

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА *TREM-1* С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

А.В. Понасенко¹, А.Г. Кутихин¹, М.В. Хуторная¹, А.Е. Южалин², Н.В. Рутковская¹, А.С. Головкин³

¹ ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия

² Институт радиационной онкологии и биологии им. Грея, Оксфорд, Великобритания

³ Северо-Западный федеральный медицинский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Инфекционный эндокардит (ИЭ) представляет собой воспаление эндотелия камер и клапанов сердца и обычно имеет бактериальную этиологию. Развитие ИЭ в значительной степени определяется эффективностью ответа иммунной системы на инфекцию. Генетически детерминированный врожденный иммунный ответ является наиболее важным с точки зрения первичного иммунного реагирования на транзиторную бактериемию. Координация реакций врожденного иммунитета происходит за счет рецепторов, различающих однотипные и филогенетически консервативные молекулы микроорганизмов, участвующие в их стереотипных жизненно важных функциях. В то же время, врожденная иммунная система реагирует как непосредственно на молекулярные паттерны микроорганизмов, так и на потенциально опасные изменения в организме, вызванные инфекцией или другими патологическими процессами. Для быстрого ответа врожденная иммунная система использует неклональные наборы распознающих рецепторов. Одним из таких рецепторов, способных модулировать ответ клеток врожденного иммунитета, является триггерный рецептор, экспрессированный на миелоидных клетках-1 (*TREM-1* — Triggering receptor expressed on myeloid cells type 1). Триггерные рецепторы, экспрессируемые на миелоидных клетках (TREM), являются ключевыми эффекторами врожденного иммунитета, играя важную роль в распознавании инфекционных агентов, особенно бактерий. Было сделано предположение, что наследственные межиндивидуальные различия структуры гена *TREM-1* могут влиять на риск возникновения ИЭ. Для подтверждения гипотезы мы проанализировали распределение генотипов и аллелей полиморфизмов *TREM-1* (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237) у 110 больных ИЭ, принадлежащих к русскому этносу, и у 300 здоровых доноров крови. Группы не имели статистически значимых отличий по полу, возрасту (± 4 года), этнической принадлежности и месту проживания (крупный промышленный регион Западной Сибири). После вычисления отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95%ДИ), статистически значимой связи исследованных полиморфизмов и вероятности возникновения ИЭ не обнаружено. Однако, выявлено, что полиморфизм rs1817537 *TREM-1* связан со сниженным риском развития ИЭ (ОШ = 0,60; 95%ДИ = 0,37–0,99; $p = 0,046$ по доминантной модели наследования). Тем не менее, это различие теряло статистическую значимость после поправки на множественные сравнения. Для выяснения роли наследственных межиндивидуальных различий структуры генов врожденного иммунитета в развитии ИЭ необходимы дальнейшие масштабные исследования.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, генные полиморфизмы, врожденный иммунитет, *TREM-1*, воспалительный ответ, инфекционный иммунитет.

Адрес для переписки:

Понасенко Анастасия Валериевна
650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6, НИИ КПССЗ.
Тел.: 8 951 591-05-50 (моб.).
E-mail: avapanass@mail.ru

Contacts:

Anastasia V. Ponasenko
650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovy avenue, 6,
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
Phone: +7 951 591-05-50 (mobile).
E-mail: virllab@mail.ru

Библиографическое описание:

Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Хуторная М.В., Южалин А.Е., Рутковская Н.В., Головкин А.С. Связь полиморфизмов гена *TREM-1* с инфекционным эндокардитом // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 4. С. 331–338. doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-331-338

Citation:

Ponasenko A.V., Kutikhin A.G., Khutornaya M.V., Yuzhalin A.E., Rutkovskaya N.V., Golovkin A.S. Association of *TREM-1* gene polymorphisms with infective endocarditis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015, vol. 5, no. 4, pp. 331–338. doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-331-338

ASSOCIATION OF *TREM-1* GENE POLYMORPHISMS WITH INFECTIVE ENDOCARDITISPonasenko A.V.^a, Kutikhin A.G.^a, Khutornaya M.V.^a, Yuzhalin A.E.^b, Rutkovskaya N.V.^a, Golovkin A.S.^c^a Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation^b Oxford Institute for Radiation Oncology, Oxford, UK^c Federal North-West Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Infective endocarditis (IE) is a septic inflammation of endocardium, which generally involves the lining of the heart chambers and heart valves. The development of IE depends in many respects on how properly and efficiently the immune system responds to the occurrence of an infection. Innate immunity, which carries out the response to a transient bacteremia, is genetically determined in a large extent. Pattern recognition receptors, which identify pathogen- and danger-associated molecular patterns, are the main effectors of innate immune response; one of these receptors is triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (*TREM-1*). We hypothesized that inherited variation in *TREM-1* gene may affect individual susceptibility to IE. The distribution of genotypes and alleles of rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, and rs2234237 gene polymorphisms was investigated in 110 Caucasian (Russian) subjects with IE and 300 age-, sex-, and ethnicity-matched healthy blood donors. Odds ratios with 95% confidence intervals were calculated. We found that rs1817537 polymorphism was associated with decreased IE risk (OR = 0.60; 95%CI = 0.37–0.99; $p = 0.046$, dominant model); however, this was not significant after an adjustment for multiple comparisons. Therefore, we observed no statistically significant association between the investigated polymorphisms within *TREM-1* gene and IE. Further in-depth investigations in this field are necessary to shed the light on the impact of inherited variation within innate immune response genes on the development of IE.

Key words: infective endocarditis, gene polymorphisms, innate immunity, *TREM-1*, inflammatory response, infectious immunity.

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) представляет собой септическое воспаление эндотелия камер и клапанов сердца [10]. Наиболее часто встречается ИЭ бактериальной этиологии. В основном ИЭ вызывается стафилококками, стрептококками и энтерококками [10]. В то же время другие инфекционные агенты (к примеру, грибы) также могут стать причиной этого заболевания [2, 8]. Как правило, клинически ИЭ проявляется лихорадкой с ознобом, повышенной утомляемостью, недомоганием и сердечными шумами. Результатом воспалительного процесса является нарушение подвижности створок клапанов и возникновение гидродинамических нарушений, что требует хирургической коррекции и проведения полостной операции [10]. Хотя частота ИЭ относительно невелика (2–4 случая на 100 тыс. населения в США и 15–60 случаев на 1 млн в среднем в мире ежегодно), лечение этого заболевания представляет определенные сложности. Несмотря на существенный прогресс в ранней диагностике и совершенствование консервативных и хирургических методов лечения в последние десятилетия, прогноз у многих пациентов с ИЭ остается неблагоприятным [14]. Летальность варьирует от 10% (в случаях стрептококкового ИЭ) до 30–40% (в случаях ИЭ, вызываемого золотистым стафилококком [*S. aureus*]) [5, 17], и до 70% в определенных группах риска [14].

Основными звеньями патогенеза ИЭ являются: бактериемия, травма эндокарда и изменение иммунного реагирования [1]. Развитие ИЭ в значительной степени определяется эффек-

тивностью ответа иммунной системы на инфекцию. В настоящее время выявлена важная роль наследственных межиндивидуальных различий структуры генов иммунной системы в предрасположенности ко многим заболеваниям [18]. Одной из наиболее изученных групп таких различий являются однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), которые представляют значительный интерес как возможные предиктивные биомаркеры [18]. Функциональными последствиями однонуклеотидных полиморфизмов могут быть изменение структуры и/или экспрессии белков, образование нового кодона инициации трансляции или нового стоп-кодона, или дестабилизация мРНК [18]. Таким образом, можно предположить, что однонуклеотидные полиморфизмы ключевых генов иммунной системы могут влиять на развитие и течение ИЭ.

Триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках-1 (*TREM-1*), регулирует опосредованный нейтрофилами и моноцитами воспалительный ответ, запускаемый бактериальной или грибковой инфекцией. В сравнении с Toll-подобными рецепторами, *TREM-1* значительно менее изучен, однако важность его роли в иммунном ответе не подвергается сомнению. Активация *TREM-1* ведет к дегрануляции, респираторному взрыву и фагоцитозу [12]. Кроме того, *TREM-1* контролирует выделение ряда провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF α) и хемокинов (IL-8, MCP-1). Более того, было продемонстрировано, что *TREM-1* характеризуется интеграцией своих сигнальных путей с некоторыми Toll-подобными рецепторами. К примеру, *TREM-1* усиливает

TLR-индуцированный воспалительный ответ на протяжении инфекции [7], а также действует синергично с липополисахаридом бактериальной стенки, индуцируя экспрессию многих генов (IL-6, TNF α) [6]. Известно более 200 полиморфизмов *TREM-1* [11], однако почти все они остаются неизученными.

Цель исследования: определить наличие ассоциативных связей между однонуклеотидными полиморфизмами гена *TREM-1* и риском развития инфекционного эндокардита.

Материал и методы

Участники исследования. В исследование включено 110 принадлежащих к русскому этносу пациентов с верифицированным диагнозом инфекционного эндокардита. Все пациенты перенесли оперативное вмешательство по протезированию клапанов сердца в Кузбасском кардиологическом центре в период с 2009 по 2013 гг. включительно. Все случаи ИЭ были подтверждены гистологически и по модифицированным критериям Duke (1 большой и 1 малый критерий или 3 малых критерия) [3].

Все пациенты с ИЭ получали антибиотикотерапию в острой фазе заболевания в стационарах по месту жительства. В предоперационном периоде в Кузбасском кардиологическом центре также проводилась антибиотикотерапия и лечение всех сопутствующих заболеваний. Контрольная группа была сформирована из 300 асимптомных здоровых доноров крови, не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний, без основных факторов риска развития ишемических событий, а также не имеющих статистически значимых отличий от опытной группы по полу, возрасту (± 4 года) и этнической принадлежности. Более 90% субъектов опытной и контрольной групп проживали в г. Кемерово и его окрестностях, мигранты и коренное население исключались из исследования. Протокол исследования был утвержден местным этическим комитетом, все

участники исследования подписывали протокол информированного согласия на участие в исследовании.

Генотипирование. Исследовано 8 полиморфизмов *TREM-1* (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237). Данные об этих полиморфизмах представлены в таблице 1. Пять миллилитров цельной периферической венозной крови забиралась в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Геномная ДНК выделялась из лейкоцитов фенол-хлороформным методом в соответствии со стандартным протоколом. Генотипирование проводилось в 96-луночном формате по технологии TaqMan (аллель-специфичная ПЦР в реальном времени) при помощи амплификатора Applied Biosystems ViiA 7 Real-Time PCR System в соответствии с протоколом производителя. Лабораторный персонал, осуществлявший генотипирование, не знал, к опытной или контрольной группе принадлежат субъекты. Контроль качества генотипирования проводился посредством повторного генотипирования 10% образцов.

Статистический анализ. Для описания возраста участников исследования вычислялось среднее арифметическое, стандартное отклонение и 95% доверительный интервал (95%ДИ) для среднего арифметического, для описания качественных данных вычислялись доли. Статистический анализ результатов генотипирования проводился посредством программы SNPStats [15]. Равновесие Харди–Вайнберга (РХВ) определялось при помощи критерия хи-квадрат Пирсона с одной степенью свободы для сравнения наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов. Для оценки риска вычислялись отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ) в пяти моделях наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Различия признавались статистически значимыми при вероятности отклонить верную нулевую гипотезу P менее 0,05. Поправка на множественные сравнения прово-

ТАБЛИЦА 1. СПИСОК ИССЛЕДОВАННЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ

Полиморфизм	Нуклеотидная замена	Позиция	Аминокислотная замена
rs1817537	C > G	407–599	интрон
rs3804277	A > G	407–1204	интрон
rs6910730	A > G	407–2665	интрон
rs7768162	A > G	–64–1054	интрон
rs2234246	A > G	N/A	нетранслируемая область мРНК
rs4711668	C > T	407–2505	интрон
rs9471535	C > T	–64–1033	интрон
rs2234237	A > T	73	Thr25Ser

дилась при помощи вычисления False Discovery Rate (FDR, <http://users.ox.ac.uk/~npike/fdr>) и критерия перестановок (permutation test, Statxact 9, Cytel Inc., MA, США).

Результаты

В исследование включены 110 пациентов с ИЭ и 300 здоровых доноров крови. Средний возраст обследованных составил 51,87 (50,55–53,18). Статистически значимых различий в распределении пола и возраста между опытной и контрольной группами выявлено не было (табл. 2).

ИЭ нативного клапана был диагностирован у 72,3% (n = 80) пациентов основной группы, ИЭ протезированного клапана – у 27,7% (n = 30). Не было выявлено ни одного случая ИЭ, связанного с имплантированным водителем ритма. Стоит отметить, что 12,7% (n = 14) пациентов имели ИЭ нативного и протезированного клапанов одновременно. Наиболее часто ИЭ поражал митральный клапан (39,1%, n = 43), аортальный клапан (19,1%, n = 21) или одновременно и митральный, и аортальный клапан (18,2%, n = 20). Трикуспидальный клапан поражен в 17,3% (n = 19) случаев, в то время как и митральный, и трикуспидальный клапаны одновременно поражались лишь в 4,5% (n = 5) случаев. Таким образом, левосторонний ИЭ был диагностирован у 76,4% (n = 84), правосторонний – у 17,3% (n = 19), двусторонний – у 4,5% (n = 5) пациентов. Важно отметить, что 17,3% (n = 19) больных ИЭ являлись потребителями наркотиков. В качестве этиологических агентов ИЭ выступили: *S. epidermidis* (2,7%, n = 3), *S. equi* (1,8%, n = 2), *S. aureus* (4,5%, n = 5) и *Enterococcus* spp. (0,9%, n = 1). В 90,1% (n = 99) этиологический агент ИЭ выявлен не был. У больных ИЭ также были диагностированы гепатит С (7,2%, n = 8), гепатит В (1,8%, n = 2), хроническая почечная недостаточность (13,5%, n = 15), хроническая обструктивная болезнь легких (2,7%, n = 3), пневмония (8,1%, n = 9), пиелонефрит (11,7%, n = 13), ишемическая болезнь сердца (9,0%, n = 10) и легочная гипертензия (24,3%, n = 27).

Распределение частот генотипов всех полиморфизмов отвечало равновесию Харди–Вайнберга (табл. 3), поэтому все полиморфиз-

мы были включены в статистический анализ. Генотипы C/G и G/G полиморфизма rs1817537 были ассоциированы со сниженной вероятностью возникновения ИЭ (ОШ = 0,60; 95%ДИ = 0,37–0,99; p = 0,046) в соответствии с доминантной моделью наследования, однако это различие теряло статистическую значимость после поправки на множественные сравнения. Другие исследованные нами полиморфизмы *TREM-1* не были статистически значимо ассоциированы с ИЭ. Не было найдено статистически значимых различий при стратификации опытной и контрольной групп по гендерным и возрастным подгруппам, а также при сравнении частот гаплотипов в опытной и контрольной группах.

Обсуждение

Целью нашей работы являлась проверка гипотезы о возможной роли полиморфизмов *TREM-1* в развитии ИЭ. Основываясь на распределении аллелей и генотипов в опытной и контрольной группах, мы выявили, что полиморфизм rs1817537 *TREM-1* был связан со сниженным риском развития ИЭ (ОШ = 0,60; 95%ДИ = 0,37–0,99; p = 0,046) в соответствии с доминантной моделью наследования, однако это различие теряло статистическую значимость после поправки на множественные сравнения. Другие полиморфизмы *TREM-1* не были ассоциированы с вероятностью возникновения ИЭ.

Насколько нам известно, мы провели второе в мире исследование по связи наследственных межличностных различий с риском развития ИЭ и первое – конкретно в отношении роли полиморфизмов *TREM-1* в развитии ИЭ. Роль полиморфизмов *TREM-1* в определении восприимчивости к различным заболеваниям до настоящего времени активно не исследовалась. Было показано, что полиморфизмы rs9471535 и rs2234237 на 60% повышают риск развития интестинальной формы болезни Бехчета [8]. Полиморфизм rs2234237 был ассоциирован с высоким прогностическим риском развития сепсиса в соответствии с тремя моделями наследования [16] и с риском развития вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с термическими ожогами [12], однако были получены и противоположные результаты [4].

ТАБЛИЦА 2. ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДУЕМОЙ ПОПУЛЯЦИИ

	Контрольная группа	Опытная группа	Всего
Размер выборки, чел. (%)	300 (73,17%)	110 (26,83%)	410 (100,00%)
Средний возраст, лет	53,09 (51,61–54,57)	48,50 (45,81–51,18)	51,87 (50,55–53,18)
Мужчины, чел. (%)	190 (63,00%)	71 (65,00%)	261 (63,66%)
Женщины, чел. (%)	110 (37,00%)	39 (35,00%)	149 (36,34%)

ТАБЛИЦА 3. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМОВ *TREM-1* В КОНТРОЛЬНОЙ И ОПЫТНОЙ ГРУППАХ (С ПОПРАВКАМИ НА ПОЛ И ВОЗРАСТ)

Полиморфизм	Модель наследования	Генотип	Контрольная группа	Опытная группа	ОШ (95% ДИ)	Значение p	PXB
rs2234246	Кодоминантная	C/C	78 (26%)	38 (35,2%)	1,00	0,22	Y
		C/T	158 (52,7%)	50 (46,3%)	0,65 (0,38–1,09)		
		T/T	64 (21,3%)	20 (18,5%)	0,63 (0,33–1,23)		
	Доминантная	C/C	78 (26%)	38 (35,2%)	1,00	0,08	
		C/T-T/T	222 (74%)	70 (64,8%)	0,64 (0,39–1,05)		
	Рецессивная	C/C-C/T	236 (78,7%)	88 (81,5%)	1,00	0,52	
		T/T	64 (21,3%)	20 (18,5%)	0,83 (0,46–1,48)		
	Сверхдоминантная	C/C-T/T	142 (47,3%)	58 (53,7%)	1,00	0,27	
C/T		158 (52,7%)	50 (46,3%)	0,77 (0,49–1,23)			
Лог-аддитивная	–	–	–	0,77 (0,55–1,08)	0,13		
rs4711668	Кодоминантная	C/C	116 (38,9%)	35 (32,7%)	1,00	0,31	Y
		T/C	138 (46,3%)	50 (46,7%)	1,12 (0,66–1,88)		
		T/T	44 (14,8%)	22 (20,6%)	1,67 (0,86–3,24)		
	Доминантная	C/C	116 (38,9%)	35 (32,7%)	1,00	0,37	
		T/C-T/T	182 (61,1%)	72 (67,3%)	1,25 (0,77–2,03)		
	Рецессивная	C/C-T/C	254 (85,2%)	85 (79,4%)	1,00	0,14	
		T/T	44 (14,8%)	22 (20,6%)	1,57 (0,87–2,85)		
	Сверхдоминантная	C/C-T/T	160 (53,7%)	57 (53,3%)	1,00	0,81	
T/C		138 (46,3%)	50 (46,7%)	0,94 (0,59–1,50)			
Лог-аддитивная	–	–	–	1,26 (0,91–1,75)	0,16		
rs3804277	Кодоминантная	C/C	80 (26,7%)	40 (37%)	1,00	0,15	Y
		C/T	158 (52,7%)	48 (44,4%)	0,60 (0,36–1,01)		
		T/T	62 (20,7%)	20 (18,5%)	0,65 (0,33–1,25)		
	Доминантная	C/C	80 (26,7%)	40 (37%)	1,00	0,052	
		C/T-T/T	220 (73,3%)	68 (63%)	0,61 (0,38–1,00)		
	Рецессивная	C/C-C/T	238 (79,3%)	88 (81,5%)	1,00	0,66	
		T/T	62 (20,7%)	20 (18,5%)	0,88 (0,49–1,57)		
	Сверхдоминантная	C/C-T/T	142 (47,3%)	60 (55,6%)	1,00	0,15	
C/T		158 (52,7%)	48 (44,4%)	0,71 (0,45–1,13)			
Лог-аддитивная	–	–	–	0,77 (0,55–1,08)	0,12		
rs2234237	Кодоминантная	T/T	238 (79,3%)	83 (76,8%)	1,00	0,53	Y
		A/T	60 (20%)	25 (23,1%)	1,23 (0,70–2,14)		
		A/A	2 (0,7%)	0 (0%)	–		
	Доминантная	T/T	238 (79,3%)	83 (76,8%)	1,00	0,53	
		A/T-A/A	62 (20,7%)	25 (23,1%)	1,20 (0,69–2,09)		
	Рецессивная	T/T-A/T	298 (99,3%)	108 (100%)	1,00	0,39	
		A/A	2 (0,7%)	0 (0%)	–		
	Сверхдоминантная	T/T-A/A	240 (80%)	83 (76,8%)	1,00	0,46	
A/T		60 (20%)	25 (23,1%)	1,23 (0,71–2,15)			
Лог-аддитивная	–	–	–	1,15 (0,67–1,98)	0,6		

ОКОНЧАНИЕ ТАБЛИЦЫ 3. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМОВ *TREM-1* В КОНТРОЛЬНОЙ И ОПЫТНОЙ ГРУППАХ (С ПОПРАВКАМИ НА ПОЛ И ВОЗРАСТ)

Полиморфизм	Модель наследования	Генотип	Контрольная группа	Опытная группа	ОШ (95% ДИ)	Значение p	РХВ
rs6910730	Кодоминантная	A/A	236 (78,7%)	81 (75%)	1,00	0,33	Y
		A/G	61 (20,3%)	27 (25%)	1,31 (0,76–2,26)		
		G/G	3 (1%)	0 (0%)	–		
	Доминантная	A/A	236 (78,7%)	81 (75%)	1,00	0,4	
		A/G-G/G	64 (21,3%)	27 (25%)	1,26 (0,74–2,17)		
	Рецессивная	A/A-A/G	297 (99%)	108 (100%)	1,00	0,26	
		G/G	3 (1%)	0 (0%)	–		
	Сверхдоминантная	A/A-G/G	239 (79,7%)	81 (75%)	1,00	0,31	
		A/G	61 (20,3%)	27 (25%)	1,33 (0,77–2,28)		
Лог-аддитивная	–	–	–	1,19 (0,71–2,00)	0,51		
rs1817537	Кодоминантная	C/C	79 (26,3%)	40 (37%)	1,00	0,13	Y
		C/G	158 (52,7%)	48 (44,4%)	0,60 (0,35–1,00)		
		G/G	63 (21%)	20 (18,5%)	0,63 (0,33–1,22)		
	Доминантная	C/C	79 (26,3%)	40 (37%)	1,00	0,046	
		C/G-G/G	221 (73,7%)	68 (63%)	0,60 (0,37–0,99)		
	Рецессивная	C/C-C/G	237 (79%)	88 (81,5%)	1,00	0,62	
		G/G	63 (21%)	20 (18,5%)	0,86 (0,48–1,55)		
	Сверхдоминантная	C/C-G/G	142 (47,3%)	60 (55,6%)	1,00	0,15	
		C/G	158 (52,7%)	48 (44,4%)	0,71 (0,45–1,13)		
Лог-аддитивная	–	–	–	0,76 (0,55–1,06)	0,11		
rs9471535	Кодоминантная	T/T	238 (79,3%)	81 (75,7%)	1,00	0,45	Y
		C/T	60 (20%)	26 (24,3%)	1,30 (0,75–2,25)		
		C/C	2 (0,7%)	0 (0%)	–		
	Доминантная	T/T	238 (79,3%)	81 (75,7%)	1,00	0,4	
		C/T-C/C	62 (20,7%)	26 (24,3%)	1,27 (0,73–2,20)		
	Рецессивная	T/T-C/T	298 (99,3%)	107 (100%)	1,00	0,39	
		C/C	2 (0,7%)	0 (0%)	–		
	Сверхдоминантная	T/T-C/C	240 (80%)	81 (75,7%)	1,00	0,35	
		C/T	60 (20%)	26 (24,3%)	1,31 (0,75–2,27)		
Лог-аддитивная	–	–	–	1,22 (0,71–2,08)	0,47		
rs7768162	Кодоминантная	G/G	121 (40,3%)	36 (34%)	1,00	0,25	Y
		A/G	146 (48,7%)	53 (50%)	1,11 (0,67–1,85)		
		A/A	33 (11%)	17 (16%)	1,86 (0,90–3,85)		
	Доминантная	G/G	121 (40,3%)	36 (34%)	1,00	0,38	
		A/G-A/A	179 (59,7%)	70 (66%)	1,24 (0,77–2,01)		
	Рецессивная	G/G-A/G	267 (89%)	89 (84%)	1,00	0,1	
		A/A	33 (11%)	17 (16%)	1,76 (0,90–3,43)		
	Сверхдоминантная	G/G-A/A	154 (51,3%)	53 (50%)	1,00	0,81	
		A/G	146 (48,7%)	53 (50%)	0,95 (0,59–1,51)		
Лог-аддитивная	–	–	–	1,30 (0,92–1,84)	0,14		

В нашем исследовании этиологический агент ИЭ был установлен менее чем в 10% случаев, что отличается от обычных показателей (80–90%). Это может быть объяснено особенностями российской системы здравоохранения. Большинство пациентов поступало для хирургического лечения после, по меньшей мере, одного курса антибиотикотерапии в стационаре по месту жительства или амбулаторно. Низкая летальность может быть обусловлена проведением у большинства больных ИЭ на дооперационном этапе консервативной терапии в местных стационарах до стабилизации состояния, поэтому даже редкие случаи смерти больных ИЭ в нашем исследовании были вызваны не тяжестью заболевания, а хирургическими или реанимационными осложнениями. Высокая летальность при ИЭ обычно встречается в стационарах первичной госпитализации этих больных, в то время как в Кузбасский кардиологический центр пациенты с ИЭ обычно поступают для планового лечения и только в состоянии компенсации или субкомпенсации.

Данное исследование имеет ряд ограничений. Вследствие низкой частоты ИЭ размер выборки был относительно невелик. Тем не менее, нам удалось провести достаточно масштабное исследование по связи наследственных межиндивидуальных различий с ИЭ. Дополнительным ограничением было формирование выборки из числа поступивших в стационар

пациентов. В наше исследование не вошли те пациенты, которые либо умерли на догоспитальном этапе в результате тяжелого течения ИЭ, либо не направлены на хирургическое лечение по тем или иным причинам. Кроме того, мы объединили в одном исследовании пациентов с инфекционным эндокардитом нативных и протезированных (биологические протезы) клапанов сердца, что, с одной стороны, не противоречит высказанной нами гипотезе о роли полиморфизма генов рецепторов врожденного иммунитета в патогенезе данного заболевания, а с другой – требует более пристального внимания при дальнейшем изучении данной проблемы. Считаем, что в настоящее время вопрос роли наследственных межиндивидуальных различий структуры генов врожденного иммунитета в развитии ИЭ остается открытым; для его решения необходимы дальнейшие масштабные исследования

Выводы

Определено, что не имеется статистического подтверждения связи 8 полиморфизмов *TREM-1* (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237) с вероятностью возникновения инфекционного эндокардита в обследованной когорте этнически русских пациентов, проходящих хирургическое лечение по поводу коррекции приобретенного порока сердца.

Список литературы/References

1. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты: руководство. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2012 368 с. [Tyurin V.P. Infektsionnye endokardity: rukovodstvo. [Infectious endocarditis: guidelines] Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 368 p.]
2. Baddley J.W., Benjamin D.K. Jr, Patel M., Miró J., Athan E., Barsic B., Bouza E., Clara L., Elliott T., Kanafani Z., Klein J., Lerakis S., Levine D., Spelman D., Rubinstein E., Tornos P., Morris A.J., Pappas P., Fowler V.G. Jr, Chu V.H., Cabell C.; International collaboration on endocarditis-prospective cohort study group (ICE-PCS). Candida infective endocarditis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2008, vol. 27, no. 7, pp. 519–529. doi: 10.1007/s10096-008-0466-x
3. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., Fowler V.G. Jr, Bolger A.F., Levison M.E., Ferrieri P., Gerber M.A., Tani L.Y., Gewitz M.H., Tong D.C., Steckelberg J.M., Baltimore R.S., Shulman S.T., Burns J.C., Falace D.A., Newburger J.W., Pallasch T.J., Takahashi M., Taubert K.A. Infective endocarditis. Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. *Circulation*, 2005, no. 111, pp. 394–434. doi: 10.1161/circulationaha.105.165564
4. Chen Q., Zhou H., Wu S., Wang H., Lv C., Cheng B., Xie G., Fang X. Lack of association between *TREM-1* gene polymorphisms and severe sepsis in a chinese han population. *Hum. Immunol.*, 2008, vol. 69, no. 3, pp. 220–226. doi: 10.1016/j.humimm.2008.01.013
5. Chu V.H., Cabell C.H., Benjamin D.K. Jr, Kuniholm E.F., Fowler V.G. Jr, Engemann J., Sexton D.J., Corey G.R., Wang A. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation*, 2004, vol. 109, no. 14, pp. 1745–1749. doi: 10.1161/01.CIR.0000124719.61827.7F
6. Dower K., Ellis D.K., Saraf K., Jelinsky S.A., Lin L.L. Innate immune responses to *TREM-1* activation: overlap, divergence, and positive and negative cross-talk with bacterial lipopolysaccharide. *J. Immunol.*, 2008, vol. 180, no. 5, pp. 3520–3534. doi: 10.4049/jimmunol.180.5.3520
7. Ford J.W., McVicar D.W. *TREM* and *TREM*-like receptors in inflammation and disease. *Curr. Opin. Immunol.*, 2009, vol. 21, no. 1, pp. 38–46. doi: 10.1016/j.coi.2009.01.009
8. Izumi K., Hisata Y., Hazama S. A rare case of infective endocarditis complicated by *Trichosporonasahii* fungemia treated by surgery. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2009, vol. 15, no. 5, pp. 350–353
9. Jung E.S., Kim S.W., Moon C.M., Shin D.J., Son N.H., Kim E.S., Lee H.J., Hong S.P., Kim T.I., Kim W.H., Cheon J.H. Relationships between genetic polymorphisms of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and inflammatory bowel diseases in the korean population. *Life Sci.*, 2011, vol. 89, no. 9–10, pp. 289–294. doi: 10.1016/j.lfs.2011.06.018

10. Karchmer A.W. Infective endocarditis. In: Harrison's principles of internal medicine. Eds. Longo D.L., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Jameson J.L., Loscalzo J.; 18th ed. *New York: McGraw-Hill, 2012.*
11. Molloy E.J. Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM) family and the application of its antagonists. *Recent Pat. Antiinfect. Drug. Discov., 2009, vol. 4, no. 1, pp. 51–56. doi: 10.2174/157489109787236292*
12. Nathan C., Ding A. TREM-1: a new regulator of innate immunity in sepsis syndrome. *Nat. Med., 2001, vol. 7, no. 5, pp. 530–532. doi: 10.1038/87846*
13. Rivera-Chávez F.A., Huebinger R.M., Burris A., Liu M.M., Minei J.P., Hunt J.L., Arnoldo B.D., Barber R.C. A TREM 1 polymorphism A/T within the exon 2 is associated with pneumonia in burn-injured patients. *ISRN Inflamm., 2013. doi: 10.1155/2013/431739*
14. San Román J.A., López J., Vilacosta I., Luaces M., Sarriá C., Revilla A., Ronderos R., Stoermann W., Gómez I., Fernández-Avilés F. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am. J. Med., 2007, vol. 120, no. 4, pp. 1–7. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.05.071*
15. Solé X., Guinó E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics, 2006, vol. 22, no. 15, pp. 1928–1929. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268*
16. Su L., Liu C., Li C., Jiang Z., Xiao K., Zhang X., Li M., Yan P., Feng D., Xie L. Dynamic changes in serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and its gene polymorphisms are associated with sepsis prognosis. *Inflammation, 2012, vol. 35, no. 6, pp. 1833–1843. doi: 10.1007/s10753-012-9504-z*
17. Wang A., Athan E., Pappas P.A., Fowler V.G. Jr, Olaison L., Paré C., Almirante B., Muñoz P., Rizzi M., Naber C., Logar M., Tattevin P., Iarussi D.L., Selton-Suty C., Jones S.B., Casabé J., Morris A., Corey G.R., Cabell C.H. International collaboration on endocarditis-prospective cohort study investigators. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA, 2007, vol. 297, no. 12, pp. 1354–1361. doi: 10.1001/jama.297.12.1354*
18. Yuzhalin A.E., Kutikhin A.G. Integrative systems of genomic risk markers for cancer and other diseases: future of predictive medicine. *Cancer Manag. Res., 2012, vol. 4, pp. 131–135. doi: 10.2147/CMAR.S30855*

Авторы:

Понасенко А.В., к.м.н., зав. лабораторией геномной медицины ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия;

Кутихин А. Г., младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия;

Хуторная М.В., младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия;

Рутковская Н.В., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия;

Южалин А.Е., аспирант кафедры онкологии, Институт радиационной онкологии и биологии им. Грея, Оксфорд, Великобритания;

Головкин А.С., д.м.н., старший научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики Северо-Западного Федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Ponassenko A.V., PhD (Medicine), Head of the Laboratory for Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation;

Kutikhin A.G., Junior Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation;

Khutornaya M.V., Junior Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation;

Rutkovskaya N.V., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory for Bioprosthetic Heart Valves, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation;

Yuzhalin A.E., PhD Candidate, Department of Oncology, CRUK and MRC Oxford Institute for Radiation Oncology, Oxford, Great Britain;

Golovkin A.S., PhD, MD (Medicine), Senior Researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics, Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 28.04.2015
Отправлена на доработку 29.06.2015
Принята к печати 13.10.2015

Received 28.04.2015
Revision received 29.06.2015
Accepted 13.10.2015