УДК 575.174:616.132.2-089.5:611.778:616-089.17

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ЛОКУСА 9p21.3 В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

П.А. Шестерня, В.А. Шульман, С.Ю. Никулина

ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздравсоцразвития России
E-mail: shesternya75@mail.ru

PROSPECTS OF USING 9P21.3 POLYMORPHISMS IN RISK ASSESSMENT AND OUTCOMES AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

P.A. Shesternya, V.A. Shulman, S.Yu. Nicoulina

Krasnoyarsk State Medical University n.a. Professor V.F. Voyno-Yasenetsky

Отбор больных для выбора способа реваскуляризации является ключевым в определении успешности предстоящей процедуры. Основным в стратификации интра- и послеоперационного риска является оценка тяжести поражения коронарного русла по данным ангиографии. Использующиеся в настоящее время индексы не позволяют в полной мере оценить степень риска чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Одним из направлений повышения предикторного значения ангиографических, интегральных клинико-ангиографических шкал является их совместное использование с молекулярно-генетическими данными. Значительным достижением последних лет явилось открытие небольшого участка 9-й хромосомы – 9p21.3, ассоциированного с развитием инфаркта миокарда, течением и исходами заболевания. Выявлено также влияние локуса 9p21.3 на темпы прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС). Данный обзор литературы посвящен перспективному направлению – использованию результатов генетических исследований с целью стратификации риска больных перед ЧКВ и лучшего прогнозирования исходов коронарных вмешательств.
Ключевые слова: инфаркт миокарда, ЧКВ, полиморфизмы, хромосома 9p21.3, предикторы, шкала риска.

Adequate selection of patients for different revascularization approaches is the key in achievement of successful outcomes of the procedures. The main part of the intraoperative and postoperative risk stratification is an evaluation of angiographic coronary artery disease (CAD) severity. The use of currently available indexes does not allow rigorous prediction of risk for percutaneous coronary intervention (PCI). One of the approaches to increase predictive value of integrated clinical and angiographic scores is their combination with molecular genetic data. According to the recent studies, small locus of 9 chromosome (9p21.3) is significantly associated with the risk of myocardial infarction, CAD outcome, severity and progression rate. The present review discusses recent advances in the novel promising area of research aimed at the use of genomic data in risk stratification of patients before PCI to accurately predict coronary intervention outcomes.
Key words: myocardial infarction, PCI, polymorphisms, chromosome 9p21.3, predictors, risk score.

Введение

Несмотря на значительные успехи в проведении эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях (КА), выбор метода реваскуляризации у пациентов с многососудистым поражением и стенозом ствола левой КА (ЛКА) остается дискуссионным. Традиционно данная категория наиболее тяжелых пациентов подлежала открытой реваскуляризации, однако с внедрением в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием эндопротезирование КА по этим показаниям было переведено из класса III – "не эффективно", в класс IIb – "может быть рекомендовано" [27, 37]. Число эндопротезирований КА, проводимых у пациентов с многососудистым поражением и стенозом ствола ЛКА, не столь велико, но их количество ежегодно увеличивается [5, 8, 13]. При этом

ближайшие и отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) существенно различаются. Так, по данным регистра США, 30-месячная летальность после стентирования ствола ЛКА составляет 42,7% [13]. В то же время в Корейском регистре этот показатель составил 10% за аналогичный период наблюдения [36], а в исследовании SYNTAX летальность у данной категории больных в течение года была 4% [32].

Отбор больных для выбора способа реваскуляризации является ключевым в определении успешности предстоящей процедуры. Основным в стратификации интра- и послеоперационного риска является оценка тяжести поражения коронарного русла по данным ангиографии, с использованием интегральных индексов G.G. Gensini [22], D.R. Sullivan [49], Duke [30], SYNTAX [47]. Количество пораженных артерий, степень стеноза и его локализация, где каждому сегменту присвоен определенный коэффициент значимости, применяющиеся в индексах Gensini и Duke, не позволяют в полной мере оценить степень тяжести коронарного атеросклероза. В шкале Sullivan учитывается протяженность стеноза.

Наиболее совершенной является шкала SYNTAX. Впервые эта шкала была использована для стратификации больных по степени тяжести в исследовании по сравнению исходов у больных с трехсосудистым поражением или стенозом ствола ЛКА, подвергнутых стентированию или аортокоронарному шунтированию (SYNergy between PCI with TAXus and cardiac surgery). Для расчета риска по шкале SYNTAX используются не только величина, локализация и протяженность стенозов, но и наличие кальциноза КА, мышечных мостиков и др. Сумма баллов ≤22 отражает наименее тяжелое, 23–32 балла – среднее и ≥33 баллов – тяжелое поражение коронарного русла [12]. Во многих работах показано успешное использование шкалы SYNTAX для прогнозирования неблагоприятных исходов после ЧКВ при многососудистом поражении и стенозе ствола ЛКА [1, 15, 45, 51, 52].

В настоящее время предпринимаются различные подходы для усовершенствования шкалы SYNTAX. Так, в исследовании FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) предложена к использованию так называемая "функциональная шкала SYNTAX", когда по стандартной ангиографической шкале SYNTAX проводилась оценка только гемодинамически значимых ("продуцирующих ишемию") стенозов на основании измерения фракционного резерва кровотока [34]. Эта методика удобна при многососудистом поражении [2, 4, 40, 50] и бифуркационных стенозах [3]. По данным C. Nam и соавт. (2011), расчет "функциональной шкалы SYNTAX" позволяет значительно снизить количество пациентов с тяжелым поражением КА (≥33 баллов) и высоким риском неблагоприятных исходов – MACE (Major Adverse Cardiac Events), включающих сердечную смерть, повторный ИМ, повторную реваскуляризацию [34]. Предикторное значение "функциональной шкалы SYNTAX" в отношении MACE в течение 1 года после операции было более значимым в сравнении со стандартной шкалой SYNTAX (C-критерий по Harrell 0,677 против 0,630; p=0,02).

Стратификация риска исходов после чрескожных коронарных вмешательств. Другое направление повышения предикторного значения коронарографических индексов тяжести коронарного атеросклероза – их интеграция с клиническими данными. Использование клинических показателей для оценки периоперативного риска после кардиохирургических операций предложено V. Parsonet [38]. Клинические показатели используются также в калькуляторе EuroSCORE [35]. Эти рискометры учитывают несколько десятков клинических параметров, а алгоритм определения вероятности летального исхода основывается не на простом суммировании факторов, а сложном логическом анализе. "Новая Стратификация Риска" (NERS – NEw Risk Stratification), включающая 17 клинических, 4 интраоперационных и 33 ангиографических параметра, демонстрирует 92%-ую чувствительность и 74,1%-ую специфичность в отношении развития MACE в ближайшие 6 мес. после вмешательства [18]. Предложенный расчет риска имеет существенно лучшую предсказательность, чем шкала SYNTAX (70,5 и 35,2% для высокого риска; p<0,001). Однако для использования в реальной клинической практике подобные расчеты мало применимы. Расчет риска должен быть удобен в использовании и обладать достаточной предсказательной силой при минимально возможном количестве переменных.

"Клиническая шкала SYNTAX" несложна в использовании. При ее расчете к итоговому значению оценки ангиограммы по стандартной шкале SYNTAX добавлялись три критерия – возраст, фракция выброса и уровень креатинина (возраст/ФВ+1 балл за каждые 10 мл клиренса креатинина <60 мл/мин/1,73 м^2). Ретроспективно предикторное значение "клинической шкалы SYNTAX" в сравнении со стандартной шкалой SYNTAX в течение года после ЧКВ было достоверно выше как в отношении смерти – 0,80 и 0,70, так и в отношении MACE – 0,67 и 0,64 соответственно [21]. По данным А.Н. Самко с соавт., риск развития неблагоприятных исходов после стентирования ствола ЛКА также зависел от снижения скорости клубочковой фильтрации, но и был значительно выше у больных с сахарным диабетом [7].

Стратификация риска исходов после ЧКВ с использованием данных генетических исследований. В последнее время появились работы, в которых для стратификации риска исходов после чрескожных коронарных вмешательств использованы данные генетических исследований. Наиболее строгая ассоциация с развитием ИБС и ИМ доказана для локуса хромосомы 9p21.3. Особая роль этого региона генома человека в развитии ИБС впервые выявлена в 2007 г. одновременно в нескольких полногеномных исследованиях [23, 31, 42]. Позднее эти данные были подтверждены в различных этнических группах и мета-анализе [25, 29, 41]. Кроме поражения коронарных сосудов локус 9p21.3 хромосомы ассоциировался также с патологией сосудов другой локализации: аневризмой аорты, инсультом, атеросклерозом сонных артерий и периферических сосудов, аневризмами церебральных сосудов [12, 24, 48]. Однако механизмы, лежащие в основе взаимосвязи этого участка 9-й хромосомы с развитием ИБС, до настоящего времени неизвестны. Небольшой участок локуса 9p21.3-хромосомы (размером ~58 kb), ас-

социированный с риском развития ИБС и ее осложнений, расположен в регионе без известных на сегодняшний день генов (рис. 1).

Ближайшие к нему гены ингибиторов киназы CDK4 2A и 2B типов (CDKN2A и CDKN2B) и ген метилтиоаденозин фосфорилазы (MTAP) находятся более чем в 100kb от данного региона. Эти гены – супрессоры опухоли – кодируют синтез белков, играющих ключевую роль в регуляции процессов деления клетки. Снижение экспрессии генов CDKN2A, CDKN2B и MTAP достоверно коррелирует с развитием опухолей различной локализации. При этом никакой взаимосвязи этих генов с развитием атеросклероза, ИБС, инфаркта миокарда (ИМ) не выявлено [6, 28, 33].

Установлено, что в локусе 9p21.3 содержится некодирующая регуляторная рибонуклеиновая кислота (нкРНК ANRIL). ANRIL экспрессируется в тканях и клетках, пораженных атеросклерозом [14]. Роль локуса 9p21.3 в ускорении темпов прогрессирования атеросклероза показана на примере каротидного атеросклероза [53]. Можно предполагать, что данный участок генома влияет на клеточную пролиферацию и может приводить к дестабилизации ИБС [44]. Обсуждается также вопрос о влиянии 9p21.3-хромосомы на целостность атеросклеротической бляшки [16].

Показано, что риск развития ИБС у носителей одного аллеля C rs1333049 увеличивается на 15–35%. При наличии гомозиготного варианта CC (носительство обоих аллелей) риск возрастает на 30–70% [23, 31, 42]. При этом предикторная роль 9p21.3-хромосомы была независимой от известных “традиционных” факторов риска ИБС. В настоящее время в данном регионе хромосомы 9p21.3 определено более десяти однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), ассоциированных с развитием ИБС и ИМ. В крупном исследовании в Германии была показана строгая ассоциация полиморфных вариантов ОНП хромосомы 9p21.3 с наследственной отягощенностью. Риск развития ИМ среди гомозигот по аллелю риска с положительным семейным анамнезом был статистически значимо выше, чем у лиц, не имеющих семейного анамнеза

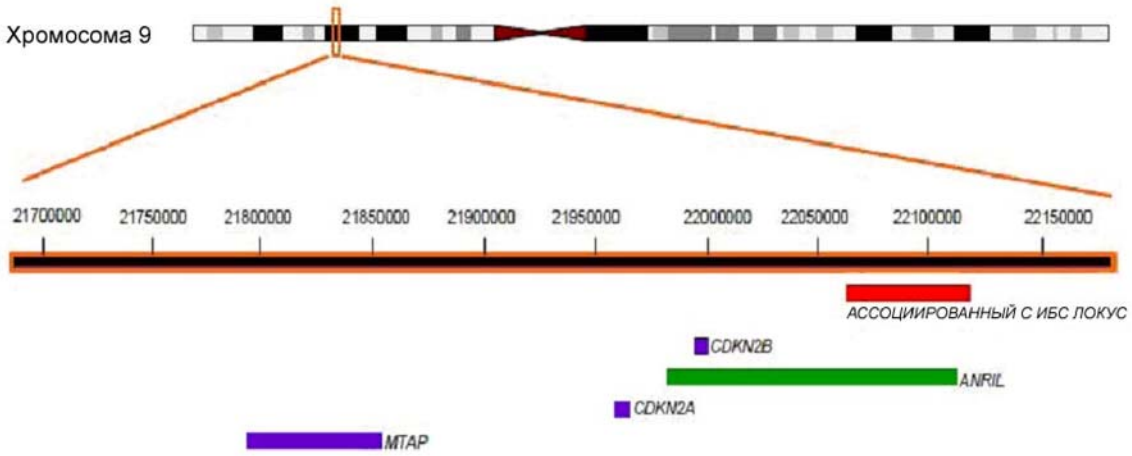

Рис. 1. Локус 9p21.3, ассоциированный с развитием ИБС

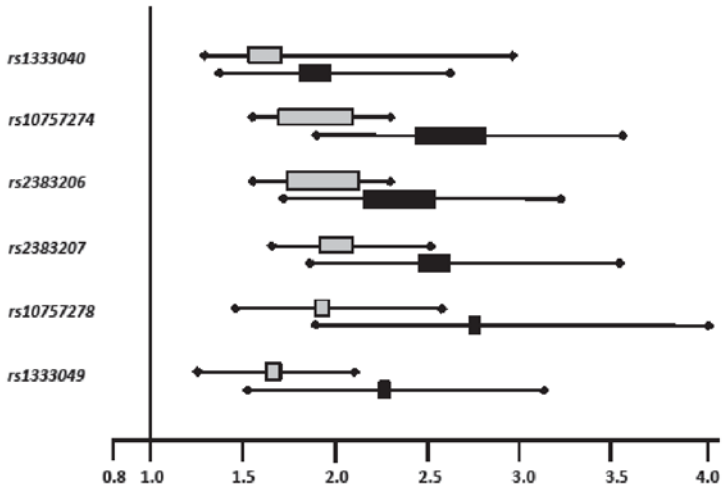

Рис. 2. Отношение шансов у носителей гомозиготного варианта в общей популяции (серый цвет) и среди лиц с отягощенной наследственностью по ИБС (черный цвет)

ИБС [43] (рис. 2).

Существенным открытием явилось влияние различных ОНП 9p21.3 не только на развитие, но и темпы прогрессирования ИБС, течение и исходы заболевания (табл. 1).

В крупном проспективном исследовании R.S. Patel с соавт. (2010), выполненном в Университете Эмори (Атланта, США), изучалась ассоциация хромосомы 9p21 с тяжестью коронарного атеросклероза и его прогрессированием по данным коронарной ангиографии (КАГ) [39]. Репрезентативным для данного региона хромосомы избрали ОНП rs10757278. В исследование вошло 2334 больных ИМ белой расы в возрасте от 20 до 94 лет (средний возраст составил 63,9±11,1 лет). В оценке тяжести поражения КА использовались индексы Gensini и Sullivan. Группы пациентов с различными полиморфными вариантами rs10757278 – AA, AG и GG – не имели различий по традиционным факторам риска, лабораторным параметрам и проведенному лечению. Носители аллеля риска G (как гетерозиготы AG, так и гомозиготы GG) статистически значимо чаще имели в анамнезе ИМ, предшествующие ЧКВ, что отражало более тяжелое течение ИБС в данных подгруппах. Логичным подтверждением этого были результаты КАГ: у носителей аллеля риска G значительно чаще обнаруживались гемодинамически значимые стенозы >50% (72,4% – AA; 79,0% – AG; 80,1% – GG, p=0,004), многососудистый тип поражения (49,5% – AA; 57,5% – AG; 60,5% – GG, p=0,003), стеноз ствола ЛКА (5,6% – AA; 8,5% – AG; 10,2% – GG, p=0,017), проксимальный тип поражения (60,8% – AA; 72,1% – AG; 72,7% – GG, p<0,001). Носительство аллеля G статистически значимо ассоциировалось со стенозом ствола ЛКА (ОШ 1,36; 95% ДИ 1,10-1,68) и проксимальным поражением КА (ОШ 1,32; 95% ДИ 1,13–1,54).

В отдаленном периоде наблюдения – от 2,5 до 7 лет (в среднем 4,5 года) – из общей группы больных у 308 проведены повторные КАГ. Состояние коронарного русла оценивалось как "прогрессирующее ухудшение" при увеличении индекса Gensini более чем на 1 балл в год и увеличение индекса Sullivan – более чем на 1% в год, ретроспективно. Прогрессирование коронарного атеросклероза у гетерозигот (AG) оказалось более чем в два раза чаще (ОР=2,51; 95% ДИ 1,26–4,99), а у гомозигот (GG) – в три раза чаще (ОР=3,42; 95% ДИ 1,54–7,6), чем у носителей только аллеля A. Полученные результаты не зависели не только от традиционных факторов риска, но и от терапии статинами.

Влияние генетических предикторов на тяжесть коронарного атеросклероза изучалось в канадском исследовании Ottawa Heart Genomics Study. Всех пациентов разделили на две подгруппы – ранней ИБС (до 55 лет у мужчин и 65 лет у женщин) и поздней ИБС. В последнюю включались пациенты более старшего возраста. Оценка КАГ проводилась по индексам Gensini и Duke. Ассоциация ОНП rs1333049 хромосомы 9p21.3 с тяжестью поражения КА была статистически значимой в обеих подгруппах. Отношение шансов (ОШ) трехсосудистого поражения на каждый аллель риска C составил 1,45 (95% ДИ 1,18–1,79) в подгруппе ранней ИБС и 1,70 (95% ДИ 1,35–2,14)– в подгруппе поздней ИБС [19].

В крупном итальянском проспективном исследовании, проходившем двухэтапно, изучались генетические предикторы отдаленных исходов ИМ. На первом этапе – случай–контроль – в исследование включено более 1,5 тыс. больных с развитием первого ИМ в возрасте до 45 лет. Наличие аллеля риска T rs1333040 хромосомы 9p21.3 статистически значимо ассоциировалось с развитием раннего ИМ. На втором этапе все выписанные пациенты наблюдались от 8 до 11,8 лет. В итоге оценено 16599 пациенто-лет. Отдаленный прогноз собран у 1434 человек (95%). Комбинированная конечная точка, включающая кардиальную смерть, повторный ИМ и коронарную реваскуляризацию, статистически значимо ассоциировалась с аллелем риска. При этом наибольший вклад в комбинированную конечную точку внесли повторные коронарные реваскуляризации, которые в течение периода наблюдения чаще выполнялись как в группе гетерозигот CT (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,17–1,63), так и гомозигот по аллелю риска TT (ОШ 1,90; 95% ДИ 1,36–2,65). Оценка КАГ (при поступлении и повторно) проводилась по индексу Duke. Средний период между исследованиями составил 6,6 лет. По данным ангиографии прогрессирование атеросклероза оказалось статистически значимо связанным с носительством аллеля риска T (p=0,002). Так, у носителей одного аллеля риска T вероятность прогрессирования атеросклероза была в полтора раза (ОШ 1,5; 95% ДИ 1,17–2,02), а у гомозигот по аллелю риска TT – вдвое выше (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,3–2,7) [10].

В рамках Глобального регистра острого коронарного синдрома – GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) общепринятая шкала риска GRACE дополнялась результатами генотипирования. Из общей когорты паци-

Таблица 1

Однонуклеотидные полиморфизмы локуса 9p21.3, ассоциированные с риском развития ИБС и ИМ, по данным полногеномных ассоциативных исследований

ОНП	Ген	Относительный риск развития ИМ у носителей одного аллеля риска	Влияние на течение ИБС	Ссылка
rs4977574	CDKN2A,	1,28 (1,23–1,33)	Развитие ИБС и ИМ в молодом возрасте	11, 23, 26, 31, 42
rs10757278	CDKN2B,	1,28 (1,22–1,35)	Прогрессирование коронарного атеросклероза	11, 20, 23, 29, 39, 43
rs1333049	MTAP,	1,47 (1,27–1,70)	Влияние на исходы ИМ, более тяжелое течение ИБС	11, 16, 17, 42, 43
rs1333040	ANRIL	1,29 (1,17–1,42)	Влияние на исходы ИМ, более тяжелое течение ИБС, развитие ИБС и ИМ в молодом возрасте	10, 11, 43
rs2383206rs2383207		1,39 (1,05–1,85)	Развитие ИБС и ИМ в молодом возрасте	9, 11, 43, 46
rs10757274		1,21 (1,04–1,40)	Развитие ИБС и ИМ в молодом возрасте	11, 43

ентов (n=2942), выписанных из стационара, в течение 6 мес. периода наблюдения (в среднем 195 дней) повторные ИМ наблюдались у 5,8% (n=170) и сердечная смерть – у 7% (n=205). Пациенты с повторными ИМ были ожидаемо старше, чаще имели трехсосудистое поражение КА, экстракардиальный атеросклероз. У них при поступлении чаще регистрировались острая сердечная недостаточность II–III функционального класса по Killip, тахикардия, более высокий уровень креатинина. Перечисленные показатели предопределили достоверно большие значения шкалы риска GRACE у пациентов с повторными ИМ [16].

При анализе результатов генотипирования выявлена также статистически значимая ассоциация полиморфизма rs1333049 с повторным ИМ в течение 6 мес. Так, аллель риска С самостоятельно, независимо от пола и возраста, увеличивала на 50% относительный риск (ОР) повторного ИМ (ОР 1,48; 95% ДИ 1,00–2,19) и комбинированной (повторный ИМ или сердечная смерть) конечной точки (ОР 1,58; 95% ДИ 1,00–2,48). Поскольку ассоциация rs1333049 с развитием повторного ИМ была независима от всех остальных факторов риска, авторы попытались включить носительство аллеля риска С в стандартную клиническую шкалу риска GRACE. Такая интеграция улучшала прогнозирование сердечной смерти в течение полугода после перенесенного ИМ, что подтверждалось статистическими расчетами (p=0,040). Улучшение предикторной роли в отношении повторного ИМ отмечено, но статистической значимости не достигло (p=0,073). Особенно вдохновляет тот факт, что данная работа хоть и является исследованием типа “случай–контроль”, но проведена в рамках многонационального регистра без искусственной селекции больных.

Заключение

Таким образом, представленные результаты, несомненно, свидетельствуют о перспективности генетических исследований с целью лучшего прогнозирования исходов коронарных вмешательств при ИБС. Очевидна необходимость поиска немногочисленных, но крайне значимых генетических факторов, использование которых позволило бы выделить группу больных высокого риска для проведения более агрессивной терапии. Вероятно, в ближайшем будущем молекулярно-генетические маркеры займут достойное место в решении этих проблем.

Литература

1. Громов Д.Г., Колединский А.Г., Сухоруков О.Е. и др. Отдаленные результаты ангиопластики коронарных артерий в зависимости от исходной тяжести их поражения, рассчитанной по шкале SYNTAX / Четвертый Российский Съезд интервенционных кардиологов: материалы конференции // Международный журнал интервенционной кардиологии. – 2011. – Т. 24. – С. 35.
2. Иванов В.А., Белякин С.А., Майсков В.В. и др. Определение тактики реваскуляризации миокарда у больных ИБС с многососудистым поражением коронарного русла / Четвертый Российский Съезд интервенционных кардиологов: материалы конференции // Международный журнал интервенционной кардиологии. – 2011. – Т. 24. – С. 49.
3. Иванов В.А., Белякин С.А., Майсков В.В. и др. Стентирование бифуркационных стенозов коронарных артерий с измерением фракционного резерва кровотока / Четвертый Российский Съезд интервенционных кардиологов: материалы конференции // Международный журнал интервенционной кардиологии. – 2011. – Т. 24. – С. 47.
4. Иткин Г.П., Ванюков А.Е., Конышева Е.Г. и др. Оценка гемодинамической значимости стеноза коронарных артерий для выработки показаний к реваскуляризации / Четвертый Российский Съезд интервенционных кардиологов: материалы конференции // Международный журнал интервенционной кардиологии. – 2011. – Т. 24. – С. 51.
5. Кононов А.В., Костянов И.Ю., Громов Д.Г. и др. Отдаленные клинико-ангиографические результаты стентирования ствола ЛКА / Четвертый Российский Съезд интервенционных кардиологов: материалы конференции // Международный журнал интервенционной кардиологии. – 2011. – Т. 24. – С. 74–75.
6. Назаренко М.С., Марков А.В., Слепцов А.А. и др. Статус метилирования гена *CDKN2A* ($P16^{INK4A}$ и $P14^{ARF}$) в тканях сонных артерий у больных атеросклерозом // Медицинская генетика. – 2012. – Т. 11 (2). – С. 34–37.
7. Самко А.Н., Батыралиев Т.А., Першуков И.В. и др. Роль клинических и ангиографических факторов в результатах применения в реальной клинической практике стандартных стентов и стентов, выделяющих лекарства, у больных с поражением незащищенного основного ствола левой коронарной артерии // Интервенционная кардиология. – 2009. – Т. 18. – С. 55–60.
8. Честюхин В.В., Миронков Б.Л., Покатилов А.А. и др. Значимость факторов, влияющих на оптимизацию стентирования ствола левой коронарной артерии // Интервенционная кардиология. – 2008. – Т. 16. – С. 11–17.
9. Abdullah K.G., Li L., Shen G.Q. et al. Four SNP's on chromosome 9p21 confer risk to premature, familial CAD and MI in an American Caucasian population (GeneQuest) // Ann. Hum. Genet. – 2008. – Vol. 72 (5). – P. 654–657.
10. Adrissino D., Berzuini C., Merlini P.A. et al. Influence of 9p21.3 genetic variants on clinical and angiographic outcomes in early-onset myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58 (4). – P. 426–434.
11. Beckie T.M., Groer M.W., Beckstead J.W. The relationship between polymorphisms on chromosome 9p21 and age of onset of coronary heart disease in black and white woman // Genetic Testing and Molecular Biomarkers – 2011. – Vol. 15 (6). – P. 435–442.
12. Bown M.J., Braund P.S., Thompson J. et al. Association between the coronary artery disease risk locus on chromosome 9p21.3 and abdominal aortic aneurysm // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2008. – № 1. – P. 39–42.
13. Brennan J.M., Dai D., Patel M.R. et al. Characteristics and long-term outcomes of percutaneous revascularization of unprotected left main coronary artery stenosis in the United States: a report from the National Cardiovascular Data Registry, 2004 to 2008 // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 59. – P. 648–654.
14. Broadbent H.M., Peden J.F., Lorkowski S. et al. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p // Hum. Mol. Genet. – 2008. – Vol. 17. – P. 806–814.
15. Brown A.J., McCormick L.M., Gajendragadkar P.R. et al. Prognosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction is predicted by extent and complexity of coronary artery disease by the SYNTAX score // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58. – P. 100.
16. Buysschaert I., Carruthers K.F., Dunbar D.R. et al. A variant at chromosome 9p21 is associated with recurrent myocardial infarction and cardiac death after acute coronary syndrome: The GRACE Genetics Study // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. –

P. 1132–1141.

17. Chan K., Motterle A., Laxton R.C. et al. Common variant on chromosome 9p21 predict severity of coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57. – P. 1497–1498.
18. Chen S.L., Chen J.P., Mintz G. et al. Comparison between the NERS (New Risk Stratification) score and the SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) score in outcome prediction for unprotected left main stenting // J. Am. Coll. Cardiol. Intv. – 2010. – No. 3. – P. 632–641.
19. Dandona S., Stewart A.F.R., Chen L. et al. Gene dosage of the common variant 9p21 predicts severity of coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56. – P. 479–486.
20. Franceschini N., Carty C., Buzkova P. et al. Association of genetic variants and incident coronary heart disease in multiethnic cohorts: the PAGE study // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2011. – Vol. 4 (6). – P. 661–672.
21. Garg S., Sarno G., Garcia-Garcia H.M. et al. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease: the Clinical SYNTAX Score // Circ. Cardiovasc. Interv. – 2010. – Vol. 3. – P. 317–326.
22. Gensini G.G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease // Am. J. Cardiol. – 1983. – Vol. 51 (3). – P. 606.
23. Helgadottir A., Thorleifsson G., Manolescu A. et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction // Science. – 2007. – Vol. 316. – P. 1491–1493.
24. Helgadottir A., Thorleifsson G., Magnusson K.P. et al. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm // Nat. Genet. – 2008. – Vol. 40. – P. 217–224.
25. 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.
26. Kathiresan S., Voight B.F., Purcell S. et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants // Nat. Genet. – 2009. – Vol. 41. – P. 334–341.
27. King S.B. 3rd, Smith S.C.Jr., Hirshfeld J.W.Jr. et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 172–209.
28. Linsel-Nitschke P., Schunkert H. Chromosome 9p21 and coronary risk – the mystery continues // Atherosclerosis – 2011. – Vol. 214 (2). – P. 257–258.
29. 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.
30. Mark D.B., Nelson C.L., Califf R.M. et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty // Circulation – 1994. – Vol. 89. – P. 2015–2025.
31. McPherson R., Pertsemlidis A., Kavaslar N. et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease // Science. – 2007. – Vol. 316. – P. 1488–1491.
32. Morice M.C., Serruys P.W., Kappetein A.P. et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 2645–2653.
33. Musunuru K., Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease // Ann. Rev. Genomics Hum. Genet. – 2010. – Vol. 11. – P. 5.1–5.18.
34. Nam C., Mangiacapra F., Entjes R. et al. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58 (12). – P. 1211–1218.
35. Nashef S.A., Roques F., Michel P. et al. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 1999. – Vol. 16. – P. 9–13.
36. Park D.W., Seung K.B., Kim Y.H. et al. Long-term safety and efficacy of stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 5-year results from the MAINCOMPARE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization) registry // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56. – P. 117–124.
37. Park S.J., Kim Y.H., Park D.W. et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 1718–1727.
38. Parsonnet V., Dean D., Bernstein A.D. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease // Circulation. – 1989. – Vol. 79. – P. 3–12.
39. Patel R.S., Su S., Neeland I.J. et al. The chromosome 9p21 risk locus is associated with angiographic and progression of coronary artery disease // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 3017–3023.
40. Pijls N.H., Fearon W.F., Tonino P.A. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56. – P. 177–1784.
41. 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.
42. Samani N.J., Erdmann J., Hall A.S. et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 443–453.
43. Scheffold T., Kullmann S., Huge A. et al. Six sequence variants on chromosome 9p21.3 are associated with a positive family history of myocardial infarction: a multicenter registry // BMC Cardiovascular Disorders. – 2011. – Vol. 11. – P. 9.
44. Schunkert H., Erdmann J., Samani N.J. Genetics of myocardial infarction: a progress report // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31 (8). – P. 918–925.
45. Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 961–972.
46. Shen G.Q., Li L., Rao S. et al. Four SNP's on chromosome 9p21 in a South Korean population implicate a genetic locus that confers high cross-race risk for development of coronary artery disease // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – Vol. 28. – P. 360–365.
47. Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P. et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease // EuroIntervention. – 2005. – Vol. 1. – P. 219–227.
48. Smith J.G., Melander O., Lovkist H. et al. Common genetic variants on chromosome 9p21 confers risk of ischemic stroke: a large-scale genetic association study // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2009. – Vol. 2 (2). – P. 159–164.
49. Sullivan D.R., Marwick T.H., Freedman S.B. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors // Am. Heart J. – 1990. – Vol. 119. – P. 1262–1267.
50. Tonino P.A., Fearon W.F., De Bruyne B. et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel

evaluation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 2816–2821.

51. Van Gaal W.J., Ponnuthurai F.A., Selvanayagam J. et al. The Syntax score predicts peri-procedural myocardial necrosis during percutaneous coronary intervention // Int. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 135. – P. 60–65.
52. Wykrzykowska J.J., Garg S., Girasis C. et al. Value of the SYNTAX score for risk assessment in the all-comers population of the randomized multicenter LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating) trial // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56. – P. 272–277.
53. Ye S., Willeit J., Kronenberg F. et al. Association of genetic variation on chromosome 9p21 with susceptibility and progression of atherosclerosis: a population-based, prospective study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P. 378–384.

Поступила 06.03.2012

Сведения об авторах:

Шестерня Павел Анатольевич, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздравсоцразвития России.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняка, 1.

E-mail: shesternya75@mail.ru.

Шульман Владимир Абрамович, докт. мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздравсоцразвития России.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняка, 1.

E-mail: shulman36@mail.ru.

Никулина Светлана Юрьевна, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, проректор по УР ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздравсоцразвития России.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняка, 1.

E-mail: nicoulina@mail.ru.