,9%) и ПК (19,4%), ОА (11,8%).

Аортокоронарное шунтирование (далее - АКШ) было выполнено четверти пациентам (25,5%), из них планово (9,8%), экстренно (15,3%).

Коронароангиография выявила поражение более 50% сосудов сердца у 462 (90,6%) пациентов. В том числе регистрировались поражение передней межжелудочковой ветви 303 (59,4%), правой коронарной артерии 235 (46,1%), огибающей артерии 184 (36,1%) и ствола 39 (7,6%).

В таблице 6 представлены данные по кардиохирургическим интервенциям пациентов с инфарктом миокарда.

Таблица 6 – Данные по кардиохирургическим вмешательствам пациентов с инфарктом миокарда

Переменные	Общее (N=510)	Повторный ИМ		Пивеличина
		Нет (n=444)	Да (n=66)	
КАГ, n (%).более 50%	462 (90.6)	405 (91.2)	57 (86.4)	0.455
ПМЖВ, да n (%)	303 (59.4)	267 (60.3)	36 (54.5)	0.461
Огибающая артерия, да n (%)	184 (36.1)	153 (34.4)	31 (47.0)	0.122
Ствол, да n (%)	39 (7.6)	35 (7.7)	4 (6.1)	
ПКА, да n (%)	235 (46.1)	203 (45.8)	32 (48.5)	0.749
Стентирование, да n (%)	381 (74.7)	325 (73.4)	56 (84.8)	0.13
экстренное в момент ИМ-2	338 (66,3)	288 (65,0)	50 (75,8)	
Сосуд стентирован (%)				0.246
Ствол	8 (1.6)	7 (1.6)	1 (1.5)	
ПМЖВ	178 (34.9)	155 (35.0)	23 (34.8)	
ОА	60 (11.8)	47 (10.6)	13 (19.7)	
ПК	99 (19.4)	90 (20.3)	9 (13.6)	
АКШ, n (%), да	130 (25.5)	116 (26.1)	14 (21.2)	0.393
экстренное в момент ИМ-2	49 (9.6)	41 (9.3)	8 (12.1)	
экстренное	29 (5.7)	28 (6.3)	1 (1.5)	

Эхокардиографические данные на момент инфаркта миокарда

Средние показатели эхокардиографии на момент инфаркта миокарда указаны в таблице 7. Зоны гипоакинезии наблюдались у две трети всех пациентов с инфарктом миокарда (62,2%). У 6.1% пациентов диагностировали аневризму миокарда. Между пациентами, не перенесшими и перенесшими повторный инфаркт миокарда, статистически значимо отличался ЛП (37,7 мм против 40,4 мм, соответственно), КДО (117,3 мм против 134,6 мм, соответственно), КСО (58,7 мм против 72,0 мм, соответственно) и ТЗСЛЖ (11,1 мм против 12,9 мм, соответственно). Наличие зоны гипоакинезии и аневризмы миокарда не отличались между пациентами, перенесших и не перенесших повторный инфаркт миокарда.

Повторные эхокардиографические данные

При повторном прохождении эхокардиографии показатели между двумя группами (перенесшими и не перенесшими повторный инфаркт миокарда) статистически значимо различались по КДР (52 мм против 49.0 мм), КСР (38.8 мм против 35.3 мм), КСО (67.1 мм против 55.2 мм), ФВ (50.0% против 53.7%) и по зоне гипо-акинезии (65.2% против 49.4%).

Также ЧСС (73.6 ударов против 71.6 ударов), систолическое давление (129.4 мм против 123.3 мм) было выше среди пациентов, перенесших повторный инфаркт миокарда, чем среди пациентов, не перенесших повторный инфаркт миокарда.

Таблица 7 - Эхокардиографические данные пациентов с инфарктом миокарда

Переменные	Общее (N=510)	Повторный ИМ		Пивеличина
		Нет (n=444)	Да (n=66)	
ЛП, мм (mean (SD))	38.03 (5.84)	37.7 (5.54)	40.43 (7.09)	0.001
КДР, мм (mean (SD))	49.22 (7.86)	49.00 (7.71)	50.63 (8.71)	0.126
КСР, мм (mean (SD))	37.25 (9.82)	37.06 (10.13)	38.46 (7.61)	0.302
КДО, мм (mean (SD))	119.79 (35.73)	117.3 (34.80)	134.6 (38.05)	<0.001
КСО, мм (mean (SD))	60.57 (26.56)	58.7 (24.65)	72,0 (34.26)	<0.001
ТМЖП, мм (mean (SD))	11.45 (2.57)	11.39 (2.17)	11.81 (4.32)	0.241
ТЗСЛЖ, мм (mean (SD))	11.35 (5.59)	11.11 (2.46)	12.9 (13.68)	0.021
ФВ, % (mean (SD))	51.03 (8.62)	51.16 (8.45)	50.00 (9.62)	0.308
Зоны гипо-акинезии, n (%)	317 (62.2)	277 (62.5)	40 (60.6)	0.774
Аневризма, да	31 (6.1)	27 (6.1)	4 (6.1)	0.341

Лабораторные данные

Лабораторные показатели пациентов, перенесшие инфаркт миокарда представлены в таблице 8. Лабораторные показатели крови между группами, перенесшими и не перенесшими повторный инфаркт миокарда отличались по HbA1C (6,2% против 5,8%), СКФ (83,5 мл/мин против 95,7 мл/мин), уровень глюкозы (6,0 против 5,5).

Показатели АЛТ (32,4 ед/л против 41,2 ед/л), АСТ (30,6 ед/л против 34,2 ед/л) качественно были ниже в группе перенесших повторный инфаркт миокарда, чем у группы, не перенесших повторный инфаркт миокарда.

Таблица 8 - Лабораторные данные пациентов с первичным инфарктом миокарда

Переменные (mean (SD))	Общее (N=510)	Повторный ИМ		Пивеличина
		Нет (n=444)	Да (n=66)	
HbA1C	5.85 (1.05)	5.80 (0.96)	6.17 (1.49)	0.007
Общий холестерин, ммоль/л	4.50 (1.26)	4.48 (1.28)	4.61 (1.09)	0.45
ХСЛПНП, ммоль/л	2.94 (1.61)	2.94 (1.68)	2.92 (1.05)	0.951
ХСЛПВП, ммоль/л	1.45 (0.71)	1.46 (0.73)	1.34 (0.56)	0.203
ТГ, ммоль/л	1.63 (1.01)	1.63 (1.03)	1.62 (0.84)	0.933
АЛТ, ед/л	40.04 (28.00)	41.16 (29.37)	32.38 (14.25)	0.017
АСТ, ед/л	33.76 (23.54)	34.20 (24.26)	30.64 (17.95)	0.252
СКФ, мл/мин	94.04 (30.51)	95.68 (31.50)	83.48 (19.85)	0.003
Глюкоза в крови	5.60 (1.22)	5.53 (1.02)	6.01 (2.08)	0.003

Мультипеременный регрессионный анализ

При проведении мультипеременного логистического регрессионного анализа возраст при первичном ИМ (p<0.001) и стентирование (p=0.01)

были статистически значимо ассоциированы с повторным инфарктом миокарда (таблица 9).

В частности, при увеличении возраста на один год шансы повторного инфаркта миокарда возрастали на 57% (сКСШ=1.57 (1.40; 1.75), при корректировании на образование, семейное положение, ИМТ, курение, употребление алкоголя, АГ в анамнезе, возраст при первичном ИМ, стентирование и АКШ. Шансы на повторный инфаркт миокарда были ниже среди пациентов, перенесших первичный инфаркт в более старшем возрасте.

Также, пациенты, перенесшие стентирование, имели повышенный риск (сКСШ = 5.31, 95% ДИ 1.73; 16.3) на повторный инфаркт миокарда, чем пациенты, которым не проводили стентирование.

Таблица 9 - Простой и мультипеременный логистический регрессионный анализ для определения факторов, связанных с повторным инфарктом миокарда

Переменные	н КСШ (95% ДИ)	пи-величина	с КСШ (95% ДИ)	пи-величина
Возраст	1.05 (1.01; 1.10)	0.02	1.57 (1.40; 1.75)	<0.001
Образование		0.63		0.78
Среднее специальное	Reference		Reference	
Высшее	0.88 (0.51; 1.51)		1.10 (0.56; 2.18)	
В браке		0.04		0.08
Да	Reference		Reference	
Нет	2.83 (1.06; 7.59)		3.12 (0.89; 10.9)	
ИМТ	1.00 (0.94; 1.06)	0.88	0.97 (0.90; 1.04)	0.40
Курение		<0.01		0.09
Нет	Reference		Reference	
Да	2.26 (1.33; 3.85)		1.79 (0.91; 3.55)	
Алкоголь		0.98		0.93
Нет	Reference		Reference	
Да	0.99 (0.47; 2.10)		0.95 (0.35; 2.61)	
АГ в анамнезе		0.02		0.17
Нет	Reference		Reference	
Да	2.35 (1.16; 4.75)		1.81 (0.78; 4.19)	
Возраст при первичном ИМ	0.95 (0.92; 0.98)	<0.01	0.62 (0.56; 0.70)	<0.001
Стентирование		0.05		<0.01
Нет	Reference		Reference	
Да	2.02 (1.00; 4.08)		5.31 (1.73; 16.3)	
АКШ		0.37		0.43
Нет	Reference		Reference	
Да	0.75 (0.40; 1.41)		0.68 (0.27; 1.75)	

3.2 Факторы риска повторного инфаркта миокарда в казахской популяции

Пациенты, с перенесённым повторным инфарктом миокарда были статистически значимо старше по возрасту (55,2 лет против 53,0 лет), также их стаж курения был больше (30,5 лет против 25,5 лет, $p < 0.01$) и процент работающих был меньше (39,4% против 62,1%), чем не перенесшие повторный инфаркт миокарда.

В группе пациентов, перенесших повторный инфаркт миокарда - два пациента были женского пола. Пациентов, состоящих в браке было меньше (89,4% против 94,4% в группе, которые без повторного ИМ), и процент курящих на момент исследования было больше (43,9% против 25,7%).

Среди данных пациентов чаще диагностировали артериальную гипертензию (84,8% против 70,4% в группе не перенесших повторный инфаркт миокарда), острое нарушение мозгового кровообращения (15,2% против 7,4%).

Фибрилляция предсердий в анамнезе пациентов с повторным ИМ была определена 6,2% случаях, а в группе пациентов без повторного ИМ - 2,2%.

В анамнезе стентирование было проведено в 115 (75,2%) случаях, среди которых 14 (87,5%) пациентам с повторным ИМ, что было выше в сравнении с 101 (73,7%) участников без повторного ИМ.

Полученные результаты показывают, что уровень триглицеридов имел определенную взаимосвязь с риском развития повторного ИМ с показателями ОШ 3.19 (95% ДИ: 0.1-12.7), $p=0.01$. В дополнении, уровни ЛПВП (ОР 3.85; 95% CI: 4.9-15.4), уровни глюкозы в крови (ОШ 3.19; 95% ДИ: 1.4-12.7), со статистически достоверной разницей равной $p=0.001$ и $p=0.01$, соответственно. Наличие признаков аритмии также увеличивало риски развития повторного ИМ.

4. Результаты исследования фармакогеномики пациентов с инфарктом миокарда казахской популяции

Генетические исследования проведены и проанализированы на базе научной лаборатории «Центр коллективного пользования» НАО «КазНМУ им С.Д. Асфендиярова».

При наличии известного генетического профиля пациента, фармакологи могут адаптировать схему лечения и дозировки лекарственных препаратов по конкретным потребностям пациента.

Изучены полиморфизмы генов, влияющих на метаболизм следующих лекарственных препаратов: клопидогрел, варфарин, статины (симбастатин, аторвастатин, парвостатин), бета-адреноблокаторы, аспирин.

Клопидогрел назначают для снижения риска ИМ и инсульта с острым коронарным синдромом или после чрескожного коронарного вмешательства. Несмотря на доступность новых и более мощных

препаратов (прасугрела, тикагрелора), клопидогрел остается наиболее часто назначаемым антиагрегантным.

На метаболизм клопидогреля влияют полиморфизмы следующих генов: CYP2C19, CYP2C19*3, CYP2C19*4 и CYP2C19*17. CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, которые представляют собой ферменты, участвующие в метаболизме клопидогреля. Полиморфизм rs4149056 в гене CYP2C19 контролирует метаболизм клопидогреля в печени. Этот ген кодирует фермент под названием цитохром P450 2C19, который отвечает за превращение клопидогреля в его активную форму.

При анализе у казахской популяции распределение частот генотипов по полиморфизму rs4149056 гена CYP2C19 (SLCO1B1): A=T, B=C показал, что у пациентов с ИМ преобладают носители дикого типа AA, характеризующиеся нормальным метаболизмом статинов и клопидогреля. Также другие аллельные варианты полиморфизма rs4149056, такие как CYP2C19*3, CYP2C19*17, CYP2C19*5 связаны с измененной активностью фермента CYP2C19 и влияют на метаболизм лекарственных препаратов. В таблице 10 представлены гены и полиморфизмы, влияющие на активность клопидогреля у казахской популяции.

Таблица 10 - Гены и полиморфизмы, влияющие на активность клопидогреля у казахской популяции

Ген	Полиморфизм	Носители типа	Применение
CYP2C19 (SLCO1B1)	rs4149056	AA	Нормальный метаболизм клопидогреля и статинов
CYP2C19*3	rs4986893	BB	Нормальный метаболизм клопидогреля
		AB	Сниженный ответ на клопидогрел
CYP2C19*17	rs12248560	BB	Нормальный метаболизм клопидогреля
CYP2C19	rs10757274	AB и BB	Сниженный ответ на клопидогрел
CYP3A4	rs2246709	AA и AB	Повышенный риск резистентности к терапии клопидогреля

Изучение распределения частот генотипов по полиморфизму rs4986893 гена CYP2C19*3: A=T, B=C выявил, что у казахской популяции распределение генотипов идет в пользу BB, т.е. нормальных активных метаболизаторов, носители AB генотипа характеризуются на половину сниженной активностью фермента и сниженным ответом на лечение клопидогрелом (таблица 10).

Анализ распределения частот генотипов по полиморфизму rs12248560 гена CYP2C19*17: A=A, B=G установил, что у казахской популяции по данному полиморфизму преобладает гомозиготный генотип BB, характеризующиеся нормальной, типичной активностью фермента, носители гетерозиготного варианта AB также достаточно хорошо

усваивают лечение клопидогрелом без осложнений кровотечениями, по сравнению с плохими метаболизаторами AA (таблицы 10, 11).

Таблица 11 - Распределение генотипов в казахской популяции пациентов с инфарктом миокарда

Ген	SNP	Аллель	Генотип			Примечание
			AA	AB	BB	
CYP2C19*2	rs4244285	T=A(ТТ/СТ)	0	23	377	AB и AA слабые метаболизаторы входят в группу риска по СС осложнениям
CYP2C19*3	rs4986893	T=A(ТТ/СТ)	0	30	370	BB нормальная активность фермента, AB в половину снижена активность
CYP2C19*17	rs12248560	GG=BB GA=AB	4	73	312	AB и AA быстрые метаболизаторы клопидогреля

Изучение полиморфизма rs10757274 гена CYP2C19 показал, что в большей степени в нашей выборке преобладают генотипы AB и BB, что означает о сниженном ответе на терапию клопидогрелом. По полиморфизму rs2246709 гена CYP3A4: A=A, B=G по казахской выборке превалирует AA и AB генотипы, с данным генотипом имеют повышенный риск резистентности к терапии клопидогрелом (Таблица 10).

В таблице 12 представлены распределение генотипов по генам чувствительности к варфарину. Из таблицы видно, что частота генотипов по полиморфизму (rs1799853) гена CYP2C9*2: A=T, B=G преобладают генотипы BB и AB нормальных метаболизаторов и гетерозиготы AB пациентов, нуждающиеся в сниженных дозах варфарина.

Таблица 12 - Распределение генотипов по генам чувствительности к варфарину

Ген	SNP	Аллель	Генотип			Примечание
			AA	AB	BB	
CYP2C9*2	rs1799853	TT=AA,GG=BB	0	23	377	AB – медленные метаболизаторы, необходимы более низкие дозы варфарина, BB- норма
CYP2C9*3	rs1057910	CC=BB,AB=AC	364	33	1	BB- медленный метаболизатор, AA- норма, AB- промежуточный метаболизатор

Ген	SNP	Аллель	Генотип			Примечание
			AA	AA	AA	
VKORC1	rs9923231	AA=AA,GG=BB	209	164	30	1639G>A,AA – низкие дозы варфарина . - 1639GG,BB- высокие дозы варфарина
CALU	rs339097	AA=AA/GG=BB	399	4	0	BB – потребность в более высокой дозе варфарина, AA- более низкая доза
GGCX	rs11676382	GG=BB,CC=AA	386	17	0	AB/BB потребность в более низких дозах варфарина AA- нормальные метаболизаторы

Распределение генотипов по генам чувствительности к статинам показывает, что по данному полиморфизму доминирует группа с BB генотипом характеризуется заниженной концентрацией аторвастатина в плазме крови, что не рекомендовано для длительного применения. Носителям генотипа AB так же не рекомендована терапия аторвастатином. Носителям AA генотипа выступают нормой по данному статину (таблица 13).

Таблица 13 - Распределение генотипов по генам чувствительности к статинам

Ген	SNP	Аллель	Генотип			Примечание
			AA	AB	BB	
SLCO1B1	rs4149056	TT=AA, CC=BB	287	112	4	AA-повышенный гипопиридемический ответ на симвастатин, меньшая экспозиция аторвастатина
CYP3A4	rs2246709	AA=AA, GG=BB	205	152	34	AB и BB- не проявляют повышенный риск резистентности к клопидогрелю и статинам по сравнению с AA- связан с повыш.риском резистентности
	rs35599367	AA=AA, GG=BB	1	15	387	AA, AB-необходимы сниженные дозы статинов для оптимального контроля липидов

Ген	SNP	Аллель	Генотип			Примечание
			AA	AA	AA	
CYP2C9	rs1799853(*2)	TT=AA, CC=BB	0	23	377	AB, AA-медленные метаболизаторы флувастатина несущие нефункциональный аллель
	rs1057910(*3)	AA=AA, CC=BB	364	33	1	BB-норма, AB(*1/*3)- снижена активность фермента, AA- значительное снижение активности фермента
PCSK9	rs11591147	TT=AA, GG=BB	1	397	0	AA, AB генотипы привержены к реакции X-ЛПНП при лечении аторвастатином у людей с ишемической болезнью
ABCG2	rs2231142	TT=AA, GG=BB	24	107	271	AA-более высокие концентрации аторвастатина в плазме крови, BB-низкая концентрация

Распределение частот генотипов по полиморфизму rs12041331 гена PEAR1: A=A, B=G. Преобладает генотип BB данные пациента имеют сниженный риск ИМ при лечении аспирином, в отличие от носителей AB варианта имеющих повышенный риск ИМ, генотип AA относят в особую группу риска инфаркта при назначении аспирина (таблица 14).

Таблица 14 - Гены и полиморфизмы, влияющие на активность аспирина у казахской популяции

Ген	Полиморфизм	Носители типа	Применение
PEAR1	rs12041331	BB	Данные пациента имеют сниженный риск ИМ при лечении аспирином
ITGA2	rs1062535	AB и AA	Подвержены риску остаточной реактивности тромбоцитов при терапии аспирином

Распределение частот генотипов по полиморфизму rs1062535 гена ITGA2: A=A, B=G выявило, что по казахской выборке значимыми являются генотипы AB и BB. Пациенты, перенесшие ИМ и являющиеся носителями AB и AA генотипов подвержены риску остаточной реактивности тромбоцитов при терапии аспирином.

По нашей выборке распределение частот генотипов по полиморфизму rs17465637 гена MIA3: A=A, B=C. показало наличие AB-189 и BB-149 генотипов, гомозиготы по A аллелю AA-63 выражены в меньшей степени.

Носители BB варианта входят в группу риска по ишемическим заболеваниям и предрасположенности к инфаркту миокарда.

Заключение

На сегодняшний день в мире проводятся множество исследований относительно прогностических полиморфизмов, которые доказаны у других этносов и ассоциированы с развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе и инфаркта миокарда.

Для внедрения аналогичных результатов в клиническую практику в Республике Казахстан возникла необходимость изучения связи выявленных полиморфизмов с данным заболеванием у лиц казахской популяции, а также нахождение новых полиморфизмов генов.

Изучение факторов риска развития инфаркта миокарда у лиц казахской национальности определило взаимосвязь с такими факторами как мужской пол, курение, злоупотребление алкоголем, наследственность, высокий уровень триглицеридов и глюкозы в крови и наличием аритмии.

Также в результате исследования в казахской популяции изучены гены и выявлены полиморфизмы, влияющие на метаболизм препаратов, таких как варфарин, клопидогрел, аспирин и статины, имеющие высокую прогностическую ценность и клиническую значимость при сердечно-сосудистых заболеваниях.

В дальнейшем, внедрение генетических технологий и семейного скрининга позволит выявить факторы риска и решить проблемы профилактики ССЗ. Генетический тест станет частью обычной клинической оценки пациентов.

Регулярный мониторинг может помочь выявить любые побочные эффекты лекарств и соответствующим образом скорректировать план лечения пациентов. Врачи совместно с клиническими фармакологами, принимая во внимание генетические вариации, могут предоставлять пациентам персонализированные лекарства, улучшая результаты лечения и снижая риск инфаркта миокарда.

Список использованной литературы

1. Theo Vos, Stephen S. Lim, Cristiana Abbafati et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *The Lancet* - 2020. - Vol. 396, Issue 10258. P.1204-1222.
2. Imamatdinova A.M., Izenkova A.K., Kosherbayeva L.K. The experience of foreign countries in carrying out measures for the prevention of diseases of the circulatory system. Literature review // *Science & Healthcare* - 2022. - Vol. 24, Issue 1. P.98-107.
3. Yusuf S. A study of risk factors for first myocardial infarction in 52 countries and over 27,000 subjects - INTERHEART // Paper presented at the European Society for Cardiology Congress / Summary prepared by Murphy M.S.A. / Munich, (Aug-Sept) - 2004.
4. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet* - 2004. - Vol. 364, Issue 9438. P.937-52.
5. Strazzullo P., D'elia L., Cairella G. et al. Excess body weight and incidence of stroke meta-analysis of prospective studies with 2 million participants // *Stroke* - 2010. - Vol. 41, P.418-26.
6. Jun Zhu, Xiaohua Su, Gang Li et al. The incidence of acute myocardial infarction in relation to overweight and obesity: a meta-analysis // *Arch Med Sci* - 2014. - Vol. 10, Issue 5. P.855- 862.
7. Mehta L., Devlin W., Mccullough PA. et al. Impact of body mass index on outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction // *Am J Cardiol* - 2007. - Vol. 99, P.906-10.
8. Dhoot J., Tariq S., Erande A. et al. Effect of morbid obesity on in-hospital mortality and coronary revascularization outcomes after acute myocardial infarction in the United States // *Am J Cardiol* - 2013. - Vol. 111, P.1104-10.
9. Park D.W., Kim Y.H., Yun S.C. et al. Association of body mass index with major cardiovascular events and with mortality after percutaneous coronary intervention // *Circ Cardiovasc Interv* - 2013. - Vol. 6, P.146-53.
10. Roerecke M., Rehm J. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers // *BMC Med* - 2014. - Vol. 12, P.182.
11. Holmes M.V., Dale C.E., Zuccolo L. et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data // *BMJ* - 2014. - Vol. 349, P.g4164.
12. Gemes K., Janszky I., Laugsand L.E. et al. Alcohol consumption is associated with a lower incidence of acute myocardial infarction: results from a large prospective population-based study in Norway // *J Intern Med* - 2016. - Vol. 279, Issue 4. P.365-75.

13. Mostofsky E., van der Bom J.G., Mukamal K.J. et al. Risk of myocardial infarction immediately after alcohol consumption // *Epidemiology* - 2015. - Vol. 26, Issue 2. P.143-50.

14. Lee M.G., Jeong M.H., Lee K.H. Prognostic impact of diabetes mellitus and hypertension for mid-term outcome of patients with acute myocardial infarction who underwent percutaneous coronary intervention // *J Cardiol* - 2012. - Vol. 60, Issue 4. P.257-63.

15. Xhaxho J., Xhaxho S., Jata B. et al. Arterial hypertension and diabetes on ischemic stroke vs myocardial infarction // *Journal of the Neurological Sciences* - 2015. - Vol. 357. P.e421.

16. Correia A., Ricardo G., Marco S. et al. Impact of arterial hypertension in patients with acute myocardial infarction // *European Heart Journal* - 2013. - Vol. 34, P.2360-2360.

17. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Статистический сборник «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году». - 2017. - 75 с.

18. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Статистический сборник «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2020 году». - 2020. - 73 с.

19. Альмуханова А.Б., Кумар А.Б., Уменова Г.Ж. и др. Оценка качества жизни пациентов после перенесенного ОКС // *Вестник КазНМУ*. - 2019. - N 3. - С.81-82.

20. Ногаева М.Г., Тулеутаева С.А. Распространенность болезней системы кровообращения в Республике Казахстан // *Medicine* - 2014. - N 10. - С.13-16.

21. Постановление Правительства Республики Казахстан от 12 октября 2021 года № 725. Об утверждении национального проекта «Качественное и доступное здравоохранение для каждого гражданина «Здоровая нация». - URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2100000725>

22. Постановление Правительства РК от 26 декабря 2019 года №982 «Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020 – 2025 годы». - URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P1900000982/history>

23. Садыкова А.Д., Смаилова А.А., Шалапов Д.М. и др. Эпидемиология основных фатальных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). // *Медицина*. - 2017. - N 11(185). - С.61-64.

24. Shafter A.M., Shaikh K., Johannis A. et al. De-risking primary prevention: role of imaging // *Ther Adv Cardiovasc Dis* - 2021. - Vol. 15, doi: 10.1177/17539447211051248.

25. Emerging Risk Factors Collaboration. Di Angelantonio E., Gao P., Pennells L. et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction // *JAMA* - 2012. - Vol. 307, Issue 23. P.2499-506.

26. Махмутов Р.Ш., Уринов О., Анарбаева М.Р. и др. Анализ распространенности острого коронарного синдрома/острого инфаркта миокарда и потенциал факторов риска у больных в одном из районов г.

Ташкента (по данным когортного проспективного исследования) // *Евразийский кардиологический журнал*. - 2012. - N 1. - С.26-32.

27. Valtorta N.K., Kanaan M., Gilbody S. et al. Loneliness, social isolation and risk of cardiovascular disease in the English Longitudinal Study of Ageing // *Eur J Prev Cardiol* - 2018. - Vol. 25, Issue 13. P.1387-1396.

28. Petersen L.K., Christensen K., Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds // *Age Ageing* - 2010. - Vol. 39, Issue 6. P.674-80.

29. Бойцов С.А., Ватолина М.А., Самородская И.В. и др. Мнение врачей о роли отдельных факторов смертности от болезней системы кровообращения в регионах Российской Федерации//Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2015. - N 4. - С.53-60.

30. Гордиенко А.В., Сотников А.В., Сахин В.Т. Факторы, определяющие выраженность атеросклероза коронарных артерий у военнослужащих с инфарктом миокарда // *Военно-медицинский журнал*. - 2019. - N 340 (6). - С.55-61.

31. Fan M., Sun D., Zhou T. et al. Sleep patterns, genetic susceptibility, and incident cardiovascular disease: a prospective study of 385 292 UK biobank participants // *Eur Heart J* - 2019. - Vol. 33, Issue 4. P.860-867.

32. Константинова Е.В., Балаян Н.М., Шостак Н.А. Инфаркт миокарда у молодых: причины и прогноз заболевания // *Клиницист*. - 2017. - N 11(1). - С.10-15.

33. Подзолков В., Наткина Д., Драгомирецкая Н. Инфаркт миокарда у молодых пациентов: новый взгляд на "старые" факторы риска // *Врач*. - 2015. - N 8. - С.7-10.

34. Garshick M.S., Vaidean G.D., Vani A. et al. Cardiovascular Risk Factor Control and Lifestyle Factors in Young to Middle-Aged Adults with Newly Diagnosed Obstructive Coronary Artery Disease // *Cardiology* - 2019. - Vol. 142, Issue 2. P.83-90.

35. Zimmerman F.H., Cameron A., Fisher L.D. et al. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry) // *J Am Coll Cardiol* - 1995. - Vol. 26, Issue 3. P.654-61.

36. Гончаров С.А. Особенности систолической функции левого желудочка при инфаркте миокарда с сопутствующей артериальной гипертензией у мужчин моложе 60 лет//Известия Российской Военно-медицинской академии. - 2020. - N 39(1S). - С.38-40.

37. Нуржанова М.А., Бурибаева Ж.К., Тундыбаева М.К. и др. Особенности развития инфаркта миокарда у пациентов с предшествующей операции коронарного шунтирования в сравнении без коронарного шунтирования // *Вестник КазНМУ*. - 2021. - N 2. - С.70-76.

38. Нуржанова М.А., Темурова А.Е., Жанкетаева Ж.М. и др. Инфаркт миокарда и хроническая болезнь почек: что ожидать? (обзорная статья) // *Вестник КазНМУ*. - 2021. - N 2. - С.77-81.

39. Катимова А.А., Куандык М.С., Науанова Д.С. и др. Гендерные особенности ишемической болезни сердца у больных пожилого и старческого возраста // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. Вестник КазНМУ. - 2021. - N 1. - С.35-39.
40. Levitan E.B., Muntner P., Chen L. et al. Burden of Coronary Heart Disease Rehospitalizations Following Acute Myocardial Infarction in Older Adults // Cardiovasc Drugs Ther - 2016. - Vol. 30, Issue 3. P.323-31.
41. Nikpay M., Goel A., Won H.H. et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease // Nat Genet - 2015. - Vol. 47, Issue 10. P.1121-1130.
42. Dehghan A., Bis J.C., White C.C. et al. Genome-Wide Association Study for Incident Myocardial Infarction and Coronary Heart Disease in Prospective Cohort Studies: The CHARGE Consortium // PLoS One - 2016. - Vol. 11, Issue 3. P.e0144997.
43. McPherson R., Pertsemlidis A., Kavaslar N. et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease // Science - 2007. - Vol. 316, P.1488-91.
44. Schunkert H., Gotz A., Braund P. et al. Repeated replication and a prospective meta-analysis of the association between chromosome 9p21.3 and coronary artery disease // Circulation - 2008. - Vol. 117, P.1675-84.
45. Shen G.Q., Li L., Rao S. et al. Four SNPs on chromosome 9p21 in a South Korean population implicate a genetic locus that confers high cross-race risk for development of coronary artery disease // Atheroscl Thromb Vasc Biol - 2008. - Vol. 28, P.360-365.
46. Hinohara K., Nakajima T., Takahashi M. et al. Replication of the association between a chromosome 9p21 polymorphism and coronary artery disease in Japanese and Korean populations // J Hum Genet - 2008. - Vol. 53, P.357-359.
47. Hiura Y., Fukushima Y., Yuno M. et al. Validation of the association of genetic variants on chromosome 9p21 and 1q41 with myocardial infarction in a Japanese population // Circ J - 2008. - Vol. 72, P.1213-1217.
48. Maitra A., Dash D., John S. et al. A common variant in chromosome 9p21 associated with coronary artery disease in Asian Indians // J Genet - 2010. - Vol. 88, P.113-118.
49. Saleheen D., Alexander M., Rasheed A. et al. Association of the 9p21.3 locus with risk of first-ever myocardial infarction in Pakistanis: case-control study in South Asia and updated meta-analysis of Europeans // Arterioscler Thromb Vasc Biol - 2009. - Vol. 30, P.1467-1473.
50. Шестерня П.А., Шульман В.А., Никулина С.Ю. Генетические аспекты инфаркта миокарда: проблемы и перспективы // Российский кардиологический журнал. - 2012. - N 1. - С.4-9.
51. Erdmann J., Grosshennig A., Braund P.S. et al. New susceptibility locus for coronary artery disease on chromosome 3q22.3 // Nat Genet - 2009. - Vol. 41, P.280-282.

52. Goncharova I.A., Nazarenko M.S., Babushkina N.P. et al. Genetic Predisposition to Early Myocardial Infarction // Mol Biol - 2020. - Vol. 54, Issue 2. P.224-232.
53. Кукава Н. Г., Титов Б. В., Осьмак Г. Ж. и др. Мультилокусный анализ генетической предрасположенности к инфаркту миокарда у русских: репликационное исследование // Acta Naturae - 2017. - N 4(35). - С.77-86.
54. Wakil S.M., Ram R., Muiya N.P. et al. A genome-wide association study reveals susceptibility loci for myocardial infarction/coronary artery disease in Saudi Arabs // Atherosclerosis - 2016. - Vol. 245, P.62-70.
55. Matsuoka R., Abe S., Tokoro F. et al. Association of six genetic variants with myocardial infarction // Int J Mol Med - 2015. - Vol. 35, Issue 5. P.1451-9.
56. Yamada Y., Nishida T., Ichihara S. et al. Association of a polymorphism of BTN2A1 with myocardial infarction in East Asian populations // Atherosclerosis - 2011. - Vol. 215, Issue 1. P.145-52.
57. Wang Y., Wang L., Liu X. et al. Genetic variants associated with myocardial infarction and the risk factors in Chinese population // PLoS One - 2014. - Vol. 9, Issue 1. P.e86332.
58. Kim J.A., Ceccarelli R., Lu C.Y. Pharmacogenomic Biomarkers in US FDA-Approved Drug Labels (2000-2020). J Pers Med. 2021 Mar 4;11(3):179. doi: 10.3390/jpm11030179. PMID: 33806453; PMCID: PMC8000585.
59. Информация и легенда на этикетке препарата ФармГКБ. [(по состоянию на 10 ноября 2020 г.)]; Доступно онлайн: <https://www.pharmgkb.org/page/drugLabelLegend>.
60. Мехта Д., Убер Р., Ингл Т., Ли К., Лю З., Таккар С., Нин Б., Ву Л., Ян Дж., Харрис С. и др. Изучение фармакогеномной информации в маркировке лекарств, одобренных FDA, для облегчения применения точной медицины. Препарат Дисков. Сегодня. 2020; 25: 813-820. doi: 10.1016/j.drudis.2020.01.023. [PubMed] [CrossRef] [Академия Google].
61. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. Clin Pharmacol Ther. 2011 Mar;89(3):464-7. doi: 10.1038/clpt.2010.279. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21270786; PMCID: PMC3098762.
62. Кассандра Уайт, Родни Скотт, Кристин Л. Пол, Стивен П. Экланд, Фармакогеномика в эпоху персонализированной медицины, Медицинский журнал Австралии, 2022.1 0.5694/mja.2.51759, 217, 10, - 510-513.
63. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов // Рекомендации для практикующих врачей.- Москва.-2011.- 88 с..
64. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, Rongen GA, van Schaik RH, Schalekamp T, Touw DJ, van der Weide J, Wilffert B, Deneer VH, Guchelaar HJ. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. Clin Pharmacol Ther. 2011 May; 89(5):662-73. doi: 10.1038/clpt.2011.34. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21412232.

Список рекомендуемой литературы

1. Garshick M.S., Vaidean G.D., Vani A. et al. Cardiovascular Risk Factor Control and Lifestyle Factors in Young to Middle-Aged Adults with Newly Diagnosed Obstructive Coronary Artery Disease // *Cardiology* - 2019. – Vol. 142, Issue 2. P.83–90.
2. Sesso H.D., Lee I.M., Gaziano J.M. et al. Maternal and Paternal History of Myocardial Infarction and Risk of Cardiovascular Disease in Men and Women // *Circulation* - 2001. – Vol. 104, Issue 4. P.393-8.
3. Shotan A., Gottlieb S., Goldbourt U. et al. Israeli Thrombolytic Survey Group. Prognosis of patients with a recurrent acute myocardial infarction before and in the reperfusion era—a national study // *Am Heart J* - 2001. – Vol. 141, Issue 3. P.478-84.
4. Сычев Д.А., Черняева М.С., Остроумова О.Д. Генетические факторы риска развития нежелательных лекарственных реакций. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(1):48-64. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-48-64>.
5. Sychev D.A., Chernyaeva M.S., Ostroumova O.D. Genetic Risk Factors for Adverse Drug Reactions. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022; 10(1):48-64. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-48-64>.
6. Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Введение в психофармакогенетику. - СПб: Издательский центр СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2015.- 272 с.

Чек-лист для заполнения базы данных пациентов с инфарктом миокарда

Городская поликлиника № _____

Врач-кардиолог: _____

Критерии включения	
Лица казахской национальности	<input type="checkbox"/> Да
Возраст до 59 лет включительно на момент первичного инфаркта миокарда	<input type="checkbox"/> Да
Инфаркт миокарда установлен в соответствии с критериями ЕОК: Нарастание и/или снижение уровня сердечного тропонина (при условии, что хотя бы одно значение превышало 99 перцентиль от верхней границы нормы) должно сочетаться хотя бы с одним признаком из нижеперечисленных: • Симптомы ишемии миокарда • Вновь возникшие ишемические изменения на ЭКГ • Появление патологического зубца Q • Выявление по данным визуализирующих методик новых участков нежизнеспособного миокарда, либо новых участков нарушения локальной сократимости предположительно ишемической этиологии • Выявление тромба в коронарных артериях по данным коронароангиографии или аутопсии (не для ИМ 2 и 3 типов)	<input type="checkbox"/> Да
Наличие коронароангиографии (до 5 лет)	<input type="checkbox"/> Да
Критерии исключения	
1. Возраст при первичном инфаркте миокарда 60 лет и старше	
2. Пороки сердца, врожденные и приобретенные	
3. Неишемические кардиомиопатии	
4. Аутоиммунные заболевания	
5. Сахарный диабет на момент развития первичного инфаркта миокарда	
6. Терминальные стадии почечной и печеночной недостаточности	
7. Онкологические заболевания	
ФИО пациента	
Идентификационный код	
Дата обследования	
Дата рождения	
Возраст	

Пол	<input type="checkbox"/> Муж <input type="checkbox"/> Жен
Место жительства	<input type="checkbox"/> город <input type="checkbox"/> район/село
Семейный статус	<input type="checkbox"/> Брак <input type="checkbox"/> Не в браке
Образование	<input type="checkbox"/> Среднее специальное <input type="checkbox"/> Высшее <input type="checkbox"/> Послевузовское профессиональное
Работает	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Дата наступления первичного ИМ	
Возраст при первичном ИМ	
Повторный ИМ	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Если да, возраст при повторном ИМ	
Рост (м)	
Вес (кг)	
Индекс массы тела	
Показатель артериального давления (на данный момент)	
ЧСС (на данный момент)	
Курит на данный момент	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Если да, стаж курения (количество лет)	
Курил на момент ИМ	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Если да, стаж курения на момент ИМ (количество лет)	
Алкоголь	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да

Наследственность по ИМ	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> мать <input type="checkbox"/> отец <input type="checkbox"/> родные брат/сестра <input type="checkbox"/> дети <input type="checkbox"/> не знаю
Если да, указать возраст перенесенного ИМ	
Наличие АГ в анамнезе	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
АГ на момент первичного ИМ	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Максимальный уровень АД (мм.рт.ст)	
ОНМК (острое нарушение мозгового кровообращения) в анамнезе	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Если да, указать возраст, в котором было ОНМК	
Фибрилляция предсердий	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Если да, сколько лет в анамнезе	
Форма	<input type="checkbox"/> Пароксизмальная <input type="checkbox"/> Персистирующая <input type="checkbox"/> Постоянная
ЭКГ	
Полная блокада ЛНПГ	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
QS	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Патологический зубец Q (qRS)	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
КАГ (коронароангиография) (поражение более 50%)	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Ствол	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
ПМЖВ (передняя межжелудочковая ветвь)	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Огибающая	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да

ПКА (правая коронарная артерия)	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Стентирование	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Если да, указать какое в момент ИМ	<input type="checkbox"/> Плановое <input type="checkbox"/> Экстренное в момент ИМ <input type="checkbox"/> Экстренное
указать сосуд, который стентировали	<input type="checkbox"/> ствол <input type="checkbox"/> ПМЖВ <input type="checkbox"/> ОА <input type="checkbox"/> ПК
АКШ (Аортокоронарное шунтирование)	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Если да, указать какое в момент ИМ	<input type="checkbox"/> Плановое <input type="checkbox"/> Экстренное в момент ИМ <input type="checkbox"/> Экстренное
Данные ЭХОКГ при ИМ	
ЛП (Левое предсердие)	
КДР (конечный диастолический размер)	
КСР (конечный систолический размер)	
КДО (Конечный диастолический объем)	
КСО (Конечный систолический объем)	
Тмжп (толщина межжелудочковой перегородки)	
Тзслж (толщина задней стенки левого желудочка.)	
ФВ (Фракция выброса)	
Зоны гипо-акинезии	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Аневризма	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Данные ЭХОКГ на данный период (не позднее 12 мес)	
ЛП (Левое предсердие)	
КДР (конечный диастолический размер)	
КСР (конечный систолический размер)	

КДО (Конечный диастолический объем)	
КСО (Конечный систолический объем)	
Тмжп (толщина межжелудочковой перегородки)	
Тзслж (толщина задней стенки левого желудочка.)	
ФВ (Фракция выброса)	
Зоны гипо-акинезии	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Аневризма	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Анализы	
Гликированный гемоглобин Hb	
Липидный спектр крови	ОХС (Общий холестерин)
	ХСЛПНП (Холестерин липопротеинов низкой плотности)
	ХСЛПВП (Холестерин липопротеинов высокой плотности)
	ТГ (Триглицериды)
АЛТ	
АСТ	
ГГТТ (Гамма-глутамилтрансфераза)	
Креатинин	
СКФ (Скорость клубочковой фильтрации)	
Лабораторные исследования: (указанные в протоколах диагностики и лечения) (Заполняется с истории болезни)	
Гемоглобин	
Глюкоза крови	

ФИО врача: _____

Дата: _____

Подпись: _____