

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ

На правах рукописи

АЛЕКСАНДРЕНКО ВИКТОРИЯ АНАТОЛЬЕВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РИСКА
НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ В
ТЕЧЕНИЕ ГОДА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА
МИОКАРДА С УЧЕТОМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ
ФАКТОРОВ**

14.01.05 – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор
Гарганеева А.А.

Томск-2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
1.1 Эпидемиология острого инфаркта миокарда.....	19
1.2 Симпато-адреналовая система и ее роль в патогенезе инфаркта миокарда, постинфарктного ремоделирования сердца и хронической сердечной недостаточности	22
1.2.1 Анализ бета-адренореактивности эритроцитов как косвенный метод определения активности симпато-адреналовой системы	24
1.2.2 Экспресс-метод определения бета-адренореактивности эритроцитов при сердечно-сосудистой патологии	26
1.2.3 Прогностический потенциал показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда	28
1.3 Генетические аспекты острого инфаркта миокарда и постинфарктного ремоделирования сердца	29
1.3.1 Ген <i>ADRB1</i> (полиморфизмы Ser49Gly и Arg389Gly) при сердечно-сосудистой патологии.....	32
1.3.2 Ген <i>ACE</i> (полиморфизм I/D) при сердечно-сосудистой патологии.....	35
1.3.3 Ген <i>ITGB3</i> (полиморфизм T1565C) при сердечно-сосудистой патологии.....	38
1.3.4 Ген <i>PON1</i> (полиморфизм Q192R) при сердечно-сосудистой патологии .	41
1.3.5 Ген <i>APOE</i> (полиморфизм Leu28Pro) при сердечно-сосудистой патологии.....	42
1.4 Возможности и перспективы молекулярно-генетического анализа в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда	44
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1 Материал исследования	46

2.2 Методы исследования	53
2.2.1 Функциональные методы исследования	53
2.2.2 Лабораторные методы исследования	54
2.2.3 Методы статистической обработки данных	55
ГЛАВА 3 БЕТА-АДРЕНОРЕАКТИВНОСТЬ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА	58
3.1. Взаимосвязь бета-адренореактивности мембран эритроцитов с особенностями течения острого инфаркта миокарда	59
3.1.1 Клинико-anamнестическая и лабораторно-инструментальная характеристика обследованных пациентов на момент развития острого инфаркта миокарда	59
3.1.2 Анализ получаемой пациентами терапии в остром и подостром периодах инфаркта миокарда	65
3.1.3 Бета-адренореактивность мембран эритроцитов и объем поражения сердечной мышцы при остром инфаркте миокарда.....	68
3.1.4 Ассоциация полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена бета-адренорецепторов <i>ADRB1</i> с уровнем бета-адренореактивности мембран эритроцитов при остром инфаркте миокарда.....	70
3.2 Взаимосвязь уровня бета-адренореактивности мембран эритроцитов с клиническим течением постинфарктного периода	74
3.2.1 Клинико-anamнестическая характеристика пациентов на момент острого инфаркта миокарда в зависимости от характера течения постинфарктного периода	74
3.2.2 Характеристика пациентов через 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда	78
3.2.3 Характеристика пациентов через 12 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда	82
3.2.4 Бета-адренореактивность мембран эритроцитов в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного инфаркта миокарда	87

3.3 Прогнозирование клинического течения хронической сердечной недостаточности в течение года после перенесенного инфаркта миокарда	89
3.3.1 Клинико-anamнестическая характеристика пациентов в зависимости от характера течения хронической сердечной недостаточности в течение года после инфаркта миокарда	89
3.3.2 Роль бета-адренореактивности мембран эритроцитов в оценке риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности в течение года после перенесенного инфаркта миокарда	94
3.3.3 Способ прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности в течение года после перенесенного инфаркта миокарда	96
ГЛАВА 4 ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА	102
4.1 Ассоциации полиморфизмов генов <i>ACE</i> , <i>ITGB3</i> , <i>APOE</i> и <i>PON1</i> с особенностями течения постинфарктного периода	102
4.2 Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного острого инфаркта миокарда с учетом генетических факторов	106
4.3 Оценка качества модели прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного инфаркта миокарда на независимой выборке пациентов	112
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	116
ВЫВОДЫ	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	135
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	167
ПЕРЕЧЕНЬ ТАБЛИЦ	169

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой глобальную проблему современного мира, занимая ведущие позиции в общей структуре заболеваемости населения и обуславливая более 50% всех смертельных исходов [10, 24, 107, 109, 199, 245]. Среди всех болезней системы кровообращения лидирующее место отводится ишемической болезни сердца (ИБС) и ее наиболее тяжелому проявлению - инфаркту миокарда (ИМ) [21, 84, 86, 107, 198, 202]. В последние десятилетия появление современных рекомендаций, эффективное применение реперфузионных методик, а также расширение количества центров, выполняющих высокотехнологические вмешательства, привело к увеличению выживаемости пациентов при ИМ [56, 181, 199, 214, 228]. Тем не менее, по-прежнему, обращают на себя внимание сохраняющиеся объективно высокими показатели заболеваемости и смертности от осложнений, возникающих в результате инфаркта [66, 83, 85, 86, 140, 221]. В связи с этим, возникает необходимость создания комплексных стандартизированных подходов к прогнозированию клинического течения ИБС в постинфарктном периоде.

Известно, что в патогенетических механизмах развития ИМ задействована одна из важнейших регуляторных систем организма - симпато-адреналовая система (САС). По данным ряда исследований, нарушения вегетативной регуляции сердечной деятельности являются маркером высокого риска смерти и быстрого прогрессирования ХСН [67, 71, 182, 172, 227]. Тем не менее, несмотря на активное изучение проблемы гиперсимпатикотонии у пациентов с ИМ, по-прежнему, открыт вопрос о влиянии состояния САС на ближайший и отдаленный прогноз постинфарктных больных. С учетом того, что в настоящее время не существует универсального метода оценки активности САС, возникает необходимость изучения возможности применения и внедрения в клиническую практику методик, отличающихся простотой использования, экономической

доступностью и хорошей воспроизводимостью результатов. Одной из таких методик является экспресс-метод определения бета-адренореактивности организма, разработанный отечественными учеными Р.И. Стрюк и И.Г. Длусской [91]. Исследованиями установлено, что эритроциты могут отражать общие закономерности изменений мембранных и клеточных структур, возникающие под действием катехоламинов, и, соответственно, являться адекватной моделью системных проявлений активности САС [91, 98, 149]. Выраженная стимуляция катехоламинами ведет к снижению числа рецепторов на мембране эритроцитов и изменению их функционального состояния и представляет собой явление десенситизации клеточной мембраны [91]. Существуют данные, что повышение содержания свободных катехоламинов при ИМ может, с одной стороны, рассматриваться как компенсаторная реакция, а с другой, представлять собой фактор риска развития некроза, при этом, постепенная нормализация вегетативных влияний происходит только через 6-12 месяцев после перенесенного ИМ, но даже с течением времени может не вернуться к своему исходному состоянию [54, 64, 239].

Вышеописанный экспресс-метод был использован в ряде работ с целью поиска ассоциации состояния бета-адренореактивности мембран эритроцитов с особенностями течения сердечно-сосудистой патологии. Так, например, установлено, что высокие индивидуальные величины показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов (β -АРМ) отражают повышенную активность САС и характеризуют гиперadrenergический вариант гипертонической болезни, сочетаясь со сниженной резистентностью эритроцитов [15, 91, 92]. В отношении пациентов с ИМ имеются литературные данные о более частом наличии у больных с повышенными значениями показателя β -АРМ крупноочаговых поражений миокарда, а также сложных нарушений ритма сердца в остром периоде ИМ [100]. В одном из исследований авторы пришли к выводу, что экспресс-метод определения бета-адренореактивности мембран эритроцитов может быть использован в качестве критерия прогноза кардиоваскулярных событий [13]. Однако, есть немногочисленные работы, в которых опровергается

отрицательная прогностическая значимость высоких уровней β -АРМ [2]. Вместе с тем, следует отметить, что, в целом, работ по изучению состояния бета-адренореактивности мембран эритроцитов у пациентов с ИМ крайне мало. Также немаловажно, что на сегодняшний день в доступной литературе данных об ассоциации β -АРМ с течением постинфарктного периода недостаточно, а информация о взаимосвязи состояния бета-адренореактивности мембран эритроцитов с прогрессированием ХСН в постинфарктном периоде у лиц средних и старших возрастных групп и вовсе отсутствует. Таким образом, в условиях поиска информативных предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ существует необходимость проведения дальнейших исследований в данной области.

В основу методики определения бета-адренореактивности по методу Р.И. Стрюк и И.Г. Длусской положены эритроциты, как модель системных проявлений активности САС [91]. Тем не менее, крайне мало работ, указывающих на наличие ассоциации состояния бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных, перенесших ИМ, с генетической составляющей гиперсимпатикотонии, в частности, с полиморфизмами гена бета-1-адренорецепторов (*ADRB1*), являющихся важнейшим кодирующим звеном компонентов симпатического отдела вегетативной нервной системы. Вместе с тем, у пациентов с фибрилляцией предсердий и ХСН установлена ассоциация гомозиготного генотипа Ser49Ser с высокими показателями бета-адренореактивности мембран эритроцитов, что не было выявлено в отношении другого полиморфного варианта - Arg389Gly [5]. В этой связи, не вызывает сомнения актуальность проведения исследований, направленных на изучение ассоциации бета-адренореактивности мембран эритроцитов с генетическими особенностями бета-адренорецепторного аппарата, что позволит расширить возможности применения исследуемой методики.

Согласно современным данным, доля наследственного компонента в структуре причин развития ИБС достигает 50-60% [144]. Все известные гены-кандидаты, ответственные за развитие фенотипических проявлений ИБС и ИМ сгруппированы в зависимости от таргетной направленности [200]. Исследование

генетических полиморфизмов генов, ответственных за регуляцию перечисленных систем, таких как ген *ACE* (ключевой компонент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ген *ITGB3* (регуляция системы гемостаза), гены *APOE* и *PON1* (липидный обмен, оксидативный стресс), является важным направлением современной персонифицированной медицины. Для каждого из перечисленных генов в исследованиях неоднократно выявлялась ассоциация с различной сердечно-сосудистой патологией. Так, полиморфизм I/D гена *ACE*, согласно результатам выполненных ранее исследований, считается фактором риска развития ИБС, ИМ, гипертрофии левого желудочка, атеросклероза, эссенциальной гипертензии [41, 50, 53, 169, 175, 247]. Согласно литературным данным, компоненты РААС, важнейшим из которых является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), кодируемый геном *ACE*, вовлечены в патогенетические процессы постинфарктного ремоделирования сердца [45, 95]. Так, в ряде исследований была установлена ассоциация аллеля D с развитием ИМ, риском развития осложнений после перенесенного ИМ и более тяжелой ХСН [53, 169, 225, 238, 246, 247, 252]. По результатам исследования REGRESS инфаркт также чаще развивался у носителей генотипа DD [237]. Вместе с тем, существуют работы, в которых представлены противоположные результаты, или вклад гена *ACE* в развитие инфаркта не был подтвержден [62, 112, 126].

Другому анализируемому гену, представляющему собой важнейшую генетическую составляющую тромбообразования у пациентов, перенесших ИМ, гену *ITGB3*, в исследованиях также уделяется особое внимание. В ряде работ неоднократно подтверждалось наличие ассоциации полиморфизма T1565C данного гена с развитием ИМ [110, 152, 160, 197]. Имеются данные об ассоциации полиморфизма T1565C гена *ITB3* с рестенозом стента [8,160]. Вместе с тем, результаты противоречивые, т.к. существуют работы, указывающие на отсутствие значимых различий в частоте развития ишемических событий у носителей разных аллелей данного полиморфного варианта [183, 184, 209, 223].

Исследование генов, таких как *PON1* и *APOE*, играющих важнейшую роль в метаболизме липидов, также не теряет актуальности у пациентов с ИМ. Принимая

во внимание тот факт, что в основе прогрессирования ИБС лежит атеросклероз, логично предположить, что изучение генетической составляющей компонентов липидного обмена позволит приблизиться к идентификации нового маркера осложненного течения ИМ. В частности, это важно с учетом того факта, что в ряде исследований в отношении гена *PON1* демонстрируются противоречивые результаты, которые, вместе с тем, подтверждают ассоциацию данного гена с оксидативным стрессом, воспалительными заболеваниями, атеросклерозом и сердечно-сосудистой патологией [130, 133, 185, 190]. Имеются также данные о наличии ассоциативной связи между носительством разных генотипов полиморфного варианта Q192R гена *PON1* и 5-летней смертностью у пациентов, перенесших ИМ [230]. В отношении гена *APOE* также доказана роль в качестве генетического фактора риска развития ИБС, ИМ и ишемического инсульта в исследованиях, проводимых в разных популяциях [75, 117, 147, 188, 222, 232]. Тем не менее, необходимо отметить, что к настоящему времени имеется сравнительно мало клинических работ, указывающих на наличие ассоциации представленных генов с ближайшим и отдаленным прогнозом у пациентов с перенесенным ИМ, что ограничивает использование генетических факторов в современных шкалах оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у постинфарктных больных.

Несмотря на перечисленные ассоциации, современные шкалы оценки риска, внедренные в клиническую практику, не учитывают генетические полиморфизмы, как факторы риска развития осложнений ИМ и неблагоприятного течения постинфарктного периода. Это диктует необходимость рассмотрения вопроса о включении генетических предикторов в математические модели прогнозирования ближайших и отдаленных исходов ИМ. Анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных в совокупности с молекулярно-генетическими факторами будет способствовать созданию принципиально новой модели прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с перенесенным ИМ, что позволит транслировать результаты молекулярно-

клеточных исследований в реальную клиническую практику в рамках персонализированной помощи кардиологическим больным.

Степень научной разработанности темы исследования

Исследований, посвященных изучению состояния бета-адренореактивности мембран эритроцитов у пациентов с ИМ крайне мало. По некоторым данным для пациентов с повышенными значениями показателя бета-адренореактивности (β -АРМ) характерны крупноочаговые поражения миокарда и сложные нарушения сердечного ритма при остром ИМ [100]. Есть сообщения о возможности применения бета-адренореактивности мембран эритроцитов в качестве критерия прогноза кардиоваскулярных событий [13]. Однако, данное утверждение правомерно лишь в отношении пациентов, которым проводилось внесердечное оперативное вмешательство, что ограничивает экстраполирование полученных результатов на группу больных с ИМ. В то же время, в исследовании Аймагамбетовой А.О. и соавт. [2] была определена отрицательная прогностическая значимость низких уровней показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов, что противоречит предположению о неблагоприятной роли превышающих норму значений β -АРМ.

В некоторых исследованиях указывается на наличие ассоциации повышенного уровня β -АРМ с более тяжелым течением ХСН [5, 14, 20, 52, 105]. Так, было обнаружено, что у больных с уровнем β -АРМ > 20 усл.ед. постинфарктное ремоделирование левого желудочка более выражено, чем у пациентов с уровнем β -АРМ < 20 усл.ед. [100]. Однако, данное исследование проводилось на пациентах молодого возраста, что ограничивает применение полученных результатов в отношении пациентов старших возрастных групп. Таким образом, данные по анализу ассоциации состояния бета-адренореактивности мембран эритроцитов с прогрессированием ХСН у постинфарктных больных пожилого возраста в доступной в настоящее время литературе отсутствуют.

Генетическим аспектам развития ИБС и ИМ в настоящее время уделяется особое внимание в исследованиях отечественных и зарубежных ученых. Вместе с тем, несмотря на то, что генетические факторы, наряду с традиционными факторами риска, доказали свой вклад в развитие ИБС и ее осложнений, в частности ИМ [122, 123, 141, 147, 196, 224], на данный момент времени полиморфизмы генов по-прежнему не включены ни в одну из современных шкал оценки риска развития осложнений у пациентов с перенесенным ИМ, используемым врачами в повседневной клинической практике.

Таким образом, возникает необходимость поиска новых высокоинформативных предикторов осложненного течения постинфарктного периода, которые, в совокупности с клиническими факторами, должны обладать высокой прогностической точностью и потенциалом внедрения в практическое здравоохранение.

Цель исследования

Изучить основные предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного острого ИМ с учетом молекулярно-генетических факторов.

Задачи исследования

1. Оценить взаимосвязь уровня бета-адренореактивности мембран эритроцитов с особенностями клинического течения острого ИМ.
2. Изучить ассоциацию показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов с вариантами однонуклеотидных полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена бета-1-адренорецепторов *ADRB1*.
3. Оценить прогностическую значимость показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ.

4. Определить предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного острого ИМ с учетом генетических факторов (полиморфизмов I/D гена *ACE*, T1565C гена *ITGB3*, Q192R гена *PON1* и Leu28Pro гена *APOE*).

Научная новизна

На основании проведенного исследования изучен уровень показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов у пациентов с ИМ.

Проведен поиск ассоциации показателя бета-адренореактивности с полиморфизмами гена бета-1-адренорецепторов *ADRB1*: Ser49Gly и Arg389Gly. Впервые установлена ассоциация уровня бета-адренореактивности мембран эритроцитов с вариантами полиморфизмов гена *ADRB1*, а именно Arg389Gly. Так, для носителей генотипа 1165CC полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* характерен повышенный уровень показателя β -АРМ в остром периоде ИМ.

Впервые обнаружена ассоциация повышенного уровня показателя β -АРМ с острой левожелудочковой недостаточностью (ОЛЖН), как осложнением острого периода ИМ.

Проведена оценка прогностической значимости показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ. Впервые выявлено, что уровень β -АРМ $\geq 35,4$ усл.ед. в остром периоде ИМ является фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ.

Установлено, что уровень β -АРМ $\geq 49,53$ усл.ед., определяемый через 6 месяцев после ИМ, возраст на момент развития инфаркта старше 65 лет, а также отсутствие достижения целевого АД у больных с АГ, ассоциированной с ожирением, через 6 месяцев после перенесенного ИМ являются факторами риска прогрессирования ХСН в течение года после перенесенного ИМ.

Впервые разработана и апробирована на независимой выборке прогностическая модель оценки риска развития неблагоприятных сердечно-

сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ, учитывающая, наряду с традиционными факторами риска, генетические предикторы. Так, выявлено, что носительство аллеля D полиморфизма I/D гена ACE, возраст на момент развития инфаркта старше 65 лет, многососудистое поражение коронарных артерий с вовлечением ПНА по данным КАГ, а также наличие в анамнезе ИБС в сочетании с АГ являются факторами риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ. Проверка качества разработанной модели на 120 пациентах, перенесших ИМ, доказала универсальность полученной формулы, ее прогностическую точность и высокий потенциал широкого внедрения в клиническую практику.

Теоретическая значимость

На основании проведенного исследования с учетом молекулярно-генетических предикторов установлена совокупность факторов, оказывающих значимое влияние на клиническое течение постинфарктного периода.

Приведенные в исследовании данные являются основой для научного обоснования и разработки системы мероприятий, направленных на оптимизацию и персонализацию оказания медицинской помощи пациентам, перенесшим острый ИМ, с целью снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также улучшения качества жизни больных в постинфарктном периоде.

Практическая значимость

В результате проведенного исследования разработан способ прогнозирования прогрессирования ХСН в течение года после перенесенного ИМ с учетом бета-адренореактивности мембран эритроцитов.

Разработан способ прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от ССЗ, нефатальный повторный ИМ, госпитализация по поводу обострения ИБС с реваскуляризацией миокарда, утяжеление ФК стенокардии, клинически значимые нарушения ритма сердца,

прогрессирование/госпитализация по поводу прогрессирования ХСН) в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ.

Предложены практические рекомендации для оптимизации и персонализации медицинской помощи пациентам, перенесшим ИМ.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы стали исследования отечественных и зарубежных ученых по изучению предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан дизайн исследования с применением следующих методов:

1. Отбор пациентов, получение первичной информации об особенностях возникновения и течения острого ИМ, данных анамнеза, лабораторно-инструментальных показателей и лечения осуществлялись с использованием карт первичной регистрации эпидемиологической программы ВОЗ «РОИМ», а также историй болезней пациентов и выписок из них.
2. Пациентам на момент госпитализации по поводу индексного ИМ производился забор крови для определения бета-адренореактивности мембран эритроцитов по изменению их осморезистентности и полиморфизма генов *ADRB1* (Ser49Gly, Arg389Gly), *ACE* (I/D), *ITGB3* (T1565C), *PONI* (Q192R) и *APOE* (Leu28Pro).
3. В процессе проспективного годового наблюдения анализировались карты проспективного наблюдения «РОИМ», амбулаторные карты пациентов, истории болезней и выписки из них. Также осуществлялся активный вызов пациентов на консультативный прием к кардиологу и телефонное интервьюирование. После сбора анамнеза пациентам проводилось физикальное и лабораторно-инструментальное обследование, которое включало повторное определение бета-адренореактивности мембран эритроцитов, биохимический анализ крови

и развернутый липидный спектр, а также проведение эхокардиографии (ЭхоКГ), по показаниям – суточное мониторирование ЭКГ.

4. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистических программ STATISTICA 10.0 (компания StatSoft Inc.), а также демо-версии программы SPSS Statistics Desktop 20.0 (компания IBM). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (p - достигнутый уровень значимости).

Положения, выносимые на защиту

1. Повышенный уровень показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов в остром периоде ИМ ассоциирован с развитием ОЛЖН и большим объемом поражения сердечной мышцы.
2. Большинство носителей генотипа 1165CC (56,9%) полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* имеют повышенный уровень показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов в остром периоде ИМ.
3. Уровень β -АРМ в остром периоде ИМ равный или более 35,4 усл.ед. является фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ.
4. Уровень β -АРМ равный или более 49,53 усл.ед., определяемый через 6 месяцев после ИМ, а также возраст на момент развития инфаркта старше 65 лет и отсутствие достижения целевого АД у больных с АГ, ассоциированной с ожирением, через 6 месяцев после перенесенного ИМ стратифицируют высокий риск прогрессирования ХСН в постинфарктном периоде.
5. Предикторами развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ являются носительство аллеля D полиморфизма I/D гена *ACE*, возраст на момент развития инфаркта старше 65 лет, многососудистое поражение коронарных артерий с вовлечением ПНА по данным КАГ, а также наличие в анамнезе ИБС в сочетании с АГ.

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Достоверность полученных результатов обусловлена длительным периодом наблюдения, широким спектром проведенных клинико-инструментальных и лабораторных исследований, соответствием дизайна поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Анализ результатов проводился с использованием современных методов статистической обработки.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 6 всероссийских и международных конференциях: VI Научная сессия молодых ученых «Наука-практике 2016» (г. Кемерово, 9 июня 2016) - доклад удостоен диплома III степени; XVI Всероссийский научно-практический семинар молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» (г. Томск, 2016); Всероссийская кардиологическая конференция «Традиции и инновации в кардиологии» совместно с форумом молодых кардиологов «Взгляд в будущее», (г. Красноярск, 20-21 апреля 2017) - доклад удостоен диплома I степени; XIX Всероссийский научно-практический семинар молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» (г. Томск, 5 июня 2019); Форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества (г. Астрахань, 25-27 апреля 2019); Malaga Cardiovascular Development Meeting 2019 (г. Малага, Испания, 14-16 октября 2019).

Реализация результатов работы

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 6 статей в рецензируемых журналах перечня ВАК Минобрнауки России, 1 англоязычная статья, опубликованная в издании, индексируемом базой данных Web of Science, 1 глава в монографии, 1 патент.

Практическое внедрение полученных результатов

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения патологии миокарда и отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

По результатам диссертационной работы получен патент: Способ прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности в течение года после перенесенного инфаркта миокарда // пат. № 2716749 Рос. Федерация: МПК А61В 5/00 (2006.01), G01N 33/49 (2006.01), G01N 33/52 (2006.01) / Гарганеева А.А., Александренко В.А., Тукиш О.В., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А.: Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ) (RU) - № 2019132149; заявл. 10.10.2019; опубл. 16.03.2020, Бюл. № 8.

Содержание работы

Работа изложена на 172 страницах машинописного текста, содержит введение, аналитический обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных наблюдений, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы (252 источника, из них 109 – отечественных и 143 – зарубежных авторов), иллюстрирована 27 таблицами и 9 рисунками.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в планировании работы, формировании группы исследования, анализе медицинской документации, проспективном наблюдении за включенными в исследование пациентами. Весь

материал, представленный в диссертации, получен, обработан (проведен научный и статистический анализ данных) и описан лично автором.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология острого инфаркта миокарда

В настоящее время болезни системы кровообращения (БСК) по-прежнему занимают лидирующее место в общей структуре заболеваний, являясь одной из наиболее значимых проблем во всем мире [24, 107, 109, 199, 245]. Смертность от БСК составляет более 50% всех летальных случаев [10, 24, 107], что обуславливает значительный экономический ущерб и ложится тяжелым бременем на здравоохранение [24, 107]. При этом среди всех БСК ведущей причиной смертности и инвалидности населения остается ишемическая болезнь сердца (ИБС) с ее наиболее тяжелым проявлением – ИМ [21, 24, 84, 86, 107, 198, 202]. По данным европейского регистра, ИБС является причиной 1,8 млн смертей ежегодно [174]. На долю ИБС приходится 20% всех сердечно-сосудистых смертей, из которых 13% случаев составляет ИМ [78, 174, 235]. В Российской Федерации показатели смертности от ИМ по-прежнему сохраняются на стабильно высоком уровне: из ста тысяч россиян от ИМ ежегодно умирает 330 мужчин и 154 женщины [24].

На современном этапе подавляющее большинство пациентов с ИМ представлено лицами старших возрастных групп, что объясняется демографическими изменениями и увеличением средней продолжительности жизни населения [73, 109]. По данным программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» (РОИМ) в Томске за последние 30 лет в возрастной структуре больных острым ИМ увеличился удельный вес пациентов старше 60 лет с 55 до 73,5%, при этом данные изменения произошли в значительной мере за счет мужской популяции [21, 69]. Увеличение в возрастной структуре больных с ИМ пациентов пожилого и старческого возраста привело к тому, что за 30-летний период функционирования РОИМ, инфаркт миокарда стал более тяжелым в клиническом, диагностическом и прогностическом плане [21, 99].

В последние годы на государственном уровне были предприняты значительные организационные и лечебно-профилактические мероприятия в отношении улучшения подходов к ведению пациентов с ИМ [57, 84]. Наличие современных общепринятых рекомендаций, эффективное применение методов реперфузии, широкая доступность специализированной медицинской помощи посредством расширения количества центров, оказывающих высокотехнологичные вмешательства, привело к тому, что в эпидемиологии ИБС наметилась тенденция к увеличению выживаемости пациентов при ИМ [56, 181, 199, 214, 228]. Но, несмотря на внедрение современных методов диагностики и лечения ИМ показатели заболеваемости и смертности от повторного ИМ остаются объективно высокими [66, 83, 85, 86, 140, 221].

Нельзя не отметить тот факт, что пациенты с перенесенным ИМ в дальнейшем оказываются подвержены очень высокому риску летального исхода [22, 47, 118, 174]. По данным европейских ученых, в течение первого года наблюдения после ИМ умирает от 5 до 15% больных, а последующая ежегодная летальность данной категории пациентов составляет от 2 до 5% [118]. В значительной доле случаев у пациентов после перенесенного ИМ возникают различного рода осложнения, наиболее частым из которых является развитие и прогрессирование ХСН [21, 80, 83, 102, 109, 199]. Общим для популяционных исследований в отношении ХСН является вывод о резком повышении ее встречаемости в последние десятилетия, а также плохом прогнозе в отношении данной патологии [76, 87, 129, 170, 186]. Кроме того, по данным мировых эпидемиологических исследований около половины больных ХСН имеют сохраненную фракцию выброса левого желудочка, и на их долю приходится от 1,5 до 5,5% от общей популяции [19, 236].

Анализ данных РОИМ за 30-летний период наблюдения (с 1984 по 2013 гг.) показал, что частота развития ХСН в постинфарктном периоде возросла с 22,3 до 43,1% [21]. При анализе данных РОИМ за последние 10 лет (с 2008 по 2017 гг.) было также зафиксировано серьезное увеличение доли осложненного течения острого ИМ, а лидирующие позиции в структуре осложнений, как отмечают

авторы, теперь занимает сердечная недостаточность [80]. Данный рост объясняется объективными причинами, такими как постарение населения, улучшение диагностических подходов, а также ростом выживаемости при ИМ [7, 27].

Наличие ХСН ассоциировано со значительным увеличением риска летальности, при этом около половины больных умирают в течение первых 4 лет с момента постановки диагноза, а в тяжелых случаях такая же доля пациентов умирает в течение первого года [204]. Важным является тот факт, что экономические затраты на данную патологию оцениваются в миллиарды долларов в год [23, 129, 150]. Так, по результатам современного фармако-экономического анализа доля затрат на лечение ХСН в странах Европы и США составляет 1-2% бюджета здравоохранения, что в 5 раз превышает затраты на лечение всех злокачественных новообразований, при этом отмечается достаточно высокая частота госпитализаций больных ХСН, которая продолжает неуклонно расти [189]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные ИМ и ХСН, и многообразие современных диагностических методик, в настоящее время продолжается поиск маркеров неблагоприятного течения ХСН, в том числе на фоне постинфарктного ремоделирования сердца [39, 94, 191, 210, 212].

Учитывая высокую распространённость, инвалидность и смертность, а также экономический ущерб, оцениваемый в глобальных масштабах, который наносят ИМ и постинфарктная ХСН, актуальным на сегодняшний день является поиск новых предикторов и прогностических маркеров прогрессирования ИБС и ХСН в постинфарктном периоде, что позволит, наряду с классическими факторами, с высокой точностью стратифицировать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у данной категории пациентов.

1.2 Симпато-адреналовая система и ее роль в патогенезе инфаркта миокарда, постинфарктного ремоделирования сердца и хронической сердечной недостаточности

Вегетативная нервная система играет ведущую роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, являясь ответственным звеном контроля артериального давления, частоты сердечных сокращений, сократительных функций миокарда [40, 125, 163, 164, 176, 178]. Несмотря на многообразие этиологических факторов, важнейшее значение в патогенезе ИМ и последующем развитии ХСН отводится именно гиперактивации симпато-адреналовой системы (САС) [63, 111, 146, 155, 182]. На начальном этапе ишемических изменений в миокарде наблюдается вегетативный дисбаланс и происходит значительная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, что сопровождается повышением в крови и миокарде повреждающих медиаторов – катехоламинов: адреналина и норадреналина [17, 26, 176]. Возрастание уровня свободных катехоламинов при ИМ, с одной стороны, может расцениваться как компенсаторная реакция, направленная на повышение эффективности адренергических влияний, а с другой, являться фактором риска развития некроза [54, 64].

Известно, что в процессе развития ИМ угнетается парасимпатическая активность, при этом постепенная нормализация вегетативных влияний наблюдается только через 6-12 месяцев после перенесенного ИМ, но в итоге может и вовсе не вернуться к исходному состоянию [239]. Данные ряда исследований указывают на то, что нарушения вегетативной регуляции деятельности сердца являются маркером высокого риска смерти, развития и быстрого прогрессирования ХСН [67, 71, 172, 182, 227].

У пациентов с инфарктом вследствие значительной структурной перестройки миокарда происходят существенные изменения вегетативной нервной системы сердца, что приводит к дисбалансу симпатических и парасимпатических регуляций [31]. В результате развивается патологический тип

ремоделирования, который обусловлен дилатацией полости левого желудочка, а также потерей доли сократительного миокарда, что способствует развитию сердечной недостаточности [29, 39, 167, 179]. Одним из факторов, определяющим выраженность раннего и позднего постинфарктного ремоделирования является активность САС. Развитие сердечной недостаточности сопровождается гиперактивацией САС [130, 249], при этом, согласно литературным данным, концентрация катехоламинов в крови обратно пропорциональна выживаемости пациентов [29].

Несмотря на активное изучение проблемы гиперсимпатикотонии у пациентов с ИМ, вопрос о влиянии состояния САС в ранние сроки развития острого ИМ на дальнейшее течение постинфарктного периода по-прежнему остается открытым [70].

Существуют разные методы оценки состояния САС, но единый подход к определению ее активности в настоящее время так и не разработан, в связи с этим используются как прямые, так и косвенные методики [91, 108]. Прямые методы представляют собой определение медиаторов и гормонов САС, а также их метаболитов и предшественников. Сюда относятся гистохимические, хромато-масс-спектрометрические, радиоферментные, флюорометрические методы и т.д. Косвенными методами оценки активности САС являются регистрация изменений частоты сердечных сокращений, артериального давления, ЭКГ, определение электролитного состава крови и концентрации кортизола в слюне и т.д., а также к ним относится оценка деструктурирующего влияния катехоламинов на мембранные структуры клеток [91, 96].

В научно-исследовательских работах по изучению активности САС ученые приходят к единому выводу о том, что любые ситуации, как экспериментальные, так и клинические, сопровождающиеся повышением содержания в крови катехоламинов, приводят к десенситизации клеточной мембраны. Так, под влиянием длительной и сильной стимуляции катехоламинами в организме может изменяться количество и функциональное состояние адренорецепторов [91]. Прямые методы исследования адренорецепторов клеток представляются

высокоспецифичными и чувствительными, но, в то же время, достаточно трудоемкими и дорогими. В этой связи отдельного внимания заслуживают косвенные методы оценки САС, направленные на исследование функциональной активности адренорецепторов [91].

1.2.1 Анализ бета-адренореактивности эритроцитов как косвенный метод определения активности симпато-адреналовой системы

Основываясь на факте изменения степени гипоосмотического гемолиза при связи адреномиметиков и адреноблокаторов с бета-адренорецепторами эритроцитов человека, отечественными учеными Р.И. Стрюк и И.Г. Длусской был разработан экспресс-метод определения адренореактивности организма [91]. Суть данного метода заключается в количественной оценке степени ингибирования гипоосмотического гемолиза эритроцитов в присутствии бета-адреноблокатора. При этом, ингибирование осмолиза эритроцитов, которое зависит от количества функционально активных бета-адренорецепторов на поверхности клеток, указывает на их адренореактивность (β -АРМ) [91].

В ходе экспериментальных исследований было установлено, что эритроциты могут отражать общие закономерности изменений мембранных и клеточных структур под действием катехоламинов и, в связи с этим, считаться адекватной моделью системных проявлений активности САС [44, 91, 98, 149, 168].

Так, обнаружено, что стимуляция катехоламинами снижает количество рецепторов на мембране эритроцитов и изменяет их функциональное состояние – десенситизация клеточной мембраны [171]. Данный механизм представляет собой общий принцип работы нейроэндокринной системы под названием механизма «обратной связи», согласно которому чем выше уровень катехоламинов в крови, тем меньше рецепторов на мембранах клеток [135]. По принципу «обратной связи» при увеличении в крови медиаторов САС значения β -АРМ увеличиваются, а адренореактивность организма, наоборот, снижается [91].

При этом, авторы данного метода практическим путем определили границы физиологической нормы показателя β -АРМ, находящиеся в пределах от 2 до 20 усл.ед. Таким образом, в условиях повышенной активности САС происходит многоэтапный процесс десенситизации бета-адренорецепторов, при этом величины β -АРМ превышают физиологическую норму в 20 усл.ед., то есть адренореактивность в этих условиях снижается [91].

В экспериментальных исследованиях была установлена связь между изменениями эритроцитов и адренореактивными свойствами различных тканей организма [136]. Учитывая, что согласно исследованиям эритроциты могут считаться адекватной моделью системных проявлений активности САС, можно предположить, что бета-адренореактивность мембран эритроцитов является системным показателем адренореактивности организма [91].

Преимуществом экспресс-метода определения адренореактивности является простота его использования, а также хорошая воспроизводимость результатов. Кроме того, анализ не требует сложного оборудования и дорогостоящих реактивов. В связи с этим, данная методика экономически выгодна и применима в практическом здравоохранении.

Следует отметить тот факт, что авторы данной методики выявили ряд характеристик адренореактивности эритроцитов, позволяющих использовать ее в научно-практических целях, таких как связь с количеством эндогенных катехоламинов, наличие границ физиологической нормы показателя β -АРМ (от 2 до 20 усл.ед.), а также закономерность изменений показателя при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кроме того, важным моментом является наличие индивидуальной стабильности показателя β -АРМ в условиях привычного режима труда и отдыха, что явилось основой для анализа материалов, полученных при изучении данного показателя у пациентов с различными патологиями [91].

1.2.2 Экспресс-метод определения бета-адренореактивности эритроцитов при сердечно-сосудистой патологии

Методика определения бета-адренореактивности мембран эритроцитов находит применение в работах отечественных ученых, где подтверждается, что показатель адренореактивности является надежным прогностическим критерием оценки функционального состояния организма [28]. Так, данные литературы отражают тот факт, что при ИМ эффективность влияния катехоламинов на кардиомиоциты снижена, в том числе за счет уменьшения плотности бета-адренорецепторов и их сопряжения с Gs - белком. При ИМ также возрастает содержание свободных катехоламинов, что, с одной стороны, может расцениваться как компенсаторная реакция, направленная на повышение эффективности адренергических влияний, а с другой, являться фактором риска развития некроза [54, 101]. У больных со сниженной адренореактивностью достоверно чаще при ИМ регистрируются крупноочаговые поражения и сложные нарушения ритма сердца, чем у пациентов с высокой адренореактивностью [100].

В большинстве работ изучение бета-адренореактивности эритроцитов проводилось у пациентов с АГ. Так, в исследованиях Р.И. Стрюк и И.Г. Длусской было установлено, что высокие индивидуальные величины β -АРМ характеризуют гиперадренергический вариант АГ, отражая повышенную активность САС [91, 92]. В других исследованиях при изучении эффективности симпатической денервации почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии авторы пришли к выводу, что снижение показателя β -АРМ в течение первой недели после радиочастотной абляции почечных артерий свидетельствует о снижении активности симпато-адреналовой системы и может использоваться как ранний показатель эффективности проводимого вмешательства [77, 215]. В 2009 году в исследовании С.С. Буновой у пациентов с АГ установлена ассоциация бета-адренореактивности с полом, возрастом, а также длительностью АГ [15]. Данное исследование продемонстрировало, что дисбаланс нейрогуморального профиля у больных с АГ и высоким уровнем тревожности проявляется

гиперадренореактивностью организма, повышением уровня инсулина в крови и гипертриглицеридемией, что повышает риск развития атеросклероза [15]. В другом исследовании было установлено, что применение бета-блокатора небиволола у больных с ранними нарушениями мозгового кровообращения в случае наличия АГ с высоким уровнем β -адренореактивности приводило к достоверному улучшению системной и церебральной гемодинамики [44]. При изучении состояния САС по величине β -АРМ у беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы было выявлено, что терапия комбинацией бисопролола с нифедипином у беременных пациенток с гипертонической болезнью приводит к повышению резистентности эритроцитов и снижению гиперсимпатикотонии [16]. В одном из исследований у пациентов с АГ и сахарным диабетом было обнаружено, что применение бета-адреноблокаторов в комбинации с ингибиторами АПФ (иАПФ) в сравнении с терапией только иАПФ приводит к достоверному снижению симпатикотонии и увеличению чувствительности бета-адренорецепторов [46].

При изучении показателей бета-адренореактивности у пациентов с нарушениями сердечного ритма была выявлена выраженная гиперсимпатикотония, ассоциированная с более высоким значением β -АРМ, в сравнении с показателями бета-адренореактивности у здоровых добровольцев [65]. Данные результаты позволили авторам сделать вывод, что повышение активности симпатической нервной системы может представлять собой проаритмогенный фактор, способствующий развитию жизнеугрожающих аритмий [65]. В другом исследовании было также установлено, что выраженное нарушение симпатической активности миокарда и повышение значения величин β -АРМ, отражающее сниженную адренореактивность организма, может быть предиктором возможного рецидива фибрилляции предсердий после выполнения радиочастотной абляции [12].

В одном из исследований анализировалась возможность использования величины бета-адренорецепции мембран эритроцитов в качестве критерия прогноза кардиальных осложнений в периоперационном периоде при

внесердечных операциях, и было установлено, что для пациентов группы высокого риска развития кардиальных осложнений характерны наиболее высокие значения показателя β -АРМ. Так, авторы пришли к выводу, что экспресс-метод определения адренореактивности может быть использован как один из критериев прогноза развития сердечно-сосудистых событий в периоперационном периоде у кардиологических больных при планировании операции [13].

Таким образом, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях гиперактивации САС происходит изменение свойств клеточных мембран, что может выявляться при помощи экспресс-метода оценки адренореактивности организма [52].

1.2.3 Прогностический потенциал показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

В патогенезе ХСН значительную роль играет активация симпато-адреналовой системы (САС), медиаторы которой участвуют в нейрогуморальной регуляции множества функций организма [7, 67, 146, 176, 250]. Гиперактивация САС оказывает выраженное влияние на развитие и прогрессирование ХСН, и, соответственно, на течение и прогноз заболевания [71, 119, 134, 250].

В настоящее время число работ по изучению функционального состояния САС с использованием экспресс-метода определения адренореактивности, разработанного Р.И. Стрюк и И.Г. Длусской, при сердечной недостаточности сравнительно не велико, и практически отсутствуют данные по состоянию адренореактивности мембран эритроцитов у пациентов с ХСН, перенесших ИМ.

По имеющимся данным, повышение уровня β -АРМ у больных ХСН отражает защитную десенситизацию адренорецепторов клеточных мембран от деструктивного влияния повышенного уровня катехоламинов [97]. Результаты исследований по анализу бета-адренореактивности мембран эритроцитов у пациентов с ХСН указывают на достоверное превышение средних величин

показателя β -АРМ у больных с ХСН, в сравнении с пациентами без сердечной недостаточности, а также повышение величины данного показателя у пациентов с более тяжелым течением ХСН [14, 52, 105]. Данный факт находит подтверждение и в недавно проведенных исследованиях, где авторы также приходили к выводу о том, что величина β -АРМ может иметь диагностическое значение для оценки тяжести течения ХСН и, в совокупности с клиническими показателями, представлять собой критерий индивидуальной реакции организма в условиях процесса адаптации при активации САС [5, 20]. В другом исследовании по изучению состояния адренореактивности у пациентов, перенесших ИМ в молодом возрасте, было обнаружено, что у больных со сниженной адренореактивностью (β -АРМ более 20 усл.ед.) процессы постинфарктного ремоделирования левого желудочка более выражены, чем у пациентов с высокой адренореактивностью (β -АРМ менее или равен 20 усл.ед.) [100].

Учитывая все вышесказанное, а также малое количество клинических исследований, посвященных данной проблематике, не вызывает сомнений необходимость проведения дальнейших исследований по изучению взаимосвязи адренореактивности эритроцитов с развитием и течением ХСН на фоне постинфарктного ремоделирования сердца.

1.3 Генетические аспекты острого инфаркта миокарда и постинфарктного ремоделирования сердца

Генетическая кардиология, как самостоятельное направление медицинской науки, существует уже более десяти лет [138, 220]. Генетическая составляющая играет центральную роль в развитии болезней сердечно-сосудистого континуума [122, 194]. Так, по современным данным доля наследственного компонента в структуре причин развития ИБС достигает 50-60% [144].

Большинство сердечно-сосудистых заболеваний представляют собой полигенные патологии [122, 216]. Полиморфизм генов, ответственных за предрасположенность к сердечно-сосудистой патологии, широко представлен в

популяции, при этом ассоциированные с мультифакториальными заболеваниями аллели представлены с частотой около 10% среди здорового населения. Генетическая система полигенов при мультифакториальных заболеваниях охватывает множество аллелей генов, и в этом случае болезнь является результатом действия неблагоприятной комбинации («генетических ансамблей») функционально «патогенных» аллелей [103]. Такое заболевание, как ИМ, относится к сложным многофакторным заболеваниям, а наследственная предрасположенность к нему определяется многими генетическими вариантами [25, 200, 216].

Генетические факторы, наряду с традиционными факторами риска, определяют развитие ИБС и ее осложнений [122, 144]. Так, крупномасштабные исследования, такие как Western Collaborative Group Study [224], Health Professional follow-up study [141], the FHS [219], German PROCAM study [123] подтвердили значимый вклад генетической составляющей в развитие ИБС и ИМ. Исследования GWAS обнаружили около 50 локусов, ассоциированных с ИБС и ИМ [147, 196]. Тем не менее, значительно меньшее количество работ посвящено изучению генетической подверженности ИМ как отдельного фенотипа [154].

В рамках концепции сердечно-сосудистого континуума ремоделирование сердца является необходимой стадией его развития, с одной стороны, представляя собой компенсаторную реакцию, оптимизирующую работу сердца в условиях повышенной нагрузки, а с другой – один из этапов формирования дисфункции левого желудочка и развития сердечной недостаточности. Очевидно, что многие сердечно-сосудистые заболевания патогенетически связаны между собой. Поэтому, с позиции существования синотропных генов, неслучайно, что одни и те же гены исследуются при чрезвычайно широком круге патологических состояний [74].

Одним из современных направлений поиска молекулярно-генетических биомаркеров ИМ и его осложнений является анализ полиморфизмов генов, которые могли бы вносить вклад в развитие и прогрессирование заболевания. В клинической практике исследование генома человека выполняется посредством

молекулярного тестирования генов предрасположенности («генов-кандидатов») [58, 122]. Наиболее частую причину различий в структуре генов представляют собой точечные мутации – полиморфизм единичных нуклеотидов (SNP – single-nucleotide polymorphism), который вносит важный вклад в предрасположенность к целому ряду заболеваний [58, 148, 200, 216].

Накопление фактического материала в современной кардиологии позволило выявить несколько десятков потенциальных генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний [122, 200]. Генетическая природа такого многофакторного заболевания, как ишемическая болезнь сердца, реализуется через полиморфизм кандидатных генов, отвечающих за гиперхолестеринемию, атеросклеротическое поражение сосудов, особенности гемостаза и т.д. [32]. Кандидатные гены представляют собой группу генов, регулирующих метаболические и гомеостатические системы, вовлеченные в патогенез сердечно-сосудистого континуума [200]. Для ИБС и ИМ это, в первую очередь, гены ренин-ангиотензиновой системы, одним из которых является ген ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*); гены, ответственные за процесс тромбообразования и реологические свойства крови (ген интегрина бета-3 (*ITGB3*)); гены, продукты которых вовлечены в липидный обмен (такие гены, как ген аполиipoproteина E (*APOE*) и ген пароксоназы (*PON1*)); гены, определяющие индивидуальные особенности рецепторного аппарата клеток, например, ген бета-1-адренорецепторов (*ADRB1*). Представленные гены охватывают различные механизмы патогенеза и в совокупности представляют собой модель полигенной структуры наследственной предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям мультифакториальной природы [90].

Таким образом, выделение главных патогенетических звеньев мультифакториальных заболеваний, в том числе ИМ, и существующих однонуклеотидных полиморфизмов позволит определить так называемые неблагоприятные полиморфные варианты единичных нуклеотидов, наличие которых в генотипе ухудшает прогноз при исследуемом мультифакториальном заболевании [35].

Несмотря на накопленные в последние годы данные о генетической составляющей ИБС и самого ИМ, исследований, посвященных поиску молекулярно-генетических предикторов ближайшего и отдаленного прогноза при ИМ в мире, и в особенности в Российской Федерации, чрезвычайно мало [51]. Это обуславливает несомненную актуальность дальнейших работ в данной области.

1.3.1 Ген *ADRB1* (полиморфизмы Ser49Gly и Arg389Gly) при сердечно-сосудистой патологии

Бета-адренорецепторы представляют собой парные белковые трансмембранные рецепторы, находящиеся на поверхности клеток, в том числе кардиомиоцитов и клеток гладкой мускулатуры сосудов. Известно три подкласса данных рецепторов (β_1 , β_2 и β_3). Установлено, что в норме для кардиомиоцитов характерно преобладание бета-1-адренорецепторов, которые влияют на физиологию сократительной функции сердечно-сосудистой системы – внутрисердечную гемодинамику и способность миокарда переносить физическую нагрузку посредством регуляции инотропной и хронотропной функций сердца [5]. Учитывая, что аллельные вариации генов бета-адренорецепторов могут предопределять характер рецепторного ответа, в частности в условиях гиперактивации САС, исследование однонуклеотидных полиморфизмов гена бета-1-адренорецепторов в последние годы привлекает внимание как отечественных, так и зарубежных исследователей.

Гены бета-адренорецепторов представляют собой одни из основных генов-кандидатов, кодирующих элементы симпатического отдела вегетативной нервной системы [148]. Уменьшение количества бета-1-адренорецепторов, преобладающих в сердечной мышце, может носить адаптивно-приспособительный характер и рассматриваться как способ компенсации в условиях гиперактивации САС [91]. Вероятно, что индивидуальная особенность бета-адренорецепторного аппарата может быть фактором, определяющим характер патологии сердца у конкретного пациента [115, 243]. В литературе

описывается связь гена *ADRB1* с такими патологическими состояниями, как АГ, ИБС, ХСН [115].

Ген бета-1-адренорецепторов (*ADRB1*) расположен на 10-й хромосоме в области 10q24-26 [192]. В литературе описаны 33 полиморфных маркера данного гена. Наибольший интерес представляет полиморфный маркер Arg389Gly (замена аргинина на глицин в положении 389), располагающийся в домене, определяющем взаимодействие с белком G. Полиморфный маркер Ser49Gly (замена серина на глицин в 49-м положении) располагается в домене, связывающем лиганды, при этом он находится в неравновесии по сцеплению с маркером Arg389Gly [157, 192].

В ряде исследований проведен поиск ассоциаций полиморфных вариантов гена *ADRB1* с АГ [6, 161, 180, 201]. Так, в недавнем исследовании О.Л. Барбараш и соавт. было выявлено, что генотип AA полиморфного варианта Ser49Gly гена *ADRB1* является прогностически неблагоприятным генотипом, ассоциирующемся с АГ [6]. Сходные результаты были получены в другом исследовании, где полиморфный маркер данного гена был также ассоциирован с АГ [201]. Исследования полиморфного варианта Ser49Gly показали, что гомозиготы по Ser (генотип 49AA) имеют более низкую функциональную активность аденилатциклазы в сравнении с носителями генотипа 49GG, при этом более чувствительны к стимуляции адреналином, а аллель G определен как кардиопротективный.

В исследовании, проведенном в Финляндии, включающем 890 пациентов, была обнаружена ассоциация гена *ADRB1* с реакцией ЧСС и АД на нагрузку, при этом с более выраженной реакцией систолического артериального давления на нагрузку оказался ассоциирован аллель Arg389 [201]. В некоторых работах по изучению гена *ADRB1* было показано, что гомозиготные носители аллеля Arg полиморфизма Gly389Arg характеризуются повышенными показателями массы миокарда и толщины стенок левого желудочка, в сравнении с аналогичными показателями у носителей генотипов Gly/Arg и Gly/Gly [60, 158]. В другом же исследовании в рамках протокола WOSCOPS при анализе частот и генотипов

полиморфизма Gly389Arg гена *ADRB1* была установлена ассоциация генотипов Gly/Arg и Gly/Gly с более высоким риском развития неблагоприятных исходов [241].

Также установлено, что полиморфизм Arg389Gly влияет на фармакодинамику бета-адреноблокаторов [137], тем не менее результаты исследований носят противоречивый характер. В ряде исследований установлено, что генотип Arg389Arg ассоциирован с лучшим ответом на терапию бета-адреноблокаторами [93, 127, 208]. В то же время, в одном из недавно проведенных исследований предиктором эффективности бета-адреноблокатора в достижении целевой частоты сердечных сокращений являлось присутствие в генотипе аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* [30]. Еще в одном исследовании носители гомозиготного генотипа Arg389Arg гена *ADRB1* не показали лучший ответ на терапию бета-адреноблокаторами в сравнении с носителями других генотипов данного гена [229].

Исследования полиморфизмов гена *ADRB1* у пациентов с ХСН зачастую также демонстрируют противоречивые результаты. Так, в некоторых из них ассоциация полиморфизма Arg389Gly с риском развития ХСН не была обнаружена [142, 192]. В то время как в других исследованиях была установлена связь полиморфного варианта Arg389Gly с характером течения и тяжестью клинических проявлений ХСН [43, 93].

При анализе связи гена *ADRB1* с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий было выявлено, что носительство аллеля Ser полиморфизма Ser49Gly гена *ADRB1* ассоциируется с большей частотой развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ, при этом полиморфизм Arg389Gly гена *ADRB1* не влиял на 12-месячный прогноз после ИМ [88].

В литературе практически отсутствуют исследования по изучению ассоциации полиморфных вариантов гена *ADRB1* с адренореактивностью эритроцитов, но, по имеющимся данным, у пациентов с фибрилляцией предсердий и ХСН установлена ассоциация носительства гомозиготного генотипа

Ser49Ser с высокими показателями бета-адренореактивности мембран эритроцитов, при этом ассоциации β -АРМ с носительством гомо-и гетерозиготного генотипа полиморфизма Arg389Gly выявлено не было, что требует дальнейшего изучения [5].

Стоит отметить, что исследований по наличию ассоциации полиморфных вариантов гена *ADRB1* с бета-адренореактивностью мембран эритроцитов, косвенно отражающей состояние САС, в современной литературе крайне мало, а у пациентов с перенесенным ИМ они и вовсе отсутствуют, что определяет актуальность дальнейших исследований в данной области.

1.3.2 Ген *ACE* (полиморфизм I/D) при сердечно-сосудистой патологии

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является одной из важнейших систем, вносящих вклад в развитие ИБС, в том числе, ИМ, что обусловлено ее значимой ролью в патогенезе атеросклероза. Ферментный каскад данной системы является одним из ключевых факторов, регулирующих кровяное давление, баланс жидкости и электролитов, а также оказывает существенное влияние на структуру сердца [121, 126, 145]. Очевидно, что особенности генетического детерминирования данных механизмов могут определять характер последующего прогрессирования заболевания и развития осложнений.

Одним из осложнений, возникающих в постинфарктном периоде, может являться прогрессирование ИБС, при этом отличительной чертой патогенеза данного состояния является формирование атеромы, фиброзной жировой бляшки в субинтимае, включающей центральную часть, сформированную внутри- и внеклеточными липидами, измененными макрофагами и Т-лимфоцитами в окружении соединительной ткани, миоэпителиальных клеток и пролиферирующих клеток гладкой мускулатуры [121]. В РААС ангиотензин I под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) превращается в ангиотензин II – важнейший компонент играющий ключевую роль в патогенетических механизмах атеросклероза, стимулируя различные факторы

роста, способствуя гипертрофии гладкой мускулатуры и гиперплазии цитозольных и внутриядерных структур [126]. Ангиотензин II окисляет частицы холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), тем самым способствуя их поглощению в эндотелий. Данный октапептид провоцирует также развитие эндотелиальной дисфункции. Кроме того, ангиотензин II может являться фактором, обеспечивающим нестабильность атеросклеротической бляшки и блокирующим естественный фибринолитический путь. Очевидно, что данный компонент участвует не только в формировании атеросклероза, но и может способствовать развитию ранних ишемических событий, обусловленных более чем одним патогенетическим механизмом [121].

По данным литературы вышеописанные компоненты могут быть также вовлечены в патогенетические процессы постинфарктного ремоделирования сердца, на основании чего в ряде исследований были предприняты попытки анализа влияния полиморфизмов генов РААС на течение и прогноз сердечной недостаточности [45, 95].

Исходя из всего вышесказанного, становится очевидно, что исследование генетических детерминант РААС может быть ключом к пониманию механизмов развития и прогрессирования ИБС и ХСН после перенесенного ИМ. Именно поэтому изучение генетической составляющей основных компонентов данной системы представляется важным и обоснованным, в особенности учитывая, что аллельные вариации в компонентах РААС могут влиять на концентрацию составляющих ее факторов.

Одним из таких компонентов является ген, кодирующий важнейшее звено РААС – АПФ. Экспрессия АПФ контролируется геном АПФ (*ACE*) [121, 206]. Ген *ACE* является полиморфным геном. Он локализован в длинном плече 17 хромосомы в локусе 17q23. Известно несколько полиморфизмов гена *ACE*, наиболее значимым из которых считается полиморфизм I/D (инсерционно-делеционный полиморфизм), обусловленный вставкой (I-Insertion) или отсутствием (D-Deletion) в 16 интроне фрагмента, состоящего из 287 пар нуклеотидов [89]. Содержание и активность АПФ зависят от I/D полиморфизма

гена *ACE*. Так, при носительстве генотипа DD данного гена наблюдаются максимальное содержание и активность фермента, при носительстве генотипа II – минимальные, промежуточное положение при этом отводится генотипу ID [139, 145, 187]. Данный факт послужил основанием считать аллель D фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Полиморфизм гена *ACE* считается фактором риска развития ИМ, гипертрофии левого желудочка, атеросклероза, эссенциальной гипертензии и ИБС. В ряде исследований указывается на вклад данного гена в развитие АГ [41, 50, 153, 175, 193]. В некоторых исследованиях обнаружена ассоциация аллеля D генотипа DD гена *ACE* с ожирением [4, 61], а также с нарушениями липидного обмена – гиперхолестеринемией и дислипидемией [4, 61, 132, 193].

Кроме того, показана связь генотипа DD с риском развития ХСН. Так, по данным крупного мета-анализа 185 исследований с общим числом наблюдений, равным 64978, у пациентов с ХСН была обнаружена высокая частота носительства генотипа DD гена *ACE* [226]. В другом более позднем мета-анализе не было выявлено ассоциации между полиморфными вариантами гена *ACE* и ХСН [124]. Несмотря на это, в других исследованиях также подтверждалась неблагоприятная роль аллеля D при ХСН. Так, при попытке анализа влияния полиморфизма I/D гена *ACE* на течение и прогноз ХСН была обнаружена взаимосвязь аллеля D с выраженностью дилатации камер сердца и снижением сократительной способности миокарда [104].

В литературе имеются многочисленные данные о наличии связи аллеля D и генотипа DD гена *ACE* с развитием ИБС, а также ИМ [114, 132, 213, 237, 248, 251]. Так, в известном исследовании GWAS ген *ACE* вошел в число генов, показавших ассоциацию с ИБС [147, 196]. В ряде исследований показана ассоциация аллеля D с развитием ИМ, с повышением вероятности повторных ИМ, жизнеугрожающих осложнений после перенесенного инфаркта, а также более тяжелой ХСН [53, 169, 225, 238, 246, 247, 252]. По результатам многоцентрового двухлетнего исследования REGRESS инфаркт чаще развивался у носителей генотипа DD [237]. В то же время, имеются работы, указывающие на

патологический вклад аллеля I, что противоречит результатам ранее описанных исследований [62, 126]. Вместе с тем, имеются работы, в которых вклад гена *ACE* в развитие ИБС и ИМ и вовсе не был подтвержден [112]. Все это обуславливает необходимость дальнейшего изучения данного генетического маркера.

Таким образом, в исследованиях для гена *ACE* показаны ассоциации с АГ, ИБС, ИМ, ХСН. В то же время, данных о возможности использования полиморфного варианта I/D гена *ACE* для оценки тяжести и прогноза ИМ в литературе крайне мало. Так, в исследовании M. Nara et al. у пациентов после перенесенного ИМ было обнаружено, что 5-летняя выживаемость ниже у носителей аллеля D гена *ACE* [166]. В отечественных исследованиях также подтверждалось предположение о том, что генотип DD гена *ACE* может рассматриваться в качестве независимого предиктора неблагоприятного прогноза у пациентов, перенесших ОКС [9]. В исследовании А.А. Иноземцевой и соавт. [36] была разработана шкала оценки неблагоприятного годового прогноза у пациентов с ИМ, включающая генетические полиморфизмы, в которую, наряду с полиморфизмами генов липидного обмена, вошел полиморфизм I/D гена *ACE*. В исследовании М.В. Солодун и соавт. было установлено, что генотип II полиморфизма I/D гена *ACE* является независимым предиктором благоприятного 12-месячного исхода ИМ с подъемом сегмента ST [88].

Таким образом, учитывая немногочисленность данных в отношении использования полиморфного варианта I/D гена *ACE* с целью прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде, актуальность исследований в данном направлении не вызывает сомнения.

1.3.3 Ген *ITGB3* (полиморфизм T1565C) при сердечно-сосудистой патологии

Известно, что в патогенезе ишемических событий, возникающих после перенесенного ИМ, принимают участие коагуляционная и фибринолитическая системы. Индивидуальная модуляция баланса между данными системами

детерминирует скорость тромбообразования и фибринолиза в месте разрыва атеросклеротической бляшки, тем самым определяя дальнейшее течение патологического процесса [106]. Агрегация тромбоцитов играет ключевую роль в патогенезе тромбоза у пациентов с уже имеющейся ИБС, что обуславливает несомненную актуальность исследования генетической составляющей тромбообразования у пациентов, перенесших ИМ, при этом одной из важнейших генетических детерминант данного процесса является ген, кодирующий субъединицу GPIIa.

Белки плазменных ферментных систем принимают участие в регуляции процессов свертывания, фибринолиза и поддержания баланса гемостаза. Полиморфизм генов, кодирующих данные белки (одним из которых является гликопротеин GPIIa) определяет их структуру, влияет на их экспрессию, концентрацию и функциональные способности. Тем самым, происходит воздействие на баланс коагуляционной и фибринолитической систем, что, в свою очередь, может определять различия в индивидуальной уязвимости к развитию повторных коронарных событий у пациентов, перенесших ИМ [205, 242].

Процесс агрегации тромбоцитов заканчивается конформационным изменением комплекса GPIIb/IIIa, который является специфичным для тромбоцитов рецептором поверхностной клеточной мембраны и играет основную роль в процессах адгезии тромбоцитов и тромбообразовании [244]. Как уже было сказано выше, геном *ITGB3* кодирует субъединица GPIIa [128]. Интегрины представляют собой семейство гетеродимерных белков, молекула которых состоит из ковалентно связанных α и β -субъединиц, формирующих трансмембранные белки [32]. Локализация гена *ITGB3* на хромосоме находится в локусе 17q21.32 [223, 244].

Полиморфизм T1565C гена *ITGB3* обусловлен заменой тимина (T) на цитозин (C) в 1565 позиции. В результате этого изменяются свойства белка GPIIa: аминокислота лейцин замещается на пролин в 59 позиции (Leu59Pro). Согласно литературным данным, тромбоциты носителей аллеля C имеют

повышенную склонность к агрегации, что повышает риск тромбообразования [68].

В ряде работ описывается ассоциация полиморфизма гена *ITGB3* с развитием ИМ [110, 152, 160, 197]. В некоторых исследованиях было показано, что носительство аллеля С полиморфизма T1565C гена *ITGB3* сопряжено с более низким порогом активации тромбоцитов и повышенным риском развития коронарного атеросклероза и ИМ [110, 160]. По некоторым данным полиморфизм гена *ITB3* может быть связан с рестенозом стента [8, 160]. В недавно проведенном исследовании авторы пришли к выводу, что минорный аллель С по полиморфизму T1565C гена *ITGB3* может рассматриваться в качестве предиктора диффузного поражения коронарных артерий с развитием реокклюзии и рестенозом стента до одного года после процедуры стентирования [8]. Вместе с тем, имеются и противоречивые данные, указывающие на отсутствие значимых различий в частоте развития ишемических событий у носителей разных аллелей гена *ITGB3* [184, 209, 223]. Так, M. Laule и соавт. не обнаружили связи между полиморфизмом T1565C гена *ITGB3* и риском нежелательного исхода после коронарных вмешательств [183]. Кроме того, в некоторых исследованиях опровергалась патологическая роль аллеля С полиморфизма T1565C гена *ITGB3* и указывалось на то, что носительство данного аллеля, напротив, может снижать риск развития ИМ [3, 106, 152]. В одном из исследований для гена *ITGB3* не было обнаружено прямой ассоциации с осложнениями острого периода ИМ, в то же время, для аллеля С была установлена ассоциация с более редким развитием повторного ИМ [3].

Учитывая то, что формирование тромба при дестабилизации атеросклеротической бляшки в коронарной артерии и сопутствующей этому процессу дисфункции эндотелия представляет собой ключевой процесс в развитии повторных коронарных событий у пациентов с перенесенным ИМ, изучение генетических факторов гемостаза представляется особо актуальным [33]. С этой позиции, интерес к изучению вызывает полиморфизм гена *ITGB3*, в особенности учитывая противоречивые результаты о влиянии данного гена на

риск развития ИБС и ее осложнений. Вопрос о включении данного гена в прогностические шкалы оценки риска развития коронарных событий у постинфарктных больных требует дальнейшего рассмотрения и решения.

1.3.4 Ген *PON1* (полиморфизм Q192R) при сердечно-сосудистой патологии

Наряду с традиционными факторами риска формирования и дальнейшего прогрессирования атеросклероза, важная роль в патогенезе ИБС отводится компонентам окислительного стресса, а именно факторам антиоксидантной защиты, которые восстанавливают окислительные компоненты крови [42]. Считается, что параоксоназа 1 (кальций-зависимая гидролаза) обладает значительными антиоксидантными свойствами и представляет собой один из основных ферментов, осуществляющих гидролиз окисленных липидов в составе липопротеинов [18]. Именно поэтому, исследование генетической составляющей данного фермента вызывает особый интерес в контексте изучения прогрессирования атеросклероза у пациентов, перенесших ИМ.

Параоксоназа 1 (*PON1*) входит в семейство параоксоназ и представляет собой белок из 354 аминокислот, гидролизующий широкий спектр субстратов [159]. В кровотоке *PON1* находится в связанном с липопротеинами высокой плотности состоянии, что необходимо для стабильности фермента и моделирования его активности [131]. Данный фермент представляет собой фермент-антиоксидант, гидролизующий окисленные липиды и играющий важнейшую физиологическую роль в профилактике атеросклероза [185]. За счет активности *PON1* снижается поглощение макрофагами ЛПНП, тем самым предотвращается их цитотоксическое действие на клетки, а уменьшение содержания данного фермента в крови приводит к усилению окислительного стресса и риска развития атеросклероза [185, 218].

Активность данного фермента предопределена полиморфизмом кодирующего его гена. Ген *PON1* локализован на длинном плече 7 хромосомы в локусе 7q21.3-q22.1. Описано 198 однонуклеотидных замен данного гена, одним

из наиболее изученных полиморфных участков является мутация в кодоне 192, приводящая к аминокислотной замене глутатиона на аргинин - 192Gln(Q)/Arg(R) (Q192R), модулирующая каталитическую активность параоксоназы [42].

В многочисленных работах, выполненных на выборках разных этнических групп, описано наличие ассоциации полиморфизма Q192R (Gln192Arg) с риском развития ССЗ [113, 120, 133, 165, 190, 207]. Результаты ряда исследований демонстрируют противоречивые результаты, тем не менее, они подтверждают ассоциацию гена *PON1* с оксидативным стрессом, воспалительными заболеваниями, атеросклерозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [185]. Так, в недавнем исследовании Z. Luo et al. [190], а также в ряде других работ было установлено, что аллель R предрасполагает к развитию сердечно-сосудистой патологии [116, 165, 207], для носителей данного аллеля характерны высокие уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов [113, 133, 190]. В работе K.N. ArulJothi et al. было показано, что носительство аллеля R в 3 раза повышает риск развития ИМ [120]. В то же время, есть исследования, в которых ассоциация полиморфного варианта Q192R гена *PON1* с риском коронарных событий найдена не была [195, 230]. Так, в исследовании A. Szpakowicz et al. не было обнаружено ассоциативной связи между носительством разных генотипов полиморфного варианта гена *PON1* и 5-летней смертностью у пациентов, перенесших ИМ [230].

Таким образом, большинство работ свидетельствуют о наличии ассоциативной связи между геном *PON1* и развитием кардиоваскулярной патологии, при этом результаты исследований по-прежнему носят противоречивый характер, и имеется ограниченное количество данных о роли гена в развитии отдаленных осложнений ИМ, что подтверждает необходимость его дальнейшего изучения у постинфарктных больных.

1.3.5 Ген *APOE* (полиморфизм Leu28Pro) при сердечно-сосудистой патологии

Учитывая тот факт, что субстратом ишемической болезни сердца является атеросклероз коронарных артерий, логично предположить, что изучение

параметров липидного обмена и генов, их кодирующих, является перспективным направлением в поиске маркеров неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших ИМ. Ген, кодирующий аполипопротеин Е (*APOE*), входит в число немногочисленных генов, для которых были обнаружены ассоциации со всеми семью формами патологий, составляющими синтропию сердечно-сосудистого континуума (на основании исследования В.П. Пузырева и соавт. с проведенной систематизацией накопленных знаний о генах-кандидатах с использованием базы данных HuGENet) [75].

APOE является белком, состоящим из 299 аминокислот, и одной из его функций является направление остатков хиломикронов через E-рецепторы в печень. Таким образом, *APOE* представляет собой лиганд для рецепторов ЛПНП клеток печени. *APOE* играет важную роль в метаболизме липидов и способствует выведению избытков холестерина из гепатоцитов, макрофагов и клеток нервной системы [35, 231]. Ген *APOE* является хорошо изученным и доказавшим связь с нарушениями липидного обмена [234]. Он локализован на длинном плече 19-й хромосомы в локусе 19q13.2 [35]. Известны 3 аллеля гена *APOE* - ϵ 2, ϵ 3 или ϵ 4. В 1999 г. учеными из Германии и США была описана новая мутация гена апоЕ – замена лейцина пролином в 28 позиции белка апоЕ4 (Leu28Pro) [177, 203]. Обнаружено, что данный полиморфный вариант встречается только у носителей аллели ϵ 4, может присутствовать в гомо- и гетерозиготном состоянии, сочетаясь с аллелями ϵ 2, ϵ 3 или ϵ 4. Аллель 28 Pro представляет собой мутантный, или минорный, аллель. По данным М. Orth et al. носительство мутантного аллеля в 3,5 раза чаще встречается у пациентов с ИБС, что говорит о его атерогенном потенциале [203].

Вариант *APOE* ϵ 4 обнаруживается у 14% европеоидов. В ряде работ обнаружена его ассоциация с гиперхолестеринемией, повышенным уровнем холестерина ЛПНП, а также доказана роль в качестве генетического фактора риска ИМ, его осложнений и ишемического инсульта в исследованиях разных популяций [37, 188, 222, 232]. В исследованиях GWAS ген *APOE* вошел в число генов, для которых была обнаружена ассоциация с ИБС [147]. В крупном

международном исследовании INTERHEART была доказана связь аллелей гена *APOE* с высоким риском развития ИМ [117]. В другом исследовании S.E. Humphries et al. было установлено, что однонуклеотидный полиморфизм гена *APOE*, в особенности в комбинации с традиционными факторами риска, также связан с высоким риском развития ССЗ [173].

Учитывая тот факт, что ген *APOE*, как и ген *PON1*, играет важнейшую роль в метаболизме липидов, актуальность изучения полиморфизма данного гена в контексте прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ИМ также не вызывает сомнения. Вопрос о необходимости включения генов липидного обмена в шкалы стратификации риска неблагоприятного прогноза у больных с ИМ на сегодняшний день остается открытым.

1.4 Возможности и перспективы молекулярно-генетического анализа в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Традиционные факторы риска, такие как возраст, курение, наличие сахарного диабета и ожирения, постинфарктного кардиосклероза, перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения и ХСН, являются значимыми в стратификации группы пациентов высокого сердечно-сосудистого риска [38]. Несмотря на это, существующие в настоящее время шкалы стратификации сердечно-сосудистого риска, основанные на анализе традиционных факторов, имеют ряд ограничений в оценке отдаленного прогноза после перенесенного ИМ и не всегда являются эффективными [34, 36, 38].

Комплексный анализ предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, среди которых особое внимание уделяется генетическим факторам, представляется на современном этапе одним из наиболее перспективных подходов к прогнозированию характера течения кардиоваскулярной патологии [36, 211]. Так, многочисленными исследованиями установлено, что дискретное определение риска, базирующееся на оценке только

одного показателя, не является актуальными в силу своей низкой прогностической значимости, что определяет необходимость разработки многофакторных моделей риска [143, 173]. При этом, некоторые ученые утверждают, что использование даже небольшого количества полиморфных генетических вариантов совместно с традиционными факторами риска будет достаточно для идентификации индивидов с высоким риском заболевания [36, 173].

Таким образом, принимая во внимание тот факт, что в настоящее время современные шкалы оценки риска, которые используются врачами в повседневной клинической практике, не учитывают генетические полиморфизмы, как один из критериев оценки риска неблагоприятного прогноза при ИМ, настоятельно необходимо решать вопрос о включении генетических предикторов в математические модели прогнозирования ближайших и отдаленных исходов заболевания. Использование такого мультифакториального подхода и создание новых прогностических моделей будет способствовать разработке эффективной стратегии прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ, а также позволит транслировать результаты генетической кардиологии в реальную медицинскую практику в рамках персонализированной помощи кардиологическим больным.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

Набор клинического материала проводился на базе Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (директор – академик РАН Попов Сергей Валентинович). В исследование включено 182 пациента, перенесших ИМ.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 163 от 8 ноября 2017 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на включение в исследование, на проведение исследований, предусмотренных протоколом, на анализ полученных в исследовании результатов с внесением информации в базы данных, и дальнейшее проспективное наблюдение.

Сбор первичной информации об особенностях клинического течения острого периода ИМ производился на основании карт первичной регистрации информационно-аналитической системы «Регистр острого инфаркта миокарда» (РОИМ) НИИ кардиологии Томского НИМЦ, историй болезней и выписок из них. Проспективное наблюдение предполагало активный вызов больных и телефонное интервьюирование. Наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении не менее 1 года после перенесенного индексного ИМ.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- возраст старше 20 лет;
- госпитализация в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ в период с 2017 по 2018 гг. не позднее 6 часов от начала развития симптомов острого ИМ.

Критерии исключения пациентов из исследования были следующие:

- тиреотоксикоз

- аутоиммунные заболевания в стадии обострения;
- онкологическая патология;
- гемодинамически значимые клапанные пороки сердца;
- тяжелое течение бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких;
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73м² (по формуле СКД-ЕРІ);
- острые или обострение хронических инфекционных заболеваний;
- психические расстройства, хронический алкоголизм;
- отсутствие подписанного пациентом добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

В соответствии с дизайном исследования для выявления предикторов прогрессирования ИБС и ХСН в течение года после перенесенного ИМ, была сформирована группа больных из 62 человек (49 мужчин и 13 женщин), госпитализированных в стационар в первые 6 часов от начала развития острого ИМ. Возраст мужчин (79%) в исследовании составил 58,0 (47,5;64,5) лет, возраст женщин (21%) – 76,0 (61,5;81,0) лет.

У включенных в исследование пациентов диагноз ИМ выставляли на основании критериев Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в соответствии с действующими рекомендациями по диагностике и лечению ИМ [78,81,233].

Преимущественная доля включенных в исследование больных перенесли ИМ с зубцом Q (n=49; 79%) и подъемом сегмента ST (n=58; 93,5%). В большинстве случаев (n=61, 98,4%) ИМ протекал с типичной клинической картиной. У одного пациента ИМ протекал с атипичной симптоматикой (абдоминальная форма). В 48,4% случаев (n=30) пациенты имели в анамнезе ишемическую болезнь сердца (ИБС), стаж которой почти в 70% случаев превышал 5 лет. Большая часть пациентов имела в анамнезе АГ (n=53, 85,5%). У каждого третьего пациента была зарегистрирована избыточная масса тела (n=18, 29%), в 27,4% случаев (n=17) выявлялось ожирение. В 14,5% случаев (n=9) был

диагностирован СД 2 типа, в 8,1% случаев (n=5) – нарушение толерантности к углеводам. Каждый четвертый пациент (n=15; 24,2%) являлся курильщиком. (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 - Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с острым инфарктом миокарда, включенных в исследование

Показатель	Абс. (n=62)	%	
Мужчины /Женщины	49/13	79,0/21,0	
Возраст мужчин, Me (Q25;Q75), годы	58,0 (47,5;64,5)		
Возраст женщин, Me (Q25;Q75), годы	76,0 (61,5;81,0)		
Данные анамнеза			
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе	29	46,8	
Наличие инфаркта миокарда в анамнезе	18	29,0	
Артериальная гипертония	53	85,5	
Сахарный диабет 2 типа	9	14,5	
Нарушение толерантности к углеводам	5	8,1	
Ожирение	17	27,4	
Избыточная масса тела (индекс массы тела >25 кг/м ² и <30 кг/м ²)	18	29,0	
Фибрилляция предсердий в анамнезе	6	9,7	
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	3	4,8	
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе	10	16,1	
Коронарное шунтирование в анамнезе	1	1,6	
Атеросклероз сонных артерий	44	71,0	
Атеросклероз бедренных артерий	42	67,7	
Курение	15	24,2	
Клиническая характеристика индексного инфаркта миокарда			
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	58	93,5	
Инфаркт миокарда с зубцом Q	49	79,0	
Типичная клиническая картина инфаркта миокарда	61	98,4	
Осложнения острого периода инфаркта миокарда			
Острая левожелудочковая недостаточность	всего	17	27,4

Продолжение таблицы 2.1

Острая левожелудочковая недостаточность	Killip I	7	41,2
	Killip II	8	47,0
	Killip III	1	5,9
	Killip IV	1	5,9
Острая аневризма левого желудочка		6	9,7
Острые нарушения ритма сердца и проводимости		32	51,6
Желудочковая экстрасистолия/желудочковая тахикардия		17	27,4
Фибрилляция желудочков		3	4,8
Рецидив инфаркта миокарда		1	1,6
Ранняя постинфарктная стенокардия		2	3,2
Острый перикардит		3	4,8

В 16,1% случаев (n=10) у пациентов по данным коронарной ангиографии (КАГ) наблюдалось однососудистое поражение коронарных артерий (КА) со стенозом более 50% просвета сосуда. Более чем у половины больных (n=40; 64,5%) диагностировалось многососудистое поражение КА (стенозирующий атеросклероз двух и более КА). В большинстве случаев (n=48; 77,4%) наблюдалось поражение передней нисходящей артерии, правая коронарная артерия была поражена у 41 пациента (66,1%). Более чем в половине случаев (n=32; 51,6%) наблюдалось поражение огибающей артерии. В 87,1% случаев (n=54) пациентам выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (баллонная ангиопластика и/или стентирование КА). Семи пациентам (11,3%) по итогам проведенной КАГ было рекомендовано выполнение реваскуляризации методом коронарного шунтирования ввиду многососудистого поражения коронарного русла. В 37,1% случаев (n=23) пациентам проводилась тромболитическая терапия, из них 21 пациенту (91,3%) был проведен догоспитальный тромболитизис, 2 пациентам (8,7%) – госпитальный.

Перспективное наблюдение осуществлялось в течение года с промежуточной точкой - 6 месяцев.

Анализировались следующие конечные точки:

- первичные: смерть от ССЗ.
- вторичные: нефатальный повторный ИМ, госпитализация по поводу обострения ИБС с реваскуляризацией миокарда, утяжеление ФК стенокардии (на 1 и более ФК), клинически значимые нарушения ритма сердца, прогрессирование/госпитализация по поводу прогрессирования ХСН (увеличение ФК по NYHA на 1 и более).

Для проверки разработанной модели прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ ретроспективно (на основании карт первичной регистрации «РОИМ») в исследование дополнительно было включено 120 пациентов, перенесших в 2008-2013 годах острый ИМ, и которым был выполнен генетический анализ на определение полиморфизма гена *ACE* (Таблица 2.2). Включение больных в исследование осуществлялось по вышеописанным критериям.

Таблица 2.2 - Клинико-anamнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование ретроспективно на основании карт первичной регистрации «РОИМ»

Показатель	Абс. (n=120)	%
Женщины/Мужчины	99/21	82,5/17,5
Возраст мужчин, Me (Q25;Q75), годы	60,0 (55,0;64,0)	
Возраст женщин, Me (Q25;Q75), годы	67,0 (59,5;76,5)	
Данные анамнеза		
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе	65	54,2
Наличие инфаркта миокарда в анамнезе	42	35,0
Артериальная гипертония	95	79,2
Сахарный диабет 2 типа	19	15,8
Нарушение толерантности к углеводам	11	9,2
Ожирение	42	35,0
Избыточная масса тела (индекс массы тела > 25 кг/м ² и <30 кг/м ²)	40	33,3

Продолжение таблицы 2.2

Фибрилляция предсердий в анамнезе	14	11,2
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	7	5,8
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе	13	10,8
Коронарное шунтирование в анамнезе	4	3,3
Атеросклероз сонных артерий	95	79,2
Атеросклероз бедренных артерий	86	71,7
Курение	45	37,5
Клиническая характеристика индексного инфаркта миокарда		
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	105	87,5
Инфаркт миокарда с зубцом Q	88	73,3
Типичная клиническая картина инфаркта миокарда	117	97,5
Осложнения острого периода инфаркта миокарда		
Острая левожелудочковая недостаточность	26	21,7
Острая аневризма левого желудочка	18	15,0
Острые нарушения ритма сердца и проводимости	54	45,0
Рецидив инфаркта миокарда	5	4,2
Ранняя постинфарктная стенокардия	7	5,8
Острый перикардит	5	4,2
Данные коронарной ангиографии на момент индексного ИМ		
Многососудистое поражение (атеросклероз $\geq 50\%$ в двух и более коронарных артериях)	85	70,8
Пациенты, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство	94	78,3

В зависимости от решаемой задачи деление пациентов на группы осуществлялось с использованием различных классификационных критериев. Изучение прогностического значения бета-адренореактивности мембран эритроцитов предусматривало деление на группы в зависимости от уровня β -АРМ в остром периоде ИМ. Выявление факторов, оказывающих влияние на течение постинфарктного периода, в том числе генетических полиморфизмов, осуществлялось при сравнении групп с благоприятным ($n=33$) и неблагоприятным ($n=27$) течением постинфарктного периода (характер течения заболевания у

исследуемых пациентов определялся по развитию вторичных конечных точек за время наблюдения). Разработка модели прогнозирования вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде также основывалась на выделении групп пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1

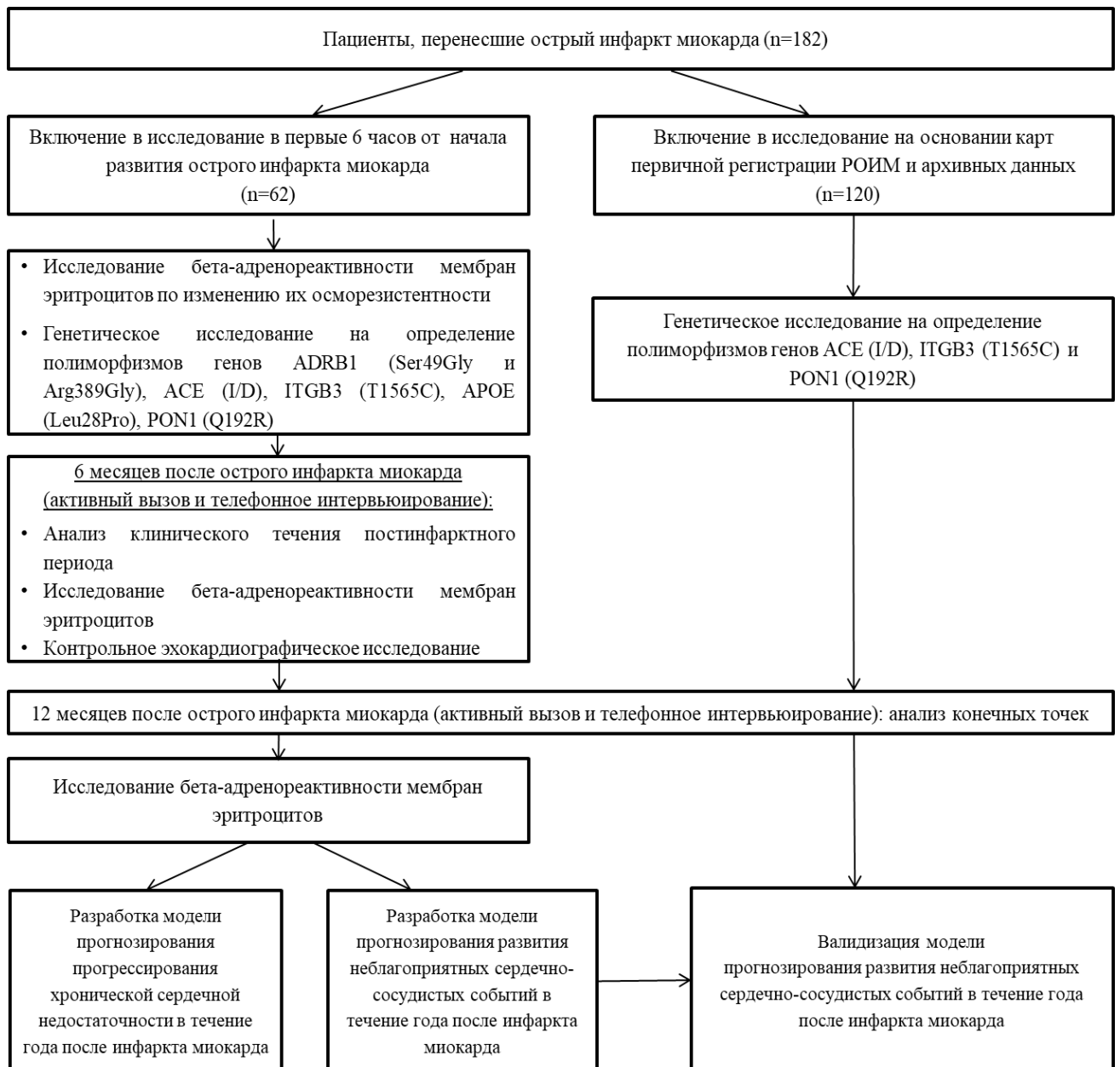


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

2.2 Методы исследования

У пациентов проводился подробный сбор жалоб, данных анамнеза и выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также физикальный осмотр.

Оценку клинического состояния пациентов, перенесших ИМ и имеющих ХСН I-IV ФК по NYHA, проводили при помощи шкалы оценки клинического состояния (ШОКС, в модификации Мареева В.Ю., 2000 г.).

Физическую работоспособность оценивали по результатам теста 6-минутной ходьбы. Пациентов, прошедших за 6 минут расстояние от 426 до 550 м, относили к I ФК ХСН по NYHA, 301-425 м – ко II ФК, 151-300 м - к III ФК, менее 150 м – к IV ФК ХСН.

2.2.1 Функциональные методы исследования

Электрокардиография (ЭКГ) регистрировалась в 12 общепринятых отведениях на аппарате ECG-9020K фирмы Nihon Kohden (Япония).

Артериальное давление (АД) измерялось стандартизированным способом (по методу Н.С. Короткова) с использованием манжеты соответствующего размера, трижды с интервалом в 3–5 мин.

Для оценки характера нарушений ритма сердца применялась методика суточного мониторирования электрокардиограммы.

Эхокардиографические параметры сердца были оценены по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), результаты которой были получены из историй болезней пациентов. На этапе проспективного наблюдения всем участникам исследования выполнялась ЭхоКГ с использованием ультразвуковой системы Philips HD 15. Структуры сердца визуализировали при В- и М-сканировании по общепринятой методике. При помощи двухмерной ЭхоКГ проводилось определение толщины стенок левого желудочка (ЛЖ), их сократимость, оценка объемов камер сердца и функция ЛЖ, а также проводилось измерение конечно-диастолического объема ЛЖ и конечно-систолического

объема ЛЖ методом Симпсона с оценкой фракции выброса (ФВ). Сниженной считалась ФВ < 40%. За увеличение массы миокарда левого желудочка принимали индекс массы миокарда левого желудочка у женщин более 95 г/м², у мужчин более 115 г/м² [79]. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали при импульсно-волновом доплер ЭхоКГ путем измерения максимальных скоростей трансмитрального потока в раннюю (Е) и позднюю (А) фазы диастолы. Критерием диагностики диастолической дисфункции ЛЖ являлось соотношение максимальных скоростей трансмитрального потока (Е/А).

Оценка характера и степени атеросклеротического поражения коронарного русла осуществлялась в ходе проведения селективной рентгеноконтрастной многопрофильной КАГ по методу Judkinsa M. (1967) на ангиографическом комплексе «Siemens Axion Aptos».

При анализе селективной коронарной ангиографии гемодинамически значимым считали стеноз $\geq 50\%$ диаметра коронарной артерии. Поражение со стенозированием просвета двух и более коронарных артерий $\geq 50\%$ расценивали как многососудистое.

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Состояние липидного, углеводного обменов, а также активность кардиоспецифических ферментов сыворотки крови оценивались при помощи биохимического анализа крови. В частности, определялись концентрации уровня креатинфосфкиназы (КФК), КФК-МВ, высокочувствительного тропонина I, глюкозы крови, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности.

Активность КФК, КФК МВ определялась в Ед/л, тропонина I – в нг/л. За верхнюю границу нормы условно принимали 99 перцентиль от верхней границы нормы, для КФК – 145 Ед/л, КФК МВ – 25 Ед/л, тропонин I – 0,50 нг/мл (пороговое значение для острого коронарного синдрома).

Во время госпитализации по поводу индексного ИМ производили забор крови в объеме 3 мл с целью дальнейшего определения полиморфизмов генов: полиморфизм rs4340 (I/D) гена ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), полиморфизм rs5918 (T1565C) гена интегрин бета-3 (*ITGB3*), полиморфизм rs662 (Q192R) гена параоксоназы (*PONI*), полиморфизм rs769452 (Leu28Pro) гена аполипопротеина E (*APOE*), полиморфные варианты rs1801252 (A145G, Ser49Gly) и rs1801253 (C1165G, Gly389Arg) гена бета-1-адренорецептора (*ADRB1*). Генетический анализ проводился на базе лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ (руководитель – д.м.н, профессор Афанасьев С.А.). Для этого выделяли ДНК из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реагентов Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, USA). Амплификация проводилась методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с помощью набора SNP-express (НПФ ЛИТЕХ, Россия) с дальнейшей электрофоретической детекцией.

Определение бета-адренореактивности мембран эритроцитов по изменению их осморезистентности выполнялось на момент включения пациентов в исследование (в первые 6 часов от начала развития острого ИМ), а также через 6 и 12 месяцев после перенесенного ИМ с использованием набора реагентов БЕТА – АРМ АГАТ фирмы «Агат-Мед» на базе лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ согласно методике производителя.

2.2.3 Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистической программы STATISTICA 10.0 (компания StatSoft Inc.) и демо-версии программы SPSS Statistica Desktop 20.0 (компания IBM). При проверке статистических гипотез в данном исследовании критический уровень значимости принимался равным 0,05 (р-достигнутый уровень значимости).

Описание качественных данных выполнялось путем построения таблиц сопряженности с указанием абсолютных и относительных величин ($n(\%)$). Анализ номинативных данных выполнялся с использованием критерия χ^2 Пирсона и двустороннего точного теста Фишера, если ожидаемое значение признака хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5. При выполнении множественных попарных сравнений выборок достигнутый в исследовании уровень значимости корректировали с учетом поправки Бонферрони.

Анализ количественных данных на соответствие нормальному закону распределения проводился с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае распределения, отличного от нормального, описание количественных данных представлялось в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me (Q25;Q75)$).

Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках в случае распределения, отличного от нормального, использовался U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения двух зависимых переменных применялся критерий Вилкоксона. В случае сравнения трех и более зависимых признаков использовался критерий Фридмана.

С целью выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовался метод логистической регрессии. Для выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и прогноз заболевания, производился расчет отношения шансов (ОШ).

Построение математической модели прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий выполнялось путем многофакторного логистического регрессионного анализа методом пошагового исключения переменных, не оказывающих значимого влияния на качество математической модели. В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений и прогноза на основании уравнения логистической регрессии был использован процент правильной классификации (Concordant), оценивалась чувствительность и специфичность модели. Общая оценка согласия модели и реальных данных проводилась с помощью теста согласия Хосмера-Лемешева. Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали ROC-

анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой).

ГЛАВА 3

БЕТА-АДРЕНОРЕАКТИВНОСТЬ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Согласно данным эпидемиологических исследований, ИБС и ее наиболее тяжелое проявление – ИМ, по-прежнему занимают лидирующие позиции в структуре причин смертности населения, при этом уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации остается одним из самых высоких в мире [24, 84, 107, 198]. Кроме этого, ИБС является одной из основных причин развития ХСН и определяется у 60-70% больных с сердечной недостаточностью [21, 102, 109].

В патогенезе острого ИМ важная роль отводится активации САС [63, 146, 163, 178]. Гиперактивация САС не только вносит весомый вклад в развитие ИМ, но и оказывает влияние на течение и прогноз ИБС в постинфарктном периоде [70, 167, 179, 239].

В настоящее время в нашей стране мало работ, посвященных проблеме изучения функционального состояния САС при ИМ посредством оценки бета-адренореактивности мембран эритроцитов. Практически отсутствуют проспективные исследования по оценке состояния адренореактивности в ближайшем и отдаленном постинфарктном периоде, а также данные о наличии взаимосвязи с особенностями течения ХСН у пациентов, перенесших ИМ. Кроме того, в литературе нет четких данных об ассоциации бета-адренореактивности с генетическими особенностями бета-адренорецепторного аппарата клеток, в частности с полиморфизмами гена бета-1-адренорецепторов (*ADRB1*), что требует дальнейшего изучения.

На основании всего вышесказанного, основными задачами данного раздела исследования явились оценка взаимосвязи уровня бета-адренореактивности мембран эритроцитов с особенностями клинического течения острого ИМ, изучение ассоциации показателя β -АРМ с вариантами однонуклеотидных полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена *ADRB1*, а также оценка

прогностической значимости показателя β -АРМ в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ.

3.1. Взаимосвязь бета-адренореактивности мембран эритроцитов с особенностями течения острого инфаркта миокарда

3.1.1 Клинико-anamнестическая и лабораторно-инструментальная характеристика обследованных пациентов на момент развития острого инфаркта миокарда

Для оценки прогностической роли уровня β -АРМ в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в исследуемой когорте больных с ОИМ производился забор крови в первые 6 часов от начала клинических симптомов острой коронарной недостаточности.

С целью выявления ассоциации величины показателя β -АРМ с особенностями течения ИМ обследованные пациенты были разделены на 2 группы. В 1 группу (n=11) вошли пациенты с нормальным уровнем показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов (β -АРМ от 2 до 20 усл.ед.). Группу 2 (n=51) составили пациенты с повышенными значениями показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов (β -АРМ более 20 усл.ед.). Группа 1 была представлена 9 мужчинами (81,8%) и 2 женщинами (18,2%). Во 2 группу вошли 40 мужчин (78,4%) и 11 женщин (21,6%). Возраст пациентов на момент включения в исследование в 1 группе составил 54,0 (49,0;61,0) года, во 2 группе - 61,0 (48,0;72,0) год (p=0,337) (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Клинико-anamнестическая характеристика обследованных пациентов в зависимости от уровня бета-адренореактивности эритроцитов

Показатель	Группа 1 (β -АРМ 2-20 усл.ед.) n=11	Группа 2 (β -АРМ > 20 усл.ед.) n=51	P-value
Мужчины/женщины, n (%)	9 (81,8) / 2 (18,2)	40 (78,4)/11 (21,6)	0,802

Продолжение таблицы 3.1

Возраст, Ме (Q25;Q75), годы	54,0 (49,0;61,0)	61,0 (48,0;72,0)	0,337
Клиническая характеристика инфаркта миокарда (ИМ)			
ИМ с подъемом сегмента ST, n (%)	10 (90,9)	48 (94,1)	0,552
ИМ с зубцом Q, n (%)	8 (72,7)	41 (80,4)	0,685
Передний ИМ, n (%)	5 (45,5)	20 (39,2)	0,702
Нижний ИМ, n (%)	6 (54,5)	32 (62,7)	0,613
Типичная клиническая картина ИМ, n (%)	11 (100)	50 (98)	0,999
Риск летальности по шкале GRACE, Ме (Q25;Q75), %	2,5 (1,0;5,3)	5,0 (2,0;8,0)	0,174
Осложнения острого периода инфаркта миокарда (ИМ)			
Острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН), n (%)	0	17 (33,3)	0,026
ОЛЖН, Killip I., n (%)	0	7 (41,2)	0,999
ОЛЖН, Killip II, n (%)	0	8 (47,0)	0,999
ОЛЖН, Killip III, n (%)	0	1 (5,9)	0,999
ОЛЖН, Killip IV, n (%)	0	1 (5,9)	0,999
Острая аневризма левого желудочка, n (%)	1 (9,1)	5 (9,8)	0,942
Острые нарушения ритма сердца и проводимости, n (%)	4 (36,4)	28 (54,9)	0,329
Желудочковая экстрасистолия (III-IV по Lown), n (%)	0	14 (27,5)	0,056
Желудочковая тахикардия, n (%)	0	4 (7,8)	0,999
Рецидив ИМ, n (%)	0	1 (2,0)	0,999
Ранняя постинфарктная стенокардия, n (%)	1 (9,1)	1 (2,0)	0,326
Острый перикардит, n (%)	0	3 (5,9)	0,999
Стадии ХСН к моменту выписки из стационара (классификация Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, 1935)			
I стадия, n (%)	11 (100)	32 (62,7)	0,013
IIA-IIБ стадия, n (%)	0	19 (37,3)	
ШОКС, Ме (Q25;Q75), баллы	2 (1;4)	4 (2;5)	0,037
ФК ХСН к моменту выписки из стационара (классификация NYHA, 1964)			
I ФК, n (%)	7 (63,6)	25 (49,0)	0,389
II ФК, n (%)	4 (36,4)	19 (37,3)	

Продолжение таблицы 3.1

III ФК, n (%)	0	7 (13,7)	
Данные анамнеза			
Стаж ИБС более 5 лет до развития индексного ИМ, n (%)	3 (27,3)	14 (27,5)	0,999
2 и более ИМ в течение жизни, n (%)	4 (36,4)	14 (27,5)	0,715
ХСН до индексного ИМ, n (%)	4 (36,4)	27 (52,9)	0,508
Артериальная гипертония, n (%)	7 (63,6)	46 (90,2)	0,044
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	2 (18,2)	7 (13,7)	0,655
Дислипидемия, n (%)	9 (81,8)	43 (84,3)	0,999
Нарушение толерантности к углеводам, n (%)	0	5 (9,8)	0,999
Ожирение, n (%)	2 (18,2)	15 (29,4)	0,712
Индекс массы тела > 25 кг/м ² , n (%)	4 (36,4)	14 (27,5)	0,715
ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (9,1)	2 (3,9)	0,449
ЧКВ в анамнезе, n (%)	2 (18,2)	8 (15,7)	0,838
АКШ в анамнезе, n (%)	0	1 (2,0)	0,999
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	5 (45,5)	39 (76,5)	0,064
Атеросклероз бедренных артерий, n (%)	5 (45,5)	37 (72,5)	0,151
Курение, n (%)	1 (9,1)	11 (21,6)	0,675
Примечание – АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ШОКС – шкала оценки клинического состояния больного ХСН (в модификации В.Ю. Мареева), Me (Q25;Q75) – медиана и интерквартильный размах, p-value – достигнутый уровень значимости различий.			

Группы 1 и 2 были сопоставимы по частоте встречаемости ИМ с подъемом сегмента ST и зубцом Q, а также по локализации и симптоматике ИМ. Одним из наиболее частых осложнений ИМ была острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН), которая диагностировалась только во второй группе (33,3%, n=17) (p=0,026). Самым частым осложнением острого периода ИМ являлись острые нарушения ритма сердца, которые встречались в 36,4% случаев (n=4) в 1 группе и в 54,9% случаев (n=28) во 2 группе. При этом, во 2 группе

наблюдалась тенденция к более частому наличию желудочковой экстрасистолии высоких градаций (III-IV по Lown) ($p=0,056$).

Во 2 группе на момент выписки из стационара преобладали пациенты с более тяжелым течением ХСН ($p=0,013$). У пациентов данной группы в 37,3% случаев ($n=19$) наблюдалась ХСН IIА и IIБ стадии. У пациентов 1 группы диагностировалась только ХСН I и II ФК по NYHA, в то время как у пациентов 2 группы также встречалась ХСН III ФК по NYHA (13,7%, $n=7$). При оценке состояния пациентов по «Шкале оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС, в модификации В.Ю. Мареева)» во 2 группе количество баллов составило 4 (2;5), что в 2 раза превышало аналогичный показатель среди пациентов 1 группы - 2 (1;4) балла ($p=0,037$), отражая более тяжелое клиническое течение сердечной недостаточности у пациентов с высоким уровнем β -АРМ.

При анализе фоновой патологии у пациентов исследуемых групп было установлено, что во 2 группе число больных с артериальной гипертонией (АГ) (90,2%, $n=46$) почти в полтора раза превышало таковое в 1 группе (63,6%, $n=7$) ($p=0,044$). По наличию другой фоновой патологии, такой как сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) или нарушение толерантности к углеводам, дислипидемия, ожирение, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе и атеросклероз периферических артерий (сонных и бедренных) представленные группы были сопоставимы. Кроме того, группы статистически значимо не различались по наличию и стажу ИБС, наличию ХСН в анамнезе до развития индексного ИМ, а также по наличию фибрилляции предсердий, частоте ранее проведенного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и аорто-коронарного шунтирования (АКШ) (Таблица 3.1).

По основным лабораторным показателям на момент индексного ИМ (уровень эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина, глюкозы и общего холестерина) исследуемые группы были также сопоставимы.

При сравнительном анализе структурно-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ) на момент острого ИМ было установлено, что по таким показателям, как величина левого предсердия,

толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, масса миокарда ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ, конечный систолический и диастолический размеры, конечный систолический и диастолический объемы ЛЖ, исследуемые группы не имели статистически значимых различий. Различия между группами наблюдались только по величине фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), при этом в обеих группах средний уровень данного показателя находился в пределах референсных значений. Так, для пациентов 2 группы величина ФВ ЛЖ составила 51,0 (46,5;59,0) %, в то время как у пациентов 1 группы аналогичный показатель составил 58,0 (52,0;63,0) % ($U=163,0$, $p=0,042$) (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 - Результаты сравнительного анализа структурно-функционального состояния левого желудочка по группам пациентов на момент острого инфаркта миокарда

Показатель	Группа 1 (β -АРМ 2-20 усл.ед.) n=11	Группа 2 (β -АРМ > 20 усл.ед.) n=51	p-value
ФВ ЛЖ, Ме (Q25;Q75), %	58,0 (52,0;63,0)	51,0 (46,5;59,0)	0,042
ФВ ЛЖ < 40%, n (%)	0	5 (9,8)	0,575
ИММ ЛЖ, Ме (Q25;Q75), г/м ²	101,5 (90,0;109,3)	109,0 (96,0;126,0)	0,230
КСО, Ме (Q25;Q75), мм	45,0 (40,0;55,0)	53,0 (40,0;65,0)	0,153
КДО, Ме (Q25;Q75), мм	108,0 (102,0;114,0)	110,0 (89,0;130,0)	0,738
Пик Е/А, Ме (Q25;Q75), у.е.	0,82 (0,72;1,4)	0,79 (0,66;1,33)	0,442
Примечание – ИММ – индекс массы миокарда левого желудочка, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, МЖП – межжелудочковая перегородка, ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Е/А – отношение ранней (Е) фазы заполнения левого желудочка к предсердному (А) компоненту диастолического заполнения левого желудочка, Ме (Q25;Q75) – медиана и интерквартильный размах, p-value – достигнутый уровень значимости различий.			

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась селективная коронарная ангиография (КАГ) во время острого периода ИМ, по результатам которой в 64,5% случаев (n=40) был выявлен стенозирующий атеросклероз ($\geq 50\%$) в двух и более коронарных артериях. В 87,1% (n=54) случаев пациентам выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (баллонная ангиопластика и/или стентирование коронарных артерий). При анализе степени поражения

коронарного русла статистически значимых различий между группами выявлено не было (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Характеристика коронарного русла пациентов исследуемых групп по данным селективной коронарной ангиографии на момент острого инфаркта миокарда, n (%)

Показатель		Группа 1 (β -АРМ 2-20 усл.ед.) n=11	Группа 2 (β -АРМ > 20 усл.ед.) n=51	p-value
Однососудистое поражение КА (стеноз $\geq 50\%$ в одной КА)		3 (27,3)	7 (13,7)	0,363
Многососудистое поражение КА (стеноз $\geq 50\%$ в двух и более КА)		6 (54,5)	34 (66,7)	0,446
Частота поражения КА				
Стенозирование ствола ЛКА		0	3 (5,9)	0,999
Стенозирование ПНА		10 (90,9)	38 (74,5)	0,429
Стенозирование ПКА		8 (72,7)	33 (64,7)	0,735
Стенозирование ОА		3 (27,3)	29 (56,9)	0,101
Стенозирование ДА		3 (27,3)	15 (29,4)	0,999
Стенозирование ВТК		3 (27,3)	13 (25,5)	0,999
Чрескожное вмешательство		10 (90,9)	44 (86,3)	0,999
Количество имплантированных стентов	Один	7 (63,6)	33 (64,7)	0,735
	Два	2 (18,2)	5 (9,8)	0,597
	Три	0	1 (2,0)	0,999
Вид стента	С лекарственным покрытием	9 (100)	38 (97,4)	0,999
	Голометаллический	0	1 (2,6)	0,999
По результатам КАГ рекомендовано проведение коронарного шунтирования		1 (9,1)	6 (11,8)	0,999
Примечание - ВТК – ветвь тупого края, ДА – диагональная артерия, КА – коронарная артерия, КАГ – коронарная ангиография, ЛКА – левая коронарная артерия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, Me (Q25;Q75) – медиана и интерквартильный размах, p-value – достигнутый уровень значимости различий.				

Таким образом, установлено, что пациенты с более высокими уровнями показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов отличаются от пациентов с нормальными значениями данного показателя более тяжелым

анамнезом (у них чаще встречается АГ), а также более тяжелым течением острого периода ИМ – чаще регистрируются осложнения в острую стадию ИМ в виде ОЛЖН. Кроме того, у пациентов с повышенным уровнем β -АРМ при выписке из стационара наблюдается более тяжелое течение ХСН.

3.1.2 Анализ получаемой пациентами терапии в остром и подостром периодах инфаркта миокарда

Определение бета-адренореактивности мембран эритроцитов выполнялось с использованием неселективного бета-адреноблокатора (БАБ) пропранолола.

Для исключения возможности искажения полученных результатов, была проанализирована частота приема БАБ у пациентов обеих групп до развития индексного ИМ (прием препаратов на догоспитальном этапе). Так, на момент поступления в стационар с острым ИМ 4 пациента 1 группы (36,4%) и 18 пациентов 2 группы (35,3%) принимали БАБ ($p=0,999$), при этом все принимаемые БАБ являлись селективными. Самым часто принимаемым препаратом данной группы был бисопролол (в 75% случаев ($n=3$) в 1 группе и в 72,2% случаев ($n=13$) во 2 группе, $p=0,812$). Таким образом, статистически значимых различий по частоте приема и виду БАБ до развития индексного ИМ в группах пациентов с нормальными и повышенными значениями показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов зафиксировано не было.

При анализе терапии на момент выписки из стационара (госпитальный этап), в группах 1 и 2 также не было обнаружено статистически значимых различий по частоте назначения и приема основных групп лекарственных препаратов, за исключением более частого назначения диуретиков пациентам 2 группы, что объясняется более тяжелым течением сердечной недостаточности в данной группе больных (Таблица 3.4).

Установлено, что целевые дозы БАБ в стационаре назначались только пациентам во 2 группе и лишь в 6,3% случаев, в 1 группе ни у одного пациента не были назначены БАБ в целевых рекомендуемых дозах (Таблица 3.4). Основными

причинами не назначения целевых доз БАБ были возникающие у пациентов гипотония и брадикардия (с частотой сердечных сокращений менее 55 уд/мин). Самым часто назначаемым БАБ как в 1 группе, так и во 2 группе являлся бисопролол (в 55,6% случаев и в 79,2% случаев соответственно, $p=0,058$). Вторым по частоте назначения препаратом был метопролола тартрат (в 33,3% в 1 группе и в 14,6% случаев во 2 группе, $p=0,363$). Реже всего назначался метопролола сукцинат (в 11,1% случаев в 1 группе и в 6,2% случаев во 2 группе, $p=0,552$). Доза бисопролола к моменту выписки пациентов из стационара в 1 группе составила 2,5 (1,25;5,0) мг, во 2 группе - 2,5 (2,5;5,0) мг ($p=0,367$). Доза метопролола тартрата в 1 группе - 50,0 (25,0;50,0) мг и 12,5 (12,5;25,0) мг – во 2 группе ($p=0,121$).

Препараты группы статинов были назначены в 100% случаев в 1 группе и в 94,1% случаев во 2 группе ($p=0,999$) (Таблица 3.4). Наиболее часто назначаемым препаратом данной группы являлся аторвастатин (в 63,6% случаев в 1 группе и в 68,8% случаев во 2 группе, $p=0,999$). Доза аторвастатина к моменту выписки пациентов из стационара как в 1 группе, так и во 2 группе составила 20,0 (20,0;40,0) мг ($p=0,718$). Доза розувастатина на момент выписки пациентов из стационара по поводу острого ИМ в 1 группе и во 2 группе была 10,0 (10,0;17,5) и 10,0 (10,0;10,0) мг, соответственно ($p=0,888$).

Таблица 3.4 - Результаты сравнительного анализа получаемой в стационаре терапии в группах пациентов с нормальными и повышенными значениями показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов

Показатель		Группа 1 (β -АРМ 2-20 усл.ед.) n=11	Группа 2 (β -АРМ > 20 усл.ед.) n=51	P-value
Прием бета-адреноблокаторов до индексного ИМ, n (%)		4 (36,4)	18 (35,3)	0,999
БАБ, назначаемые в стационаре	Всего, n (%)	9 (81,8)	48 (94,1)	0,212
	БАБ в целевой дозе, n (%)	-	3 (6,3)	0,999
	Метопролола сукцинат, n (%)	1 (11,1)	3 (6,2)	0,552
	Метопролола тартрат, n (%)	3 (33,3)	7 (14,6)	0,363

Продолжение таблицы 3.4

	Бисопролол, n (%)	5 (55,6)	38 (79,2)	0,058
Антиагреганты, n (%)		11 (100,0)	50 (98,0)	0,999
Двойная антиагрегантная терапия, n (%)		10 (90,9)	46 (90,2)	0,999
иАПФ, n (%)		7 (63,6)	41 (80,4)	0,249
БРА, n (%)		2 (18,2)	5 (9,8)	0,597
Статины	Всего, n (%)	11 (100,0)	48 (94,1)	0,999
	Аторвастатин, n (%)	7 (63,6)	33 (68,8)	0,999
	Розувастатин, n (%)	4 (36,4)	15 (31,2)	0,715
Диуретики, n (%)		1 (9,1)	23 (45,1)	0,039
АМК, n (%)		1 (9,1)	9 (17,6)	0,674
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)		1 (9,1)	9 (17,6)	0,674
Антикоагулянты, n (%)		1 (9,1)	1 (2,0)	0,326
Примечание – АМК – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, БАБ – бета-адреноблокаторы, β -АРМ – показатель бета-адренореактивности, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ – инфаркт миокарда, p-value – достигнутый уровень значимости различий.				

Таким образом, включенные в исследование пациенты с нормальными и повышенными значениями показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов не имели существенных различий в назначаемой медикаментозной терапии. Исключение составили лишь диуретические препараты, которые чаще назначались в группе пациентов с повышенными значениями показателя β -АРМ, что объясняется более частым наличием в данной группе больных ОЛЖН, как осложнения острого ИМ. В то же время, было установлено, что преимущественная доля больных как с нормальными, так и с повышенными значениями показателя β -АРМ не получали целевых доз препаратов группы БАБ к моменту выписки из стационара.

3.1.3 Бета-адренореактивность мембран эритроцитов и объем поражения сердечной мышцы при остром инфаркте миокарда

Среди включенных в исследование пациентов преимущественное большинство перенесли ИМ с зубцом Q и подъемом сегмента ST по данным электрокардиографического исследования сердца (ЭКГ). В 1 группе ИМ с зубцом Q был диагностирован у 8 пациентов (72,7%), во 2 группе - у 41 пациента (80,4%). Инфаркт с подъемом сегмента ST диагностировался в 90,9% случаев (n=10) в 1 группе и в 94,1 % случаев (n=48) во 2 группе.

С целью выявления ассоциации показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов с объемом поражения сердечной мышцы, всем пациентам проводилась эхокардиографическая оценка наличия зон нарушений локальной сократимости (согласно 16-сегментной модели ЛЖ [79]). На основании результатов эхокардиографии были выделены 3 зоны сегментов, определяющих локализацию нарушений локальной сократимости:

1. Базальные сегменты (передне-перегородочный, передний, передне-боковой, задне-боковой, задний и задне-перегородочный);
2. Средние сегменты (передне-перегородочный, передний, передне-боковой, задне-боковой, задний и задне-перегородочный);
3. Верхушечные сегменты (перегородочный, передний, боковой и задний).

Индекс нарушений локальной сократимости (индекс НЛС) рассчитывался по формуле $i/16$, где i – индекс, для каждого сегмента в норме равный 1, что означает нормокинез ($i=2$ – гипокинез, $i=3$ – акинез, $i=4$ – дискинез), число 16 показывает количество всех сегментов. При анализе значений индекса НЛС, было установлено, что данный показатель во 2 группе был значительно выше (1,5 (1,22;1,75)) в сравнении с аналогичным показателем в 1 группе (1,12 (1,0;1,56)), где значения приближались к норме ($U=157,5$, $p=0,032$). Таким образом, для пациентов 2 группы была характерна большая распространенность поражения

сердечной мышцы, проявляющаяся в увеличении числа зон гипо-акинеза и, что закономерно, индекса НЛС, в сравнении с пациентами 1 группы (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Характеристика зон гипо-акинеза по данным эхокардиографии на момент острого инфаркта миокарда в группах пациентов с нормальными и повышенными значениями показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов

Показатель	Группа 1 (β -АРМ 2-20 усл.ед.) n=11	Группа 2 (β -АРМ > 20 усл.ед.) n=51	p-value
Наличие зон гипо-акинеза по данным ЭХО-КГ, n (%)	7 (63,6)	48 (94,1)	0,015
Гипо-акинез двух и более сегментов по данным ЭХО-КГ, n (%)	5 (45,5)	39 (76,5)	0,040
Гипо-акинез базальных сегментов, n (%)	3 (27,3)	34 (66,7)	0,021
Гипо-акинез средних сегментов, n (%)	6 (54,5)	39 (76,5)	0,139
Гипо-акинез верхушечных сегментов, n (%)	6 (54,5)	25 (49,0)	0,740
Индекс НЛС, Me (Q25;Q75)	1,12 (1,0;1,56)	1,5 (1,22;1,75)	0,032
Примечание – НЛС – нарушение локальной сократимости, ЭХО-КГ – эхокардиография, p-value – достигнутый уровень значимости различий, Me (Q25;Q75) – медиана и интерквартильный размах, p-value – достигнутый уровень значимости различий.			

Всем пациентам на момент поступления в стационар с диагнозом ИМ производился забор крови с определением уровня биомаркеров некроза миокарда. При анализе концентраций биомаркеров некроза в крови, таких как креатинфосфокиназа (КФК), креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ) и высокочувствительный тропонин I, в первые 6 часов от момента развития ИМ было обнаружено, что в группе пациентов с повышенными значениями показателя β -АРМ уровни данных биомаркеров в целом были выше, чем в группе пациентов с нормальными значениями β -АРМ. Так, уровень КФК во 2 группе значительно превышал (1210,0 (425,5;2852,5) ед/л) уровень данного биомаркера в 1 группе (498,0 (181,0;1054,0) ед/л) ($U=132,0$, $p=0,009$). Схожей была картина в отношении более специфичных биомаркеров некроза миокарда. Показатель КФК-МВ во 2 группе (134,0 (61,5;331,5) ед/л) более чем в два раза превышал аналогичный показатель в 1 группе (54,0 (30,0;181,0) ед/л) ($U=157,0$, $p=0,032$).

Уровень высокочувствительного тропонина I во 2 группе более чем в 20 раз превышал нормальные значения ($U=33,0$, $p=0,001$) (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Уровни биомаркеров некроза миокарда на момент острого инфаркта миокарда у пациентов исследуемых групп, Me (Q25;Q75)

Показатель	Группа 1 (β -АРМ 2-20 усл.ед.) n=11	Группа 2 (β -АРМ > 20 усл.ед.) n=51	p-value
КФК в первые 6 часов от начала инфаркта миокарда, ед/л	498,0 (181,0;1054,0)	1210,0 (425,5;2852,5)	0,009
КФК-МВ в первые 6 часов от начала инфаркта миокарда, ед/л	54,0 (30,0;181,0)	134,0 (61,5;331,5)	0,032
Тропонин I, нг/мл	1,3 (0,8;1,8)	24,1 (9,9;68,0)	0,001
Примечание – КФК – креатинфосфокиназа, КФК-МВ – миокардиальная фракция креатинфосфокиназы, Me (Q25;Q75) – медиана и интерквартильный размах, p-value – достигнутый уровень значимости различий.			

Таким образом, установлено, что для пациентов с повышенными значениями показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов характерен большой объем поражения сердечной мышцы, что проявляется в кратном повышении концентрации биомаркеров некроза миокарда в крови, а также визуализации большего числа зон гипо-акинеза при эхокардиографическом исследовании, в сравнении с пациентами с нормальными значениями бета-адренореактивности.

3.1.4 Ассоциация полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена бета-адренорецепторов *ADRB1* с уровнем бета-адренореактивности мембран эритроцитов при остром инфаркте миокарда

С целью проведения анализа на наличие ассоциации гена *ADRB1* с состоянием бета-адренореактивности мембран эритроцитов у всех включенных в исследование пациентов с ИМ (n=62) были изучены два полиморфизма данного гена - полиморфизм Ser49Gly и полиморфизм Arg389Gly.

Распределение полиморфных вариантов полиморфизма Ser49Gly гена *ADRB1* выглядело следующим образом: 44 пациента (71%) являлись носителями генотипа AA, 17 пациентов (27,4%) являлись носителями генотипа AG и 1

пациент (1,6%) являлся носителем генотипа GG. Носительство аллеля А наблюдалось в 98,4% случаев (n=61), аллеля G – в 29% случаев (n=18).

Распределение полиморфных вариантов полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* в исследуемой выборке было представлено следующим образом: 31 пациент (50%) являлся носителем генотипа CC, 27 пациентов (43,5%) являлись носителями генотипа CG и 4 пациента (6,5%) являлись носителями генотипа GG. Носительство аллеля С наблюдалось в 93,5% случаев (n=58), аллеля G – в 50% случаев (n=31) (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Носительство генотипов и аллелей полиморфных вариантов Ser49Gly и Arg389Gly гена *ADRB1* у включенных в исследование пациентов

Полиморфизм	Генотипы/Аллели	Число пациентов, n (%)
Ser49Gly (A145G)	145AA	44 (71%)
	145AG	17 (27,4%)
	145GG	1 (1,6%)
	145A	61 (98,4%)
	145G	18 (29%)
Arg389Gly (G1165C)	1165CC	31 (50%)
	1165CG	27 (43,5%)
	1165GG	4 (6,5%)
	1165C	58 (93,5%)
	1165G	31 (50%)

С целью выявления ассоциации полиморфных вариантов гена бета-адренорецепторов с бета-адренореактивностью мембран эритроцитов был проведен анализ носительства генотипов и аллелей полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена *ADRB1* в группах 1 и 2. Генетический анализ по полиморфизму Ser49Gly гена *ADRB1* не выявил статистически значимых различий в носительстве разных генотипов и аллелей данного полиморфизма в группах пациентов с нормальными и повышенными значениями показателя бета-

адренореактивности мембран эритроцитов на момент развития индексного ИМ (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 - Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта Ser49Gly гена *ADRB1* у пациентов в зависимости от уровня бета-адренореактивности мембран эритроцитов на момент развития индексного инфаркта миокарда, n (%)

Показатель	Генотип/ Аллель	Группа 1 (β -АРМ 2-20 усл.ед.) n=11	Группа 2 (β -АРМ >20 усл.ед.) n=51	p-value
Ser49Gly	145AA	7 (63,6)	37 (72,5)	0,715
	145AG	4 (36,4)	13 (25,5)	0,475
	145GG	-	1 (2)	-
	145A	11 (100)	50 (98)	0,999
	145G	4 (36,4)	14 (27,5)	0,715
Примечание - p-value – достигнутый уровень значимости различий.				

В то же время, при проведении генетического анализа в отношении полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* была обнаружена ассоциация с бета-адренореактивностью мембран эритроцитов при остром ИМ. Так, были выявлены существенные различия в носительстве генотипов и аллелей полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* среди пациентов с нормальными и повышенными значениями показателя бета-адренореактивности на момент развития острого ИМ. Так, было установлено, что во 2 группе преобладало носительство генотипа CC гена *ADRB1* (n=29, 56,9%, p=0,043), а в 1 группе преобладало носительство генотипа CG гена *ADRB1* (n=8, 72,7%) (ОШ=4,29; 95% ДИ 1,06-19,01; p=0,045). Носительство аллеля G значительно чаще наблюдалось среди пациентов 1 группы, чем среди пациентов 2 группы (81,8% и 43,1% соответственно) (ОШ=5,93; ДИ 1,16-30,25; p=0,043) (Таблица 3.9 и Рисунок 3.1).

Таким образом, в данном разделе работы была обнаружена ассоциация генотипа 1165CC полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* с повышенным

значением показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов в остром периоде ИМ.

Таблица 3.9 - Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта Arg389Gly гена *ADRB1* у пациентов в зависимости от уровня бета-адренореактивности мембран эритроцитов на момент развития индексного инфаркта миокарда, n (%)

Показатель	Генотип/ Аллель	Группа 1 (β -АРМ 2-20 усл.ед.) n=11	Группа 2 (β -АРМ >20 усл.ед.) n=51	p-value	ОШ [95% ДИ]
Arg389Gly	1165CC	2 (18,2)	29 (56,9)	0,043	0,17 [0,03;0,86]
	1165CG	8 (72,7)	19 (37,2)	0,045	4,29 [1,06;19,01]
	1165GG	1 (9,1)	3 (5,9)	0,552	1,60 [0,15;17,0]
	1165C	10 (90,9)	48 (94,1)	0,552	0,63 [0,06;6,64]
	1165G	9 (81,8)	22 (43,1)	0,043	5,93 [1,16;30,25]

Примечание - p-value – достигнутый уровень значимости различий.

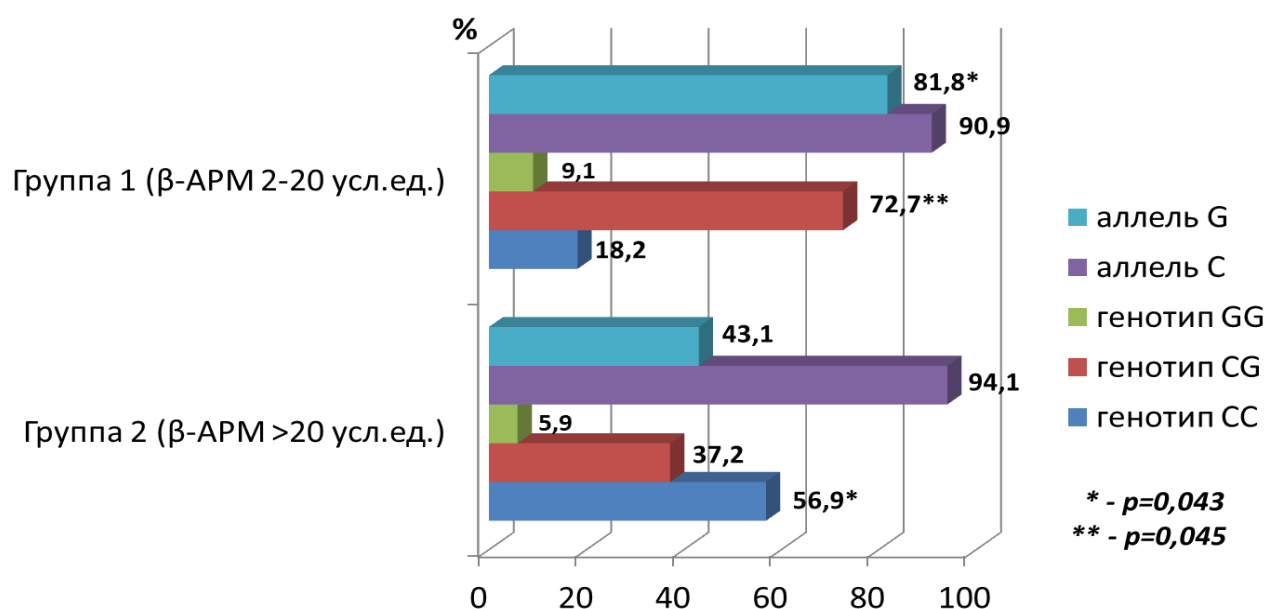


Рисунок 3.1 - Распределение полиморфных вариантов гена *ADRB1* (полиморфизм Arg389Gly) в группах пациентов с нормальным и повышенным уровнем бета-адренореактивности мембран эритроцитов при остром инфаркте миокарда

3.2 Взаимосвязь уровня бета-адренореактивности мембран эритроцитов с клиническим течением постинфарктного периода

3.2.1 Клинико-anamнестическая характеристика пациентов на момент острого инфаркта миокарда в зависимости от характера течения постинфарктного периода

С целью выявления предикторов прогрессирования ИБС и ХСН в течение года после перенесенного ИМ была сформирована когорта больных из 62 человек. Проспективные данные за 12-месячный период наблюдения были получены в отношении 60 пациентов (96,8%), информация о 2 пациентах (3,2%) оказалась недоступной. Пациенты были разделены на группы в зависимости от характера течения постинфарктного периода. Первую группу составили 33 пациента с благоприятным течением постинфарктного периода. Во вторую группу вошли 27 пациентов с неблагоприятным течением постинфарктного периода. Критериями неблагоприятного течения являлись (комбинированная конечная точка): смерть от ССЗ, нефатальный повторный ИМ, госпитализация по поводу обострения ИБС с реваскуляризацией миокарда, утяжеление ФК стенокардии (на 1 и более ФК), клинически значимые нарушения ритма сердца, прогрессирование/госпитализация по поводу прогрессирования ХСН (увеличение ФК по NYHA на 1 и более) (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 - Частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12-месячного проспективного наблюдения, n (%)

Показатель	Количество больных, n=60
Кардиоваскулярная смерть (причина – острый повторный ИМ)	1 (1,7)
Нефатальный повторный ИМ	2 (3,3)
Госпитализация по поводу обострения ИБС с реваскуляризацией миокарда	2 (3,3)
Утяжеление ФК стенокардии (на 1 и более ФК)	6 (10,0)
Клинически значимые НРС (ЖЭС III-IV по Lown)	2 (3,3)

Продолжение таблицы 3.10

Прогрессирование ХСН (на 1 и более ФК по данным ТШХ)	14 (23,3)
Примечание: ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарная артерия, КШ – коронарное шунтирование, НРС – нарушения ритма сердца, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.	

При межгрупповом сравнительном анализе было обнаружено, что пациенты с неблагоприятным течением постинфарктного периода были в среднем на 9 лет старше пациентов с благоприятным течением постинфарктного периода ($p=0,023$). Так, среди пациентов с неблагоприятным течением постинфарктного периода в 5 раз чаще встречались лица в возрасте старше 65 лет (ОШ=5,2; 95% ДИ 1,54-17,52; $p=0,006$). Кроме того, для пациентов 2 группы было характерно более частое наличие ИБС в сочетании с АГ в анамнезе до развития индексного ИМ ($p=0,002$), а также в 2 раза чаще наблюдалось ожирение ($p=0,026$) (Таблица 3.11).

Между группами не было выявлено статистически значимых различий по частоте развития ОЛЖН в остром периоде ИМ. Так, в 1 группе ОЛЖН наблюдалась в 18,2% случаев ($n=6$), во 2 группе – в 37% случаев ($n=10$) ($p=0,100$). К моменту выписки пациентов из стационара диагноз ХСН I ФК был выставлен в 54,5% случаев ($n=18$) в 1 группе и в 48,1% случаев ($n=13$) во 2 группе; диагноз ХСН II ФК - в 39,4% случаев ($n=13$) в 1 группе и в 37% случаев во 2 группе; ХСН III ФК – в 6,1% и в 14,8% случаев соответственно.

При анализе результатов коронарной ангиографии (КАГ) на момент острого ИМ установлено, что среди пациентов 2 группы наблюдалось более частое поражение передней нисходящей (ПНА) и огибающей артерии (ОА). Поражение ПНА регистрировалось у 21 пациента (63,6%) 1 группы и у 25 пациентов (92,6%) 2 группы ($p=0,043$). Поражение ОА регистрировалось у 13 пациентов (39,4%) 1 группы и у 18 пациентов (66,7%) 2 группы ($p=0,042$). В отношении частоты поражения остальных коронарных артерий исследуемые группы были сопоставимы.

Таблица 3.11 - Клинико-anamнестическая характеристика пациентов на момент индексного инфаркта миокарда в зависимости от характера течения постинфарктного периода

Показатель	Группа 1 Благоприятное течение (n=33)	Группа 2 Неблагоприятное течение (n=27)	p- value
Мужчины, n (%)	28 (84,8)	21 (77,8)	0,481
Женщины, n (%)	5 (15,2)	6 (22,2)	
Возраст на момент индексного ИМ, Me (Q25;Q75), годы	56,0 (47,8;61,0)	64,5 (52,8;76,5)	0,023
Лица старше 65 лет на момент развития индексного ИМ, n (%)	5 (15,2)	13 (48,1)	0,006
Индексный ИМ с зубцом Q, n (%)	27 (81,8)	21 (77,8)	0,697
ОЛЖН, n (%)	6 (18,2)	10 (37,0)	0,100
Однососудистое поражение КА (стеноз $\geq 50\%$ в одной КА), n (%)	5 (15,2)	4 (14,8)	0,999
Многососудистое поражение КА (стеноз $\geq 50\%$ в двух и более КА), n (%)	20 (60,6)	18 (66,7)	0,628
ЧКВ, n (%)	28 (84,8)	24 (88,9)	0,719
АГ, n (%)	26 (78,8)	25 (92,6)	0,166
ИБС в анамнезе до развития индексного ИМ, n (%)	9 (27,3)	18 (66,7)	0,002
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	3 (9,1)	4 (14,8)	0,690
Ожирение, n (%)	5 (15,2)	11 (40,7)	0,026
Курение, n (%)	7 (21,2)	5 (18,5)	0,795
Примечание – АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарная артерия, ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, Me (Q25;Q75) – медиана и интерквартильный размах, p-value – достигнутый уровень значимости различий.			

Анализ терапии за период нахождения в стационаре с острым ИМ не выявил статистически значимых различий по частоте приема основных групп лекарственных препаратов в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением постинфарктного периода (Таблица 3.12). Препараты группы БАБ в соответствии с существующими рекомендациями назначались практически всем пациентам с острым ИМ (в 87,9% случаев в 1 группе и в 96,3 % случаев во 2 группе). При этом в преимущественном большинстве случаев БАБ

были назначены в дозах, ниже целевых. Так, в 1 группе целевую дозу БАБ получал только 1 пациент (3,4%), во 2 группе - 2 пациента (7,7%) ($p=0,598$) (Таблица 3.12).

Препараты группы статинов в стационаре были назначены 30 пациентам 1 группы (90,9%) и 27 пациентам 2 группы (100%) ($p=0,245$). При этом самым часто назначаемым препаратом данной группы являлся аторвастатин, доза которого к моменту выписки из стационара в обеих группах составила 20,0 (20,0;40,0) мг ($p=0,624$). Доза розувастатина была сопоставима в обеих группах ($p=0,874$) (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 - Результаты сравнительного анализа получаемой в стационаре терапии в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением постинфарктного периода

Показатель		Группа 1 Благоприятное течение (n=33)	Группа 2 Неблагоприятное течение (n=27)	p- value
Прием бета-адреноблокаторов до индексного ИМ		11 (33,3)	11 (40,7)	0,554
БАБ, назначаемые в стационаре	Всего	29 (87,9)	26 (96,3)	0,367
	БАБ в целевой дозе, n (%)	1 (3,4)	2 (7,7)	0,598
	Метопролола сукцинат	2 (6,1)	1 (3,7)	0,669
	Метопролола тартрат	4 (12,1)	6 (22,2)	0,322
	Бисопролол	23 (69,7)	19 (70,4)	0,955
Антиагреганты		33 (100)	26 (96,3)	0,450
Двойная антиагрегантная терапия		30 (90,9)	24 (88,9)	0,999
иАПФ		25 (75,8)	21 (77,8)	0,854
БРА		4 (12,1)	3 (11,1)	0,999
Статины	Всего	30 (90,9)	27 (100)	0,245
	Аторвастатин	24 (80,0)	16 (59,3)	0,165
	Розувастатин	6 (20,0)	11 (40,7)	0,084
Диуретики		10 (30,3)	12 (44,4)	0,258
АМК		3 (9,1)	6 (22,2)	0,276

Продолжение таблицы 3.12

Блокаторы кальциевых каналов	4 (12,1)	6 (22,2)	0,322
Антикоагулянты	1 (3,0)	1 (3,7)	0,999
Примечание – АМК – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, БАБ – бета-адреноблокаторы, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ – инфаркт миокарда, p-value – достигнутый уровень значимости различий.			

Таким образом, проведенный анализ показал, что между группами пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением постинфарктного периода отсутствовали значимые отличия в терапии на стационарном этапе, при этом имели место клиничко-анамнестические различия. Так, пациенты, имеющие неблагоприятные сердечно-сосудистые события, были в среднем на 9 лет старше пациентов с благоприятным течением постинфарктного периода, чаще имели в анамнезе сочетание ИБС с АГ и чаще страдали ожирением. Результаты КАГ на момент индексного ИМ показали, что для данной категории больных было характерно еще и более частое поражение ПНА и ОА, чем для группы пациентов с благоприятным течением постинфарктного периода.

3.2.2 Характеристика пациентов через 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда

Через 6 месяцев после индексного ИМ было установлено, что у 6 пациентов за данный период времени имело место ухудшение клинического течения ХСН, проявляющееся возникновением слабости, снижением толерантности к физической нагрузке и усилением одышки. Данное состояние было расценено, как прогрессирование ХСН, критерием которого являлось увеличение ФК ХСН по NYHA на 1 и более. При анализе случаев прогрессирования ХСН в течение 6 месяцев после индексного ИМ было обнаружено, что у 5 пациентов наблюдалось увеличение ФК ХСН с I до II, у 1 пациента - со II до III ФК (по NYHA). Таким образом, через 6 месяцев после индексного ИМ 23 пациента (69,7%) в 1 группе и 8 пациентов (29,6%) во 2 группе имели ХСН I ФК, 10 пациентов (30,3%) 1 группы

и 14 пациентов (51,9%) 2 группы имели ХСН II ФК, 5 пациентов (18,5%) 2 группы имели ХСН III ФК.

Все вышеперечисленное нашло свое отражение в функциональных характеристиках. Так, межгрупповой сравнительный анализ показал, что во 2 группе пациентов через 6 месяцев после индексного ИМ пройденная дистанция при выполнении теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) (380 (323;473) метров) значительно уступала аналогичному показателю в 1 группе (470 (388;500) метров), что отражало более низкую физическую работоспособность пациентов с неблагоприятным отдаленным прогнозом ($p=0,048$, Таблица 3.13).

Два пациента перенесли в первые 6 месяцев после индексного ИМ повторный нефатальный крупноочаговый ИМ: первый пациент – через 2 месяца, второй пациент – через 4 месяца после индексного ИМ.

При анализе эхокардиографических данных было установлено, что в 1 группе наблюдалось увеличение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) через 6 месяцев после индексного ИМ с 51,5 (47,0;59,0) % до 58,0 (51,5;63,5) % ($p=0,003$), в то время как во 2 группе достоверного увеличения данного показателя зарегистрировано не было ($p=0,506$). В то же время, в обеих группах данный показатель находился в пределах референсных значений (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Клинико-функциональная характеристика групп пациентов в динамике через 6 месяцев после индексного инфаркта миокарда в зависимости от характера течения постинфарктного периода, Ме (Q25;Q75)

Показатель	Группа 1 Благоприятное течение (n=33)		p1	Группа 2 Неблагоприятное течение (n=27)		p2	p*	p**
	Исходно	Через 6 мес		Исходно	Через 6 мес			
Оценка по ШОКС, баллы	3,5 (1,0;4,0)	2,0 (2,0;4,2)	0,816	4,0 (1,0;4,0)	4,5 (2,0;6,0)	0,122	0,818	0,179
ТШХ, метры	440 (385;493)	470 (388;500)	0,589	470 (378;518)	380 (323;473)	0,073	0,365	0,048
Показатели эхокардиографии								

Продолжение таблицы 3.13

ИММ, г/м ²	100,0 (87;114,5)	98,0 (89;115)	0,220	109,0 (97,5;129)	100,0 (97,115)	0,069	0,072	0,312
КДО, мл	108,5 (89,3;124,3)	114,0 (91;126,5)	0,683	109,0 (91;131,5)	109,0 (98,3;136,0)	0,865	0,464	0,984
КСО, мл	50,0 (40,0;61,5)	45,0 (34,5;60,5)	0,073	49,0 (36,3;63,8)	47,5 (37,3;68,0)	0,468	0,983	0,582
ФВ, %	51,5 (47,0;59,0)	58,0 (51,5;63,5)	0,003	56,0 (49,3;60,8)	57,5 (45,3;63,0)	0,506	0,483	0,367
Пик Е/А, у.е.	0,80 (0,70;1,5)	0,92 (0,72;1,2)	0,760	0,80 (0,70;1,0)	0,81 (0,73;1,2)	0,944	0,744	0,683
Примечание - ИММ – индекс массы миокарда, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, ФВ – фракция выброса, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, Е/А – отношение ранней (Е) фазы заполнения левого желудочка к предсердному (А) компоненту диастолического заполнения левого желудочка, Ме (Q25;Q75) – медиана и интерквартильный размах, p1 – достоверность различий в группе 1 между исходным значением и через 6 мес., p2 – достоверность различий в группе 2 между исходным значением и значением 6 мес., p*– достоверность различий между исходными значениями в группах 1 и 2, p** – достоверность различий между значениями через 6 мес в группах 1 и 2.								

При анализе терапии через 6 месяцев после перенесенного индексного ИМ было выявлено, что один пациент 1 группы (3,4%) и два пациента 2 группы (7,7%) самостоятельно прекратили прием бета-адреноблокаторов, назначенных при выписке из стационара по поводу острого ИМ. Остальные пациенты продолжили прием данной группы препаратов в рекомендованных при выписке из стационара дозах. Все пациенты 1 группы и преимущественная доля пациентов 2 группы (96,2%) продолжили прием антиагрегантов. Два пациента 1 группы (8%) и один пациент 2 группы (4,8%) прекратили прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в течение первого полугодия после перенесенного индексного ИМ. Все пациенты группы благоприятного течения постинфарктного периода в течение первых 6 месяцев после ИМ продолжили прием статинов, основным из которых являлся аторвастатин (80% случаев). Два пациента из группы неблагоприятного течения постинфарктного периода самостоятельно прекратили прием статинов в первом полугодии после перенесенного ИМ. Остальные пациенты продолжили прием данной группы препаратов в рекомендованных при выписке из стационара дозах. Два пациента 1

группы (20% случаев) и два пациента 2 группы (16,7% случаев) прекратили прием назначенных при выписке из стационара диуретиков. Остальные препараты пациенты принимали в том же объеме в соответствии с рекомендациями при выписке из стационара. По частоте приема основных групп лекарственных препаратов пациенты с благоприятным и неблагоприятным течением постинфарктного периода через 6 месяцев после индексного ИМ не различались (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 - Результаты сравнительного анализа принимаемой терапии в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением постинфарктного периода через 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда

Показатель		Группа 1 Благоприятное течение (n=33)	Группа 2 Неблагоприятное течение (n=27)	p- value
Бета- блокаторы	Всего	28 (90,9)	24 (81,5)	0,325
	Метопролола сукцинат	6 (21,4)	6 (27,3)	0,750
	Метопролола тартрат	6 (21,4)	2 (9,1)	0,212
	Бисопролол	16 (57,2)	14 (63,6)	0,735
Антиагреганты		33 (100)	25 (92,6)	0,198
иАПФ		23 (69,7)	20 (74,1)	0,925
БРА		4 (12,1)	3 (11,1)	0,999
Статины	Всего	30 (90,9)	25 (88,9)	0,725
	Аторвастатин	24 (80,0)	16 (64,0)	0,312
	Розувастатин	6 (20,0)	9 (36,0)	0,712
Диуретики		8 (24,2)	10 (37,0)	0,101
АМК		3 (9,1)	5 (18,5)	0,325
Блокаторы кальциевых каналов		4 (12,1)	7 (25,9)	0,100
Антикоагулянты		1 (3,0)	1 (3,7)	0,999
Примечание – АМК – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, p-value – достигнутый уровень значимости различий.				

Таким образом, через 6 месяцев после индексного ИМ группы пациентов с наличием и отсутствием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде не имели статистически значимых различий по частоте приема и дозам основных групп лекарственных препаратов. При этом у них были установлены различия в некоторых клинических и функциональных характеристиках. Так, в группе неблагоприятного течения постинфарктного периода дистанция ТШХ оказалась ниже, чем в группе благоприятного течения постинфарктного периода.

3.2.3 Характеристика пациентов через 12 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда

Через 12 месяцев после индексного ИМ было установлено, что у 5 из 6 пациентов, имеющих прогрессирование ХСН в первые 6 месяцев после ИМ, в следующие 6 месяцев вновь отмечалось ухудшение клинического течения ХСН, проявляющееся нарастанием одышки при ходьбе на более короткие расстояния и снижением толерантности к физической нагрузке, что сопровождалось переходом пациентов из II в III ФК ХСН по NYHA.

У 8 пациентов со стабильным течением ХСН в первые 6 месяцев после индексного ИМ имело место ухудшение клинического течения ХСН в следующие 6 месяцев. Критерием прогрессирования ХСН у них также явилось увеличение ФК ХСН. Так, у 4 пациентов наблюдалось увеличение ФК ХСН с I до II и у 4 пациентов - со II до III ФК.

Таким образом, через 12 месяцев после индексного ИМ 25 пациентов (75,8%) в 1 группе и 4 пациента (14,8%) во 2 группе имели ХСН I ФК, 8 пациентов (24,2%) 1 группы и 9 пациентов (33,3%) 2 группы имели ХСН II ФК, 14 пациентов (51,9%) 2 группы имели ХСН III ФК.

Все вышеперечисленное нашло свое отражение в клинико-функциональных показателях таким образом, что через год после перенесенного индексного ИМ по данным ШОКС количество баллов в группе неблагоприятного течения

постинфарктного периода (6,0 (1,0;9,0) баллов) в 6 раз превышало аналогичный показатель в группе благоприятного течения постинфарктного периода (1,0 (1,0;4,0) балл) ($p=0,004$, Таблица 3.15). Помимо этого, у пациентов 1 группы в течение 12-месячного периода наблюдения регистрировался прирост значений по результатам ТШХ, что не наблюдалось среди пациентов 2 группы ($p<0,001$). Более того, дистанция ТШХ через год во 2 группе составила 315 (173;478) метров, что в значительной мере уступало аналогичному показателю в 1 группе - 500 (408;520) метров ($p<0,001$).

У 2 пациентов (3,3%) во втором полугодии после индексного ИМ были госпитализации по поводу обострения ИБС с эндоваскулярной реваскуляризацией миокарда. У 6 пациентов (10,0%) через 12 месяцев после индексного ИМ наблюдалось утяжеление ФК стенокардии (на 1 более ФК), у 2 пациентов (3,3%) регистрировались клинически значимые нарушения ритма сердца (ЖЭС III-IV градации по Lown).

Один пациент через 8 месяцев после индексного ИМ перенес повторный крупноочаговый ИМ со смертельным исходом.

При анализе основных эхокардиографических показателей было выявлено, что в 1 группе наблюдалось снижение конечного систолического объема (КСО) в течение года после перенесенного ИМ ($p=0,03$), что не было характерно для 2 группы (Таблица 3.15). Кроме того, в 1 группе наблюдался прирост значений ФВ ЛЖ в течение года после индексного ИМ ($p<0,01$), что также не было характерно для пациентов 2 группы. Через год после индексного ИМ пациенты 2 группы отличались более низкой ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии, чем пациенты 1 группы, тем не менее, данный показатель у них соответствовал референсным значениям. Так, ФВ ЛЖ через год после ИМ у пациентов 1 группы составила 60,0 (53,5;64,5) %, в то время как у пациентов 2 группы - 56,0 (45,3;60,0) % ($p=0,028$; Таблица 3.15). Вместе с тем, у 2 пациентов 2 группы через год после индексного ИМ регистрировалась ФВ ЛЖ $<40\%$.

Таблица 3.15 – Клинико-функциональная характеристика групп пациентов в динамике за 12-месячный период наблюдения в зависимости от характера течения постинфарктного периода, Ме (Q25;Q75)

Показатель	Группа 1 Благоприятное течение (n=33)			p1	Группа 2 Неблагоприятное течение (n=27)			p2	p*	p**	p [#]
	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес		Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес				
ШОКС, баллы	3,5 (1,0;4,0)	2,0 (2,0;4,2)	1,0 (1,0;4,0)	< 0,01	4,0 (1,0;4,0)	4,5 (2,0;6,0)	6,0 (1,0;9,0)	0,47	0,81	0,18	0,00
ТШХ, метры	440 (385;493)	470 (388;500)	500 (408;520)	< 0,01	470 (378;518)	380 (323;473)	315 (173;478)	0,23	0,37	0,05	0,00
Показатели эхокардиографии											
ИММ, г/м ²	100,0 (87;114,5)	98,0 (89;115)	99,5 (89,3;115)	0,16	109,0 (97,5;129)	100,0 (97,115)	102,0 (97,0;115)	0,32	0,07	0,31	0,26
КДО, мл	108,5 (89,3;124)	114,0 (91;126,5)	114,0 (91;134)	0,98	109,0 (91;131,5)	109,0 (98,3;136)	109,5 (102;141)	0,38	0,46	0,98	0,60
КСО, мл	50,0 (40,0;61,5)	45,0 (34,5;60,5)	42,0 (34,5;58,0)	0,03	49,0 (36,3;63,8)	47,5 (37,3;68,0)	51,0 (38,5;81,0)	0,50	0,98	0,58	0,25
ФВ, %	51,5 (47,0;59,0)	58,0 (51,5;63,5)	60,0 (53,5;64,5)	< 0,01	56,0 (49,3;60,8)	57,5 (45,3;63,0)	56,0 (45,3;60,0)	0,48	0,48	0,36	0,03
Пик Е/А, у.е.	0,80 (0,70;1,5)	0,92 (0,72;1,2)	0,99 (0,73;1,2)	0,85	0,80 (0,70;1,0)	0,81 (0,73;1,2)	0,81 (0,73;1,34)	0,51	0,74	0,68	0,56
Примечание - ИММ – индекс массы миокарда, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, ФВ – фракция выброса, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, Е/А – отношение ранней (Е) фазы заполнения левого желудочка к предсердному (А) компоненту диастолического заполнения левого желудочка, Ме (Q25;Q75) – медиана и интерквартильный размах, p1 – достоверность различий в группе 1 между исходным значением, значением через 6 мес. и 12 мес., p2 – достоверность различий в группе 2 между исходным значением, значением через 6 мес. и 12 мес., p* – достоверность различий между исходными значениями в группах 1 и 2, p** – достоверность различий между значениями через 6 мес в группах 1 и 2, p [#] – достоверность различий между значениями через 12 мес. в группах 1 и 2.											

При анализе терапии через 12 месяцев после перенесенного индексного ИМ было установлено, что два пациента 1 группы (6,9% случаев) и 5 пациентов 2 группы (19,2% случаев) прекратили прием БАБ в течение второго полугодия постинфарктного периода. В преимущественном большинстве случаев прием препаратов был прекращен самопроизвольно. В конечном итоге, в течение года 3 пациента 1 группы (10,3%) и 7 пациентов 2 группы (26,9%) самостоятельно прекратили прием назначенных при выписке из стационара БАБ, при этом различия между группами статистической значимости не достигали ($p=0,164$).

Три пациента 1 группы (12% случаев) и три пациента 2 группы (14,3% случаев) также прекратили принимать иАПФ во втором полугодии после перенесенного ИМ. Два пациента 1 группы (6,7% случаев) и один пациент 2 группы (3,7% случаев) прекратили прием статинов во втором полугодии после ИМ. Пять пациентов в группе благоприятного течения постинфарктного периода (50% случаев), у которых диуретики были назначены в составе комбинированной гипотензивной терапии, прекратили их прием во втором полугодии после индексного ИМ. Таким образом, во 2 группе через год после ИМ большее число пациентов, чем в первой группе, принимали диуретики ($p=0,002$), а также антагонисты минералокортикоидных рецепторов ($p=0,008$), причиной чему послужило наличие у пациентов данной группы прогрессирования ХСН в течение года после перенесенного ИМ и более редкое достижение целевых цифр АД (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 - Результаты сравнительного анализа принимаемой терапии в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением постинфарктного периода через 12 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда

Показатель		Группа 1 Благоприятное течение (n=33)	Группа 2 Неблагоприятное течение (n=27)	p- value
Бета- блокаторы	Всего	26 (78,8)	19 (70,4)	0,554
	Метопролола сукцинат	7 (26,9)	6 (31,6)	0,925

Продолжение таблицы 3.16

	Метопролола тартрат	6 (23,1)	2 (10,5)	0,276
	Бисопролол	13 (50)	11 (57,9)	0,916
Антиагреганты		33 (100)	25 (92,6)	0,198
иАПФ		20 (60,6)	17 (63,0)	0,852
БРА		4 (12,1)	4 (14,8)	0,999
Статины	Всего	28 (84,8)	24 (88,9)	0,719
	Аторвастатин	21 (75,0)	18 (75,0)	0,999
	Розувастатин	7 (25,0)	6 (25,0)	0,999
Диуретики		3 (9,1)	12 (44,4)	0,002
АМК		1 (3,0)	8 (29,6)	0,008
Блокаторы кальциевых каналов		1 (3,0)	1 (3,7)	0,999
Антикоагулянты		-	1 (3,7)	0,999
Примечание – АМК – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, β -АРМ – показатель бета-адренореактивности, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ – инфаркт миокарда, Me (Q25;Q75) – медиана и интерквартильный размах, p-value – достигнутый уровень значимости различий.				

Таким образом, через год после индексного ИМ группы пациентов с отсутствием и наличием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде значительно отличались по клинико-функциональным характеристикам. Так, пациенты из группы неблагоприятного течения постинфарктного периода через год после ИМ характеризовались более высокими баллами по шкале ШОКС и низкими показателями ТШХ, в сравнении с пациентами из группы благоприятного течения постинфарктного периода. Ввиду наличия у части пациентов прогрессирования ХСН в течение года после индексного ИМ, в группе неблагоприятного течения постинфарктного периода чаще возникала потребность в диуретической терапии.

3.2.4 Бета-адренореактивность мембран эритроцитов в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного инфаркта миокарда

Анализ динамики изменения уровней показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов в течение года после индексного ИМ показал, что в 1 группе значения β -АРМ исходно (через 6 часов от начала развития ИМ) были ниже, чем у пациентов во 2 группе (31,8 (18,3;38,9) усл.ед. и 37,2 (29,0;48,3) усл.ед. соответственно, $p=0,044$) (Рисунок 3.2).

Через 6 месяцев после перенесенного индексного ИМ как в 1 группе, так и во 2 группе значения β -АРМ стали выше исходных ($p=0,040$ и $p<0,001$ соответственно). При этом, через 6 месяцев после индексного ИМ уровень β -АРМ во 2 группе (59,8 (50,1;78,4) усл.ед.) был значительно выше аналогичного показателя в 1 группе (43,1 (29,5;55,6) усл.ед.) ($p=0,001$).

Через 12 месяцев после индексного ИМ у пациентов с неблагоприятным течением постинфарктного периода по-прежнему сохранялись значительно более высокие уровни показателя β -АРМ (62,6 (43,4;69,7) усл.ед), чем у больных с благоприятным течением постинфарктного периода (42,1 (26,4;52,5) усл.ед.) ($p=0,020$). (Рисунок 3.2).

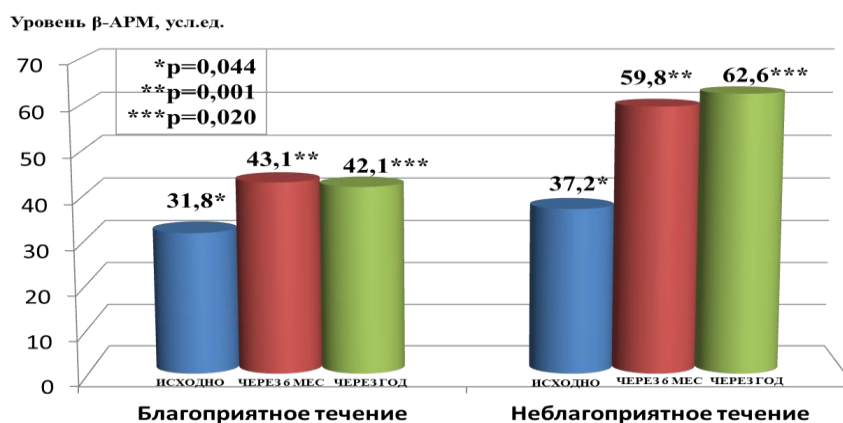


Рисунок 3.2 – Динамика изменения β -АРМ в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением постинфарктного периода за 12-месячный период наблюдения

Таким образом, выявлено, что для пациентов с наличием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ характерны более высокие исходные значения показателя β -АРМ, чем для пациентов с благоприятным течением постинфарктного периода (Рисунок 3.2). Учитывая данные различия, был проведен логистический регрессионный анализ, и установлено, что исходно более высокий уровень β -АРМ в остром периоде ИМ был ассоциирован с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ (ОШ 1,037; 95% ДИ 1,003-1,073; $p=0,035$).

С целью оценки возможности использования величины β -АРМ для прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ был проведен ROC-анализ. По результатам выполненного ROC-анализа площадь под кривой AUC составила 0,69 при $p=0,015$ (95% ДИ 0,55-0,82). При анализе характеристик ROC-кривой была установлена «точка отсечения» показателя β -АРМ $\geq 35,4$ усл.ед., которая позволяет предсказывать развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ с чувствительностью – 70,4% и специфичностью – 66,7%. (Рисунок 3.3).

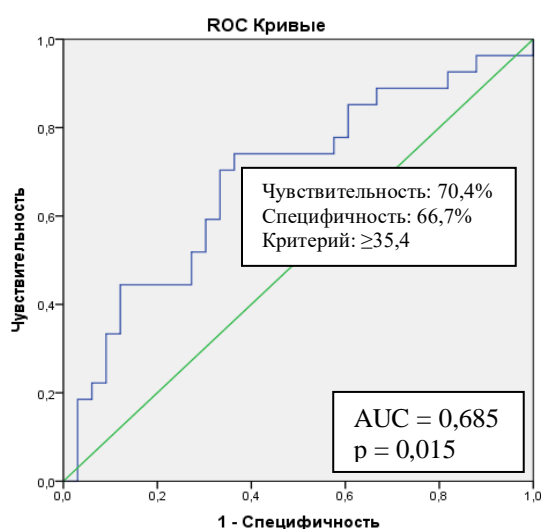


Рисунок 3.3 - Чувствительность и специфичность показателя β -АРМ в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда (ROC-анализ)

3.3 Прогнозирование клинического течения хронической сердечной недостаточности в течение года после перенесенного инфаркта миокарда

В последние десятилетия учеными активно ведется поиск новых маркеров для прогнозирования течения ХСН, в том числе после перенесенного ИМ. Важнейшее место в этом процессе отводится изучению нейрогуморальной концепции прогрессирования ХСН с определением активности САС [67,71,130,146,155,182].

Принимая во внимания тот факт, что зачастую первопричиной ХСН является перенесенный ранее ИМ, исследование пациентов с ХСН, перенесших ИМ, вызывает наибольший интерес как для науки, так и для практического здравоохранения, в особенности в эпоху обновления арсенала диагностических методик и тактики ведения пациентов с острой коронарной патологией [22].

Учитывая, что прогностическая значимость показателя β -АРМ для диагностики прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших ИМ, ранее не изучалась, целью раздела явилась оценка возможности использования данного показателя в качестве диагностического маркера риска прогрессирования ХСН после перенесенного ИМ.

3.3.1 Клинико-anamнестическая характеристика пациентов в зависимости от характера течения хронической сердечной недостаточности в течение года после инфаркта миокарда

В данной работе у преимущественной доли пациентов прогрессирование ХСН наблюдалось в период от 6 до 12 месяцев после перенесенного индексного ИМ (n=13; 92,9%). В связи с этим, через 12 месяцев после ИМ все обследованные пациенты были ретроспективно разделены на 2 группы для выявления возможности ассоциации уровня показателя β -АРМ с развитием прогрессирования ХСН. В 1 группу (n=47) вошли пациенты со стабильным течением ХСН во втором полугодии после ИМ, 2 группу (n=13) составили

пациенты с прогрессированием ХСН во втором полугодии после ИМ (Таблица 3.17).

По клинической картине ИМ, развитию осложнений в остром периоде заболевания, степени выраженности коронарного атеросклероза группы были сопоставимы ($p > 0,05$). Группы также не имели статистически значимых различий по частоте наличия фоновой патологии, за исключением тенденции к более частому наличию ожирения у пациентов второй группы ($p = 0,073$). По основным структурно-функциональным показателям состояния левого желудочка на основании данных эхокардиографии группы также статистически значимо не различались (Таблица 3.17).

В то же время, было установлено, что показатели β -АРМ в первые 6 часов от начала развития индексного ИМ в 1 и 2 группе была сопоставимы ($p = 0,747$). Однако, через 6 месяцев после ИМ величина β -АРМ во 2 группе была значительно выше, чем в 1 группе ($p = 0,025$, Таблица 3.17).

Таблица 3.17 - Клинико-anamнестическая характеристика пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от характера течения хронической сердечной недостаточности

Показатель	Группа 1 (стабильное течение ХСН) n=47	Группа 2 (прогрессирование ХСН) n=13	p- value
Возраст, Me (Q25;Q75), годы	59,0 (48,0;65,0)	70,0 (49,0;78,0)	0,112
Лица старше 65 лет на момент развития индексного ИМ, n (%)	11 (23,4)	7 (53,8)	0,034
Муж/Жен, n (%)	38 (80,9)/9 (19,1)	11 (84,6)/2 (15,4)	0,999
Наличие ХСН до индексного ИМ, n (%)	22 (46,8)	8 (61,5)	0,347
Величина β -АРМ в первые 6 часов от начала развития острого ИМ, усл.ед.	34,7 (24,5;43,3)	36,5 (19,3;46,3)	0,747
Величина β -АРМ через 6 мес. после индексного ИМ, усл.ед.	46,8 (38,0;66,3)	58,8 (50,9;78,0)	0,025
Характеристика перенесенного ИМ			
ИМ с зубцом Q, n (%)	40 (85,1)	8 (61,5)	0,271
ИМ с подъемом ST, n (%)	46 (97,9)	10 (76,9)	0,202

Продолжение таблицы 3.17

Осложненное течение, n (%)	31 (66,0)	6 (46,2)	0,512
ОЛЖН, n (%)	11 (23,4)	5 (38,5)	0,277
Данные коронарной ангиографии на момент ИМ			
Однососудистое поражение (стеноз \geq 50% в одной КА), n (%)	5 (10,6)	4 (30,8)	0,101
Многососудистое поражение (стеноз \geq 50% в двух и более КА), n (%)	31 (68,1)	7 (53,8)	0,146
ЧКВ, n (%)	41 (87,2)	11 (84,6)	0,999
Данные эхокардиографии на момент ИМ			
ФВ ЛЖ, Ме (Q25;Q75), %	58,0 (51,5;62,0)	56,0 (44,5;61,5)	0,312
ММ ЛЖ, Ме (Q25;Q75), г	200,0 (173,3;239,5)	225,0 (202,0;246,0)	0,159
КСО, мл	43,5 (35,0;60,5)	53,0 (43,5;81,0)	0,141
КДО, мл	110,5 (89,0;124,0)	110,0 (105,0;161,5)	0,383
Е/А, у.е.	0,85 (0,74;1,21)	0,81 (0,71;1,26)	0,572
Наличие фоновой патологии			
Артериальная гипертония, n (%)	40 (85,1)	11 (84,6)	0,999
Ожирение, n (%)	10 (21,3)	6 (46,2)	0,073
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	6 (12,8)	1 (7,7)	0,999
Примечание - β -АРМ – показатель бета-адренореактивности мембран эритроцитов, ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарная артерия, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ЛЖ – левый желудочек, ММ – масса миокарда, ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность, ФВ – фракция выброса, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ШОКС – шкала оценки клинического состояния больного ХСН, Е/А – отношение ранней (Е) фазы заполнения левого желудочка к предсердному (А) компоненту диастолического заполнения левого желудочка, Ме (Q25;Q75) – медиана и интерквартильный размах, p-value – достигнутый уровень значимости различий.			

При анализе терапии, получаемой при выписке из стационара на момент госпитализации с острым ИМ, не было выявлено статистически значимых различий по частоте приема основных классов лекарственных препаратов в исследуемых группах (Таблица 3.18).

Таблица 3.18 – Сравнительный анализ получаемой при выписке из стационара терапии в группах пациентов с наличием и отсутствием прогрессирования хронической сердечной недостаточности

Показатель	Группа 1 (стабильное течение ХСН) n=47	Группа 2 (прогрессирование ХСН) n=13	p-value
БАБ, n (%)	44 (93,6)	11 (84,6)	0,320
иАПФ, n (%)	35 (74,5)	11 (84,6)	0,713
БРА, n (%)	6 (12,8)	1 (7,7)	0,999
Диуретики, n (%)	17 (36,2)	5 (38,5)	0,854
АМК, n (%)	7 (14,9)	2 (15,4)	0,999
Примечание - АМК – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ – бета-адреноблокаторы, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, p-value – достигнутый уровень значимости различий.			

Через 6 месяцев после перенесенного ИМ группы также статистически значимо не различались по частоте приема основных групп лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения ХСН (Таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Сравнительный анализ терапии через 6 месяцев после индексного инфаркта миокарда в группах пациентов с наличием и отсутствием прогрессирования хронической сердечной недостаточности

Показатель	Группа 1 (стабильное течение ХСН) n=47	Группа 2 (прогрессирование ХСН) n=13	p-value
БАБ, n (%)	42 (89,3)	10 (76,9)	0,367
иАПФ, n (%)	33 (70,2)	10 (76,9)	0,802
БРА, n (%)	6 (12,8)	1 (7,7)	0,999
Диуретики, n (%)	12 (25,5)	6 (46,2)	0,101
АМК, n (%)	6 (12,8)	2 (15,4)	0,999
Примечание - АМК – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ – бета-адреноблокаторы, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, p-value – достигнутый уровень значимости различий.			

При анализе принимаемой терапии через 12 месяцев после перенесенного ИМ было установлено, что 36 пациентов 1 группы (76,6%) и 9 пациентов 2 группы (69,2%) принимали БАБ. Шесть пациентов в 1 группе и 2 пациента во 2 группе самостоятельно прекратили прием БАБ в течение года после перенесенного ИМ, у двух пациентов 1 группы БАБ были отменены в связи с возникающими эпизодами гипотонии на фоне их приема в минимально допустимых дозах.

В то же время, было выявлено, что в течение года после перенесенного индексного ИМ выросла потребность в диуретической терапии в группе пациентов с прогрессированием ХСН. Потребность в диуретической терапии в данной группе стала значительно выше (n=10; 76,9%), чем в группе пациентов с отсутствием прогрессирования ХСН в течение года после ИМ (n=5; 10,6%) (p<0,001). Также выросла потребность в назначении препаратов группы антагонистов минералокортикоидных рецепторов во 2 группе больных (p<0,001; Таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Сравнительный анализ терапии через 12 месяцев после индексного инфаркта миокарда в группах пациентов с наличием и отсутствием прогрессирования хронической сердечной недостаточности

Показатель	Группа 1 (стабильное течение ХСН) n=47	Группа 2 (прогрессирование ХСН) n=13	p-value
БАБ, n (%)	36 (76,6)	9 (69,2)	0,305
иАПФ, n (%)	27 (57,4)	10 (76,9)	0,334
БРА, n (%)	7 (14,9)	1 (7,7)	0,673
Диуретики, n (%)	5 (10,6)	10 (76,9)	<0,001
АМК, n (%)	2 (4,3)	7 (53,8)	<0,001
Примечание - АМК – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ – бета-адреноблокаторы, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, p-value – достигнутый уровень значимости различий.			

3.3.2 Роль бета-адренореактивности мембран эритроцитов в оценке риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности в течение года после перенесенного инфаркта миокарда

В исследовании установлена ассоциация показателя β -АРМ через 6 месяцев после индексного ИМ с дальнейшим прогрессированием ХСН. Так, у пациентов 2 группы величина показателя β -АРМ через 6 месяцев после перенесенного ИМ составила 58,8 (50,9;78,0) усл.ед., что значительно превышало аналогичный показатель у пациентов 1 группы - 46,8 (38,0;66,3) усл.ед. ($p=0,025$, Рисунок 3.4).

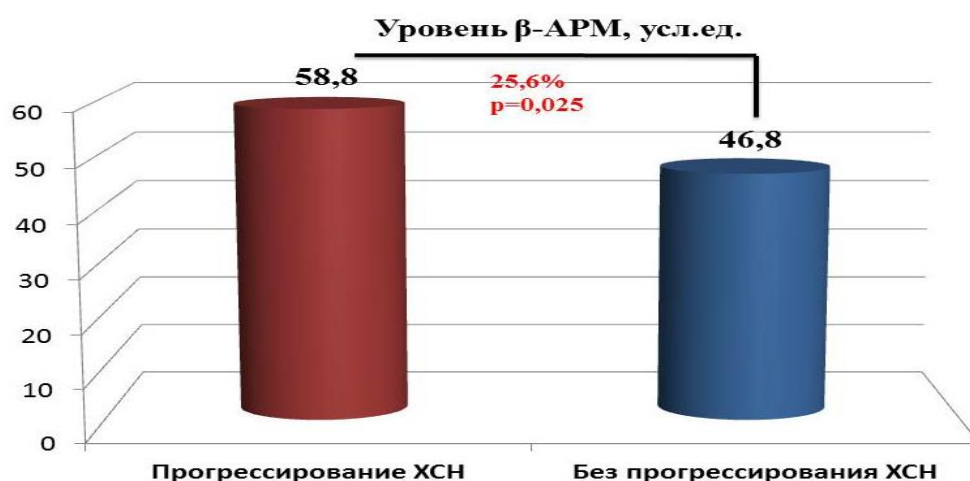


Рисунок 3.4 - Уровень β -АРМ на точке в 6 месяцев в группах с наличием и отсутствием прогрессирования хронической сердечной недостаточности в течение года после индексного инфаркта миокарда

С целью оценки возможности использования величины β -АРМ в стратификации риска прогрессирования ХСН у пациентов после перенесенного ИМ, был проведен ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC), которая составила 0,71 при $p=0,025$ (95% ДИ 0,55-0,87).

При анализе характеристик ROC-кривой установлено, что уровень показателя β -АРМ $\geq 49,53$ усл.ед., определяемый через 6 месяцев после ИМ, можно рассматривать в качестве маркера прогрессирования ХСН у пациентов,

перенесших ИМ, при чувствительности – 72,3% и специфичности – 62,2% (Рисунок 3.5).

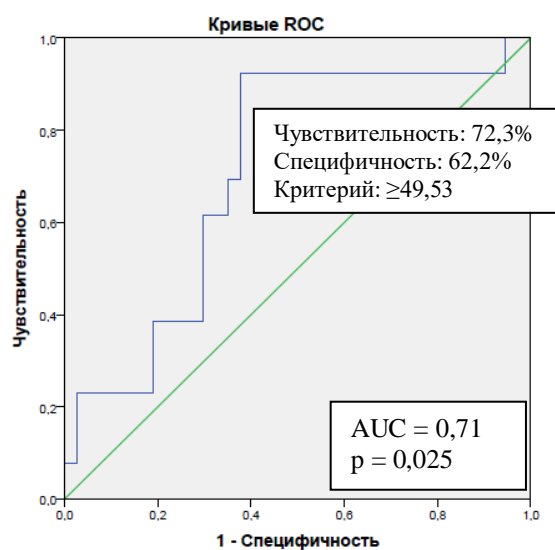


Рисунок 3.5 - Чувствительность и специфичность значений показателя β -АРМ в стратификации риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ROC-анализ)

При анализе уровней показателя β -АРМ в исследуемых группах было установлено, что значения β -АРМ $\geq 49,53$ усл.ед. наблюдались в 29,8% случаев (n=14) в группе со стабильным течением ХСН, в то время как аналогичные значения показателя β -АРМ в группе пациентов с прогрессированием ХСН были диагностированы значительно чаще - в 76,9% случаев (n=10). Таким образом, используя расчет отношения шансов, было установлено, что уровень β -АРМ $\geq 49,53$ усл.ед. ассоциирован более чем с пятикратным увеличением риска прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших ИМ (ОШ 5,48; 95% ДИ 1,28-23,37; p=0,024).

Таким образом, по результатам выполненного исследования установлено, что показатель β -АРМ в остром периоде ИМ не имел прогностической значимости в отношении прогрессирования ХСН в постинфарктном периоде. Вместе с тем, показатель β -АРМ, исследованный через 6 месяцев после

перенесенного ИМ, продемонстрировал ассоциацию с клиническим течением ХСН в течение последующих 6 месяцев постинфарктного периода. При этом, установлено конкретное значение β -АРМ, исследованное через полгода после острого ИМ, позволяющее с высокой точностью прогнозировать прогрессирование ХСН у постинфарктных больных еще до развития соответствующих клинических проявлений.

3.3.3 Способ прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности в течение года после перенесенного инфаркта миокарда

Для разработки способа прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности в течение года после перенесенного ИМ с помощью метода логистической регрессии была разработана математическая прогностическая модель.

При создании формулы были учтены такие факторы, как: пол, возраст на момент развития индексного ИМ, характер поражения коронарного русла по данным КАГ на момент индексного ИМ, наличие осложнений острого периода ИМ, АГ, СД 2 типа, ожирение, дислипидемия, нарушение систолической функции ЛЖ, уровень показателя β -АРМ через 6 месяцев после перенесенного ИМ $\geq 49,53$ усл.ед., уровень холестерина на момент госпитализации с острым ИМ, интервенционное и/или хирургическое восстановление кровотока в остром периоде ИМ и в течение первых 6 месяцев после индексного ИМ, прием основных групп лекарственных препаратов в первом полугодии после перенесенного ИМ.

В результате пошаговой процедуры исключения факторов были определены следующие переменные, вносящие достоверные различия в дифференциацию групп с наличием и отсутствием прогрессирования ХСН в течение года после перенесенного острого ИМ:

1. Возраст на момент индексного ИМ старше 65 лет;
2. Величина показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов

через 6 месяцев после индексного ИМ $\geq 49,53$ усл.ед.;

3. Отсутствие достижения целевого АД у больных с АГ, ассоциированной с ожирением, через 6 месяцев после перенесенного ИМ (Таблица 3.21).

Таблица 3.21 – Результаты логистической регрессии: отношение шансов

Фактор	Отношение шансов	95%-й доверительный интервал		p-value
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Возраст на момент индексного ИМ старше 65 лет (да/нет)	7,80	1,376	44,228	0,020
Величина показателя β -АРМ через 6 месяцев после индексного ИМ $\geq 49,53$ усл.ед. (да/нет)	8,85	1,410	55,534	0,021
Отсутствие достижения целевого АД у больных с АГ, ассоциированной с ожирением, через 6 месяцев после перенесенного ИМ (да/нет)	12,1	1,409	104,569	0,023
Примечание – АГ – артериальная гипертония, АД – артериальное давление, β -АРМ – показатель бета-адренореактивности эритроцитов, ИМ – инфаркт миокарда, p-value – достигнутый уровень значимости различий.				

Вероятность прогрессирования ХСН у пациентов после перенесенного ИМ можно рассчитать по следующей формуле:

$$\text{Вероятность прогрессирования ХСН} = 1 / (1 + \text{EXP}(-z)),$$

где $z = -3,499 + 2,054 * \text{Возраст на момент индексного ИМ старше 65 лет (1 - да, 0 - нет)} + 2,180 * \text{Величина показателя } \beta\text{-АРМ через 6 месяцев после индексного ИМ } \geq 49,53 \text{ усл.ед. (1 - да, 0 - нет)} + 2,496 * \text{Отсутствие достижения целевого АД у больных с АГ, ассоциированной с ожирением, через 6 месяцев после перенесенного ИМ (1 - да, 0 - нет)}$.

Полученное значение варьирует в пределах от 0 до 1. С целью определения оптимального порога отсечения, являющегося условной границей, разделяющей пациентов на 2 группы (с наличием и отсутствием прогрессирования ХСН), была построена ROC-кривая. Площадь под кривой AUC составила 0,865, что характеризует качество модели как хорошее. Оптимальный порог отсечения, при котором достигаются максимально высокие цифры чувствительности и специфичности равен 0,2 (Рисунок 3.6).

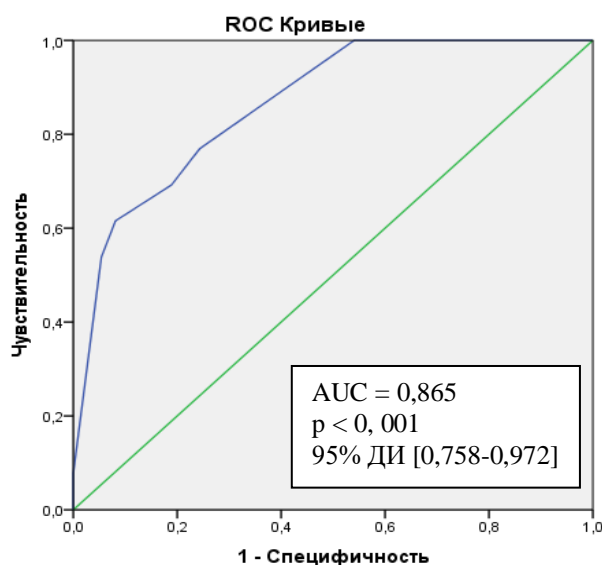


Рисунок 3.6 - ROC – кривая математической модели прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда

Таким образом, если вероятность прогрессирования ХСН после перенесенного ИМ, рассчитанная по данной формуле, меньше 0,2 – предсказывается исход 0 (отсутствие прогрессирования ХСН), если полученное значение равно или больше 0,2, предсказывается исход 1 (прогрессирование ХСН).

Коэффициент конкордации (общий процент правильно классифицированных исходов) равен 80%. Чувствительность модели - 76,9%, специфичность – 75,7%.

Полученная в исследовании модель позволила выявить совокупность факторов, влияющих на клиническое течение ХСН. Так, установлено, что наличие у пациента показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов через 6 месяцев после перенесенного ИМ больше либо равного 49,53 усл.ед., возраст на момент развития ИМ старше 65 лет, а также отсутствие достижения целевого АД у больных с АГ, ассоциированной с ожирением, через 6 месяцев после перенесенного ИМ ассоциируется с прогрессированием ХСН в период от 6 до 12 месяцев после перенесенного ИМ.

Клинический пример №1.

Пациент Б., мужчина, 60 лет. В марте 2017 года перенес острый первичный передний Q-инфаркт миокарда с подъемом ST. Инфаркт характеризовался типичной симптоматикой. Постинфарктный период протекал без особенностей, ангинозные боли не рецидивировали.

По результатам коронароангиографии: стенозирующий атеросклероз коронарных артерий: ПНА - окклюзия в проксимальной трети, первая диагональная артерия (1ДА) – стеноз 20% в проксимальной трети, ОА – стеноз 30% в проксимальной трети. Выполнена балонная дилатация и стентирование проксимальной трети ПНА. По результатам эхокардиографии фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – 55 %.

Клинический диагноз: Основное заболевание: ИБС: острый первичный передний Q-инфаркт миокарда с подъемом ST. Атеросклероз коронарных артерий: ПНА - окклюзия в проксимальной трети, 1ДА – 20% в проксимальной трети, ОА – 30% в проксимальной трети. Операция: балонная дилатация и стентирование стентом «Xience Xpedition» – 3x23 мм проксимального сегмента ПНА. Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадия, достигнут целевой уровень АД. Дислипидемия. Атеросклероз сонных артерий (20%). Хроническая болезнь почек С2 (Скорость клубочковой фильтрации =65мл/мин/1.73м²). Риск 4. Осложнения: Killip I. ХСН IIА, ФК II (NYHA). Легочно-венозная гипертензия 1 степени.

При выписке из стационара дистанция ТШХ составила 370 метров. На выписку больному было назначено следующее лечение: ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в день, клопидогрел 75 мг 1 раз в день, розувастатин 20 мг 1 раз в день, метопролол 25 мг 2 раза в день, фозиноприл 5 мг 1 раз в день, верошпирон 50 мг 1 раз в день, торасемид 5 мг 1 раз в день.

Через 6 месяцев после перенесенного ИМ уровень показателя β -АРМ в крови данного пациента составил 26,78 усл.ед. (<49,53 усл.ед.).

При оценке риска прогрессирования ХСН был использован разработанный способ: $z = -3,499 + 2,054 * 0 + 2,180 * 0 + 2,496 * 0$, $p = 0,03$

Поскольку полученное значение $p < 0,2$, прогнозируется отсутствие прогрессирования ХСН в течение года после перенесенного ИМ.

Действительно по истечении 6 месяцев последующего наблюдения у пациента не было зарегистрировано ни одного случая прогрессирования ХСН.

Клинический пример №2.

Пациент С., мужчина, 67 лет. В феврале 2017 года перенес острый первичный передне-боковой Q-инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Клиническая картина ИМ была типичной. Постинфарктный период протекал без особенностей, ангинозные боли не рецидивировали.

По результатам коронароангиографии выявлено: стеноз среднего сегмента ПНА 75%; стеноз первой ветви тупого края (1ВТК) 40%; стеноз проксимального сегмента огибающей артерии (ОА) 30%. По данным эхокардиографии фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) - 52%.

Клинический диагноз: Основное заболевание: ИБС: острый первичный передне-боковой Q-инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Атеросклероз коронарных артерий: стеноз среднего сегмента ПНА 75%; стеноз первой ветви тупого края (1ВТК) 40%; стеноз проксимального сегмента огибающей артерии (ОА) 30%. Операция: Балонная дилатация и стентирование стентом «Xience Xpeditio» – 3x28 мм проксимального сегмента ПНА. Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии, 2 степени. Атеросклероз сонных (с обеих сторон до 10%) и бедренных (с обеих сторон до 15%) артерий. Дислипидемия.

Хроническая болезнь почек С2 (Скорость клубочковой фильтрации=67 мл/мин/1,73м²). Ожирение 1 ст. Риск 4. Осложнения: ХСН IIА, ФК II (NYHA).

При выписке из стационара дистанция ТШХ составила 360 метров. На выписку больному было назначено следующее лечение: ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в день, клопидогрел 75 мг 1 раз в день, торвастин 40 мг 1 раз в день, бисопролол 10 мг 1 раз в день, лизиноприл 10 мг 1 раз в день, верошпирон 50 мг 1 раз в день, торасемид 10 мг 1 раз в день.

Через 6 месяцев после перенесенного ИМ уровень показателя β-АРМ в крови пациента составил 58,79 усл.ед. (>49,53 усл.ед.).

При оценке риска прогрессирования ХСН был использован разработанный способ: $z = -3,499 + 2,054 * 1 + 2,180 * 1 + 2,496 * 1$, $p = 0,96$

Поскольку полученное значение $p > 0,2$, прогнозируется прогрессирование ХСН в течение года после перенесенного ИМ.

Действительно, в сентябре 2017 года у пациента на фоне адекватно проводимой терапии наблюдалось прогрессирование ХСН в виде слабости, возникновения одышки. Дистанция ТШХ существенно уменьшилась и составила 170 метров (ХСН III ФК по NYHA).

Представленная формула предлагается к использованию в клинической практике с целью прогнозирования прогрессирования ХСН в течение года после перенесенного ИМ. Ее использование нацелено на выделение приоритетной группы пациентов с повышенным риском неблагоприятного клинического течения ХСН для более интенсивного диспансерного наблюдения с организацией эффективных персонализированных мероприятий. Все это позволит улучшить качество жизни и предотвратить высокую преждевременную смертность у данной категории больных.

ГЛАВА 4

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

По современным данным доля наследственного компонента в структуре причин развития ИБС достигает 50-60% [144]. Все известные гены-кандидаты, ответственные за развитие фенотипических проявлений ИМ сгруппированы в зависимости от таргетной направленности (метаболизм липидов, регуляция артериального давления, свертывание крови и фибринолиз, пролиферация клеток, структурная и функциональная организация миокарда и т.д.). Исследование полиморфизмов генов, ответственных за регуляцию перечисленных систем, участвующих в патогенезе ИМ, таких как ген *ACE* (ключевой компонент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), ген *ITGB3* (регуляция системы гемостаза), гены *APOE* и *PON1* (регуляция липидного обмена) является важным направлением современной персонифицированной медицины [90, 200].

В настоящее время ни одна из современных шкал оценки риска, используемых врачами в повседневной клинической практике, не учитывает генетические полиморфизмы, как факторы риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде. Это диктует необходимость более углубленного изучения генетических предикторов с целью дальнейшего внедрения их в клиническую практику для оценки риска и прогнозирования неблагоприятного течения ИМ, а также наиболее раннего выделения группы пациентов высокого риска.

4.1 Ассоциации полиморфизмов генов *ACE*, *ITGB3*, *APOE* и *PON1* с особенностями течения постинфарктного периода

В проведенном исследовании проспективная информация была получена в отношении 60 пациентов. По итогам 12-месячного периода наблюдения все

пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 33 пациента с благоприятным течением постинфарктного периода (отсутствием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение всего периода наблюдения). Вторую группу составили 27 пациентов с неблагоприятным течением постинфарктного периода. Неблагоприятный характер течения постинфарктного периода оценивали по развитию комбинированной конечной точки: смерть от ССЗ (1,7%), нефатальный повторный ИМ (3,3%), госпитализация по поводу обострения ИБС с реваскуляризацией миокарда (3,3%), утяжеление ФК стенокардии (на 1 и более ФК) (10,0%), клинически значимые нарушения ритма сердца (3,3%), прогрессирование/госпитализация по поводу прогрессирования ХСН (увеличение ФК по NYHA на 1 и более) (23,3%). Данные неблагоприятные сердечно-сосудистые события в совокупности составили комбинированную конечную точку.

Распределение полиморфных вариантов исследуемых генов по группам в зависимости от характера течения постинфарктного периода представлено в таблице 4.1. Стоит отметить, что при анализе полиморфизма Leu28Pro гена *APOE* среди включенных в исследование пациентов было обнаружено стопроцентное носительство доминантного генотипа LL, в связи с чем последующий анализ по данному гену не проводился.

Таблица 4.1 – Частота носительства генотипов и аллелей генов *ACE* (I/D), *ITGB3* (T1565C) и *PON1* (Q192R) в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением постинфарктного периода, n (%)

Генотип/ Аллель	Группа 1 Благоприятное течение (n=33)	Группа 2 Неблагоприятное течение (n=27)	p-value	ОШ [95% ДИ]
<i>ACE</i> (полиморфизм I/D)				
II	14 (42,4)	4 (14,8)	0,025	0,236 [0,067-0,837]
ID	9 (27,3)	11 (40,7)	0,271	1,833 [0,620-5,423]
DD	10 (30,3)	12 (44,4)	0,258	1,840 [0,636-5,320]
Аллель I	23 (69,7)	15 (55,5)	0,258	0,543 [0,188-1,571]

Продолжение таблицы 4.1

Аллель D	19 (57,6)	23 (85,1)	0,025	4,237 [1,194-15,034]
<i>ITGB3</i> (полиморфизм T1565C)				
ТТ	25 (75,8)	15 (55,6)	0,099	0,400 [0,133-1,202]
ТС	7 (21,2)	11 (40,7)	0,101	2,554 [0,822-7,936]
СС	1 (3,0)	1 (3,7)	0,999	1,231 [0,073-20,642]
Аллель T	32 (97,0)	26 (96,3)	0,999	0,813 [0,048-13,627]
Аллель C	8 (24,2)	12 (44,4)	0,099	2,5 [0,832-7,511]
<i>PON1</i> (полиморфизм Q192R)				
AA	21 (63,6)	13 (48,1)	0,228	0,531 [0,188-1,495]
AG	9 (27,3)	12 (44,4)	0,165	2,133 [0,726-6,272]
GG	3 (9,1)	2 (7,4)	0,999	0,800 [0,124-5,171]
Аллель A	30 (90,9)	25 (92,5)	0,999	1,250 [0,193-8,080]
Аллель G	12 (36,4)	14 (51,8)	0,228	1,885 [0,669-5,310]
Примечание – ОШ – отношение шансов, p-value – достигнутый уровень значимости различий.				

В результате проведенного анализа было установлено, что в группе неблагоприятного течения постинфарктного периода преобладали носители доминантного аллеля D полиморфизма I/D гена ACE (n=23, 85,1%), и, соответственно, носители генотипов ID+DD (40,7%+44,4%). Таким образом, носительство аллеля D более чем в 4 раза увеличивало вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде в исследуемой когорте (ОШ=4,237; 95% ДИ 1,194-15,034; p=0,025). В то же время, носительство генотипа II снижало этот риск (ОШ=0,236; 95% ДИ 0,067-0,837; p=0,025). Так, в группе пациентов с благоприятным течением постинфарктного периода генотип II гена ACE выявлялся в 42,4% случаев (n=14), в то время как при неблагоприятном течении постинфарктного периода - только в 14,8% случаев (n=4) (Таблица 4.1).

В течение 12 месяцев наблюдения у одного пациента был зарегистрирован смертельный исход, причиной чему послужил повторный острый ИМ. Данный пациент являлся носителем доминантного генотипа DD гена ACE. У двоих

пациентов в течение года развился повторный нефатальный ИМ. Оба пациента являлись носителями аллеля D в гетерозиготном генотипе ID. Из 14 пациентов с прогрессированием ХСН в течение года после перенесенного индексного ИМ, в 78,6% случаев (n=11) было также зафиксировано носительство аллеля D.

Кроме того, через год после перенесенного индексного ИМ было обнаружено, что у носителей генотипа DD значительно реже (18,2%), чем у носителей двух других генотипов – ID и II (33,3% и 52,6% соответственно) были достигнуты целевые уровни общего холестерина (≤ 4 ммоль/л) ($p=0,038$), а также целевые уровни холестерина ЛПНП ($\leq 1,8$ ммоль/л) – 13,6%, 28,6% и 47,4% соответственно ($p=0,031$). Таким образом, выявлена ассоциация доминантного аллеля D гена *ACE* с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного острого ИМ.

При анализе распределения генотипов и аллелей полиморфизма T1565C гена *ITGB3* не было обнаружено ассоциации с неблагоприятным течением постинфарктного периода (с развитием комбинированной конечной точки). Носительство доминантного аллеля T наблюдалось одинаково часто в 1 и 2 группах (97% и 96,3% соответственно, $p=0,999$). В отношении носительства аллеля C также не было выявлено статистически значимых различий среди пациентов обеих групп ($p=0,099$) (Таблица 4.1).

При генетическом анализе было обнаружено, что погибший пациент являлся носителем генотипа TT гена *ITGB3*. Два пациента с повторным нефатальным инфарктом миокарда являлись носителями генотипов TT и TC, соответственно. Пациенты с прогрессированием стенокардии в течение года после ИМ имели в генотипе аллель T в гомо-и гетерозиготном состоянии. При этом по данным КАГ, полученным при выписке пациентов из стационара по поводу индексного ИМ, было установлено, что у носителей генотипа TT чаще (76,2%), чем у носителей двух других генотипов – TC и CC (44,4% и 0% соответственно), наблюдалось многососудистое поражение КА (стеноз $\geq 50\%$ в двух и более КА) ($p=0,005$). Из 14 пациентов с прогрессированием ХСН в течение года после перенесенного ИМ носителями генотипа TT являлись 9 больных,

генотип TC наблюдался у 5 больных. У пациентов с генотипом CC прогрессирования ХСН в течение года не наблюдалось.

В отношении полиморфизма Q192R гена *PON1* также не было выявлено ассоциации с развитием комбинированной конечной точки. Так, носительство доминантного аллеля А наблюдалось в 90,9% случаев (n=30) в 1 группе и в 92,5% случаев (n=25) во 2 группе (p=0,99) (Таблица 4.1).

Было установлено, что пациент с фатальным острым ИМ являлся носителем генотипа AA гена *PON1*. Два других пациента с повторным ИМ также являлись носителями генотипа AA. Прогрессирование ХСН в течение года после ИМ наблюдалось у 6 пациентов с генотипом AA, у 6 больных с генотипом AG и у 2 больных с генотипом GG.

Таким образом, в результате проведенного исследования была установлена значимая ассоциация наличия доминантного аллеля D полиморфизма I/D гена *ACE* с неблагоприятным клиническим течением ИБС в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ.

4.2 Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного острого инфаркта миокарда с учетом генетических факторов

С целью оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ была разработана математическая прогностическая модель.

При создании формулы были учтены такие факторы, как: пол, возраст на момент развития индексного ИМ, полиморфизм I/D гена *ACE*, наличие и характер осложнений острого периода ИМ, наличие в анамнезе ИБС и АГ, наличие СД 2 типа, ожирения, уровень общего холестерина, нарушение систолической функции ЛЖ, характер поражения коронарного русла, интервенционное и/или хирургическое восстановление кровотока в остром периоде и в течение первых 6

месяцев после индексного ИМ, прием основных групп лекарственных препаратов (бета-адреноблокаторов, антиагрегантов, диуретиков, иАПФ или БРА, статинов).

В результате пошагового логистического регрессионного анализа с исключением факторов, были определены следующие переменные, вносящие достоверные различия в дифференциацию групп с отсутствием и наличием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ:

1. Возраст на момент развития индексного ИМ старше 65 лет;
2. Наличие в генотипе доминантного аллеля D полиморфизма I/D гена ACE;
3. Многососудистое поражение КА с вовлечением ПНА по результатам КАГ на момент индексного ИМ;
4. Наличие ИБС в сочетании с АГ, диагностированных до развития ИМ.

Таблица 4.2 – Результаты логистической регрессии: отношение шансов

Фактор	Отношение шансов	95%-й доверительный интервал		p-value
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Возраст на момент индексного ИМ старше 65 лет (да/нет)	4,18	1,048	16,697	0,043
Наличие в генотипе доминантного аллеля D полиморфизма I/D гена ACE (да/нет)	5,25	1,145	24,109	0,033
Многососудистое поражение КА с вовлечением ПНА по результатам КАГ на момент индексного ИМ (да/нет)	6,08	1,117	33,047	0,037
Наличие ИБС в сочетании с АГ, диагностированных до развития ИМ (да/нет)	4,42	1,206	16,20	0,025
Примечание – АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарная артерия, КАГ – коронарная ангиография, ПНА – передняя нисходящая артерия, p-value – достигнутый уровень значимости различий.				

Вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов после перенесенного ИМ можно рассчитать по следующей формуле:

$$\text{Вероятность неблагоприятного течения постинфарктного периода} = 1 / (1 + \text{EXP}(-z)),$$

где $z = -3,195 + 1,431 * \text{Возраст на момент индексного ИМ старше 65 лет (1 - да, 0 - нет)} + 1,659 * \text{Наличие в генотипе доминантного аллеля D полиморфизма I/D гена ACE (да/нет)} + 1,805 * \text{Многососудистое поражение КА с вовлечением ПНА по результатам КАГ на момент индексного ИМ (да/нет)} + 1,486 * \text{Наличие ИБС в сочетании с АГ, диагностированных до развития ИМ (да/нет)}$.

Полученное значение варьирует в пределах от 0 до 1. С целью определения оптимального порога отсечения, являющегося условной границей, разделяющей пациентов на 2 группы (с благоприятным и неблагоприятным прогнозируемым исходом), была построена ROC-кривая. Площадь под кривой AUC составила 0,830, что характеризует качество модели как хорошее. Оптимальный порог отсечения, при котором достигаются максимально высокие цифры чувствительности (73,1%) и специфичности (71,9%) равен 0,5 (Рисунок 4.1).

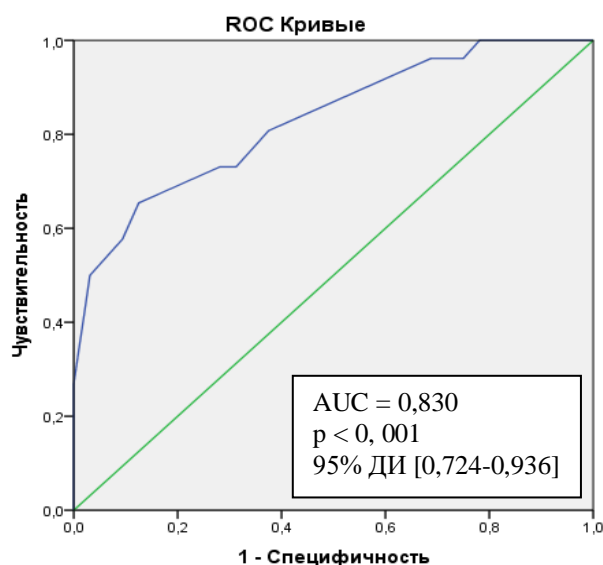


Рисунок 4.1 - ROC – кривая математической модели прогнозирования неблагоприятного течения постинфарктного периода

Таким образом, в случае, если вероятность неблагоприятного течения постинфарктного периода, рассчитанная по данной формуле, меньше 0,5 – предсказывается исход 0 (благоприятное течение), если полученное значение равно или больше 0,5, предсказывается исход 1 (неблагоприятное течение).

Полученная в исследовании модель позволила выявить совокупность факторов, влияющих на клиническое течение постинфарктного периода. Так, установлено, что наличие у пациента аллеля D гена *ACE*, возраст на момент развития ИМ старше 65 лет, многососудистое поражение КА с вовлечением ПНА по результатам КАГ на момент индексного ИМ, а также наличие ИБС в сочетании с АГ, диагностированных до развития ИМ, приводят к неблагоприятному течению постинфарктного периода и возникновению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после ИМ.

Клинический пример №1.

Пациент К., мужчина, 59 лет. В марте 2017 года перенес острый первичный передний Q-инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Симптоматика ИМ была типичной, постинфарктный период протекал без особенностей, ангинозные боли не рецидивировали. Известно, что у пациента в анамнезе с 2013 года имеется ИБС, периодически возникают давящие боли за грудиной с необходимостью приема нитроглицерина.

По результатам коронароангиографии: стенозирующий атеросклероз коронарных артерий: Первая диагональная артерия (1ДА) – стеноз 75% в проксимальной трети, правая коронарная артерия (ПКА) – стеноз 30% в дистальной трети. Выполнена балонная дилатация и стентирование проксимальной трети 1ДА.

Клинический диагноз: Основное заболевание: ИБС: острый первичный передний Q-инфаркт миокарда с подъемом ST. Атеросклероз коронарных артерий: 1ДА – 75% в проксимальной трети, ПКА – 30% в дистальной трети. Операция: балонная дилатация и стентирование стентом «Xience Xpeditio» (СЛП) – 3x23 мм проксимального сегмента 1ДА. Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадия, достигнут целевой уровень АД.

Атеросклероз сонных артерий (20% с обеих сторон). Нарушение толерантности к углеводам. Хроническая болезнь почек С2 (Скорость клубочковой фильтрации=65мл/мин/1.73м²). Риск 4. Осложнения: ХСН I, ФК II (NYHA). Легочно-венозная гипертензия 1 степени.

На выписку больному было назначено следующее лечение: ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в день, клопидогрел 75 мг 1 раз в день, аторвастатин 40 мг 1 раз в день, метопролол 25 мг 2 раза в день, лизиноприл 10 мг 1 раз в день.

При проведении генетического анализа было выявлено наличие в генотипе минорного аллеля I полиморфизма I/D гена ACE.

При оценке риска развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события в течение года после ИМ был использован разработанный способ:

$$z=-3,195 + 1,431*0 + 1,659*0 + 1,805*0 + 1,486*1, p=0,15$$

Поскольку полученное значение $p < 0,5$, прогнозируется благоприятное течение постинфарктного периода в течение года после ИМ.

Действительно в течение периода наблюдения (до 2018 года) у пациента не было зарегистрировано неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Клинический пример №2.

Пациент Л., мужчина, 68 лет. В феврале 2017 года перенес острый первичный передний Q-инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Симптоматика ИМ была типичной. Постинфарктный период протекал без особенностей, ангинозные боли не рецидивировали. Из анамнеза известно, что у пациента с 2010 года в диагнозе стоит ИБС, периодически возникали давящие боли за грудиной с необходимостью купирования нитратами.

По результатам коронароангиографии выявлено: окклюзия проксимального сегмента ПНА 100%; стеноз проксимального сегмента 1ДА 75%; стеноз среднего сегмента ОА 20%.

Клинический диагноз: Основное заболевание: ИБС: острый первичный передний Q-инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Атеросклероз коронарных артерий: ПНА - окклюзия в проксимальной трети, 1ДА - 75% в

проксимальной трети; ОА - 20% в средней трети. Операция: Балонная дилатация и стентирование стентом «Xience Xpedition» (СЛП) – 3x28 мм проксимального сегмента ПНА. Балонная дилатация и стентирование стентом «Xience Xpedition» (СЛП) – 3x23 мм проксимального сегмента 1ДА. Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии, 2 степени. Атеросклероз сонных (с обеих сторон до 20%) и бедренных (с обеих сторон 10%) артерий. Дислипидемия. Хроническая болезнь почек С2 (Скорость клубочковой фильтрации=67 мл/мин/1,73м²). Риск 4. Осложнения: ХСН I, ФК II (НУНА).

При проведении генетического анализа было выявлено наличие в генотипе доминантного аллеля D полиморфизма I/D гена ACE.

На выписку больному было назначено следующее лечение: ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в день, клопидогрел 75 мг 1 раз в день, аторвастин 40 мг 1 раз в день, бисопролол 10 мг 1 раз в день, лизиноприл 10 мг 1 раз в день, гидрохлортиазид 12,5 мг 1 раз в день.

При оценке риска развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события в течение года после ИМ был использован разработанный способ:

$$z = -3,195 + 1,431 * 1 + 1,659 * 1 + 1,805 * 1 + 1,486 * 1, p = 0,96$$

Поскольку полученное значение $p > 0,5$, прогнозируется неблагоприятное течение постинфарктного периода в течение года после ИМ.

Действительно, в октябре 2017 года у пациента наблюдалось прогрессирование стенокардии с необходимостью повторной госпитализации, в результате которой был выявлен рестеноз стента и выполнено инвазивное восстановление коронарного кровотока.

Представленная формула может быть использована в клинической практике для оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ. Ее использование нацелено на выделение приоритетной группы пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, требующих оптимизации диспансерного наблюдения с организацией эффективных персонализированных профилактических и терапевтических мероприятий.

4.3 Оценка качества модели прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного инфаркта миокарда на независимой выборке пациентов

Учитывая, что исследуемая выборка явилась обучающей при создании математической модели прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ, была сформирована контрольная группа (n=120), сопоставимая с основной исследуемой группой по ключевым клинико-анамнестическим параметрам (Таблица 4.3). В контрольную группу вошли пациенты, которые в период с 2008 по 2013 года перенесли ИМ, зарегистрированные в базе данных «РОИМ», и которым проводился забор крови для дальнейшего изучения полиморфизма I/D гена ACE. В рамках настоящей работы осуществлен проспективный поиск данных по всем включенным в контрольную группу пациентам, перенесшим ИМ, с целью уточнения клинического течения ИБС в течение года после перенесенного острого ИМ.

Всего в контрольную группу было включено 120 пациентов, 99 мужчин (82,5%) и 21 женщина (17,5%).

Таблица 4.3 - Сравнение основных клинико-анамнестических характеристик между исследуемой и контрольной группами

Показатель	Исследуемая группа (n=62)	Контрольная группа (n=120)	p
Мужчины, n (%)	49 (79,0)	99 (82,5)	0,569
Женщины, n (%)	13 (21,0)	21 (17,5)	
Возраст, Me (Q25;Q75), годы	60,0 (48,8;70,5)	61,0 (55,3;66,0)	0,738
Индексный ИМ с зубцом Q, n (%)	49 (79,0)	88 (73,3)	0,655
Индексный ИМ с подъемом ST, n (%)	58 (93,5)	105 (87,5)	0,549
ОЛЖН, n (%)	17 (27,4)	26 (21,7)	0,555
Многососудистое поражение КА n (%)	40 (64,5)	85 (70,8)	0,615
ЧКВ, n (%)	54 (87,1)	94 (78,3)	0,308
АГ, n (%)	53 (85,5)	95 (79,2)	0,597

Продолжение таблицы 4.3

ИБС в анамнезе, n (%)	29 (46,8)	65 (54,2)	0,325
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	9 (14,5)	19 (15,8)	0,942
Ожирение, n (%)	17 (27,4)	42 (35,0)	0,448
Примечание – АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарная артерия, ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность, ПНА – передняя нисходящая артерий, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, Me (Q25;Q75) – медиана и интерквартильный размах, p-value – достигнутый уровень значимости различий.			

Развитие комбинированной конечной точки (смерть от ССЗ, нефатальный повторный ИМ, госпитализация по поводу обострения ИБС с реваскуляризацией миокарда, утяжеление ФК стенокардии (на 1 и более ФК), клинически значимые нарушения ритма сердца, прогрессирование/госпитализация по поводу прогрессирования ХСН (увеличение ФК по NYHA на 1 и более)) было зарегистрировано у 42 пациентов. Все включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ. В 1 группу вошли 78 пациентов (65%) с благоприятным течением постинфарктного периода. Группу 2 составили 42 пациента (35%) с неблагоприятным течением постинфарктного периода (Таблица 4.4).

Большинство пациентов как в первой (n=66; 84,6%), так и во второй группе (n=33, 78,6%) были представителями мужского пола. Возраст пациентов первой группы составил 60,0 (55,0;64,0) лет, второй группы - 62,0 (55,8;68,5) года (p=0,236) (Таблица 4.4).

Между группами пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением постинфарктного периода также не было обнаружено статистически значимых различий по основным лабораторно-инструментальным показателям на момент индексного ИМ, а также по частоте приема и дозам основных групп лекарственных препаратов, назначенных при выписке из стационара по поводу острого ИМ.

Таблица 4.4 - Клинико-anamнестическая характеристика групп пациентов в зависимости от характера течения постинфарктного периода

Показатель		Группа 1 Благоприятное течение (n=78)	Группа 2 Неблагоприятное течение (n=42)	p-value
Мужчины, n (%)		66 (84,6)	33 (78,6)	0,406
Женщины, n (%)		12 (15,4)	9 (21,4)	
Возраст, Me (Q25;Q75), годы		60,0 (55,0;64,0)	62,0 (55,8;68,5)	0,236
Ген ACE	Аллель I	25 (32,1)	1 (2,4)	0,001
	Аллель D	53 (67,9)	41 (97,6)	
Индексный ИМ с зубцом Q, n (%)		59 (75,6)	29 (69,0)	0,436
Индексный ИМ с подъемом ST, n (%)		67 (85,9)	38 (90,5)	0,550
Осложненное течение острого ИМ, n (%)		42 (53,8)	25 (59,5)	0,571
ФВ ЛЖ по данным ЭХО-КГ на момент индексного ИМ, Me (Q25;Q75), (%)		60,0 (50,0;65,0)	56,0 (50,3;62,0)	0,128
Многососудистое поражение КА, n (%)		54 (69,2)	31 (73,8)	0,625
ЧКВ, n (%)		61 (78,2)	33 (78,6)	0,963
Артериальная гипертония, n (%)		60 (76,9)	35 (83,3)	0,410
Сахарный диабет 2 типа, n (%)		13 (16,7)	6 (14,3)	0,733
Ожирение, n (%)		26 (33,3)	16 (38,1)	0,602
Примечание – ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЭХО-КГ – эхокардиография, Me (Q25;Q75) – медиана и интерквартильный размах, p-value – достигнутый уровень значимости различий.				

Разработанная на основной группе формула подверглась процедуре валидации на независимой выборке пациентов (n=120). В результате проведенного анализа было установлено, что применение предложенной формулы на данной выборке пациентов с чувствительностью 88,1% и специфичностью 51,3% позволяет использовать значение $p \geq 0,5$ для классифицирования пациентов в группу неблагоприятного течения постинфарктного периода, а значение $p < 0,5$ – в группу благоприятного течения постинфарктного периода в течение года после перенесенного ИМ. Коэффициент конкордации при этом составил 67% (Рисунок 4.2).

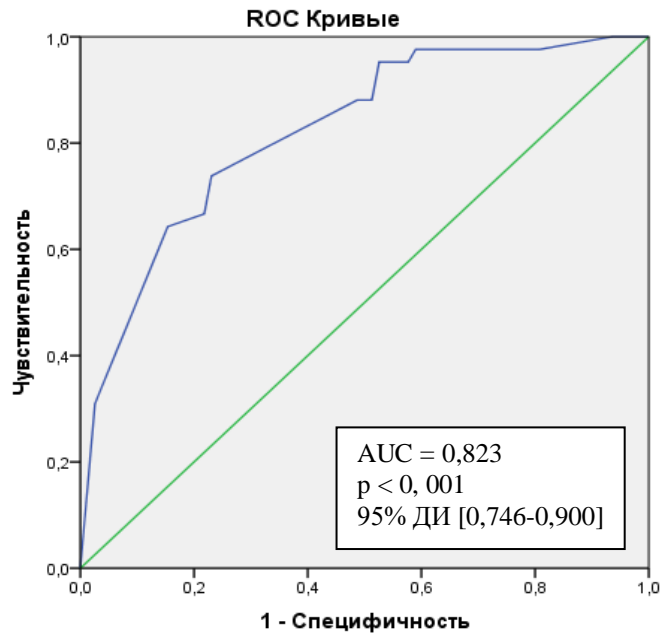


Рисунок 4.2 - ROC – кривая проверки математической модели прогнозирования неблагоприятного течения постинфарктного периода на независимой выборке пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Таким образом, проверка качества модели, осуществленная в настоящем исследовании, доказала универсальность полученной формулы, ее прогностическую точность и высокий потенциал широкого внедрения в клиническую практику.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В мире на сегодняшний день среди всех болезней системы кровообращения ИБС, а также ее наиболее тяжелое проявление – ИМ, остаются ведущей причиной смертности и инвалидности взрослого населения [21, 24, 84, 107, 198, 202]. Пациенты, перенесшие ИМ, подвержены очень высокому риску развития летального исхода и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде [21, 22, 47, 80, 83, 174]. Несмотря на то, что в последние годы в системе здравоохранения были достигнуты значительные успехи в отношении организационных и лечебно-профилактических мероприятий по улучшению подходов к ведению пациентов с ИМ [57, 84], по-прежнему сохраняются противоречия между результатами научных исследований, отражающих эффективность внедрения новых лечебно-диагностических возможностей и стратегий управления рисками повторных коронарных катастроф, и объективно высокими показателями заболеваемости и смертности от осложнений ИМ [66, 85, 86, 140, 221]. Такие противоречия диктуют необходимость дальнейшего поиска предикторов неблагоприятного течения постинфарктного периода, в частности, путем изучения молекулярно-генетических аспектов развития кардио-васкулярных событий. В этой связи исследование нейрогуморальных механизмов патогенеза ИБС в остром периоде ИМ и отдаленном постинфарктном периоде и ассоциированных с ними генетических факторов представляется особо актуальным.

В последние десятилетия изучению активности САС при ИМ отводится особая роль. По данным литературы, на ранних стадиях развития ишемических изменений в миокарде наблюдается вегетативный дисбаланс с гиперактивацией симпатического отдела вегетативной нервной системы. Это, в свою очередь, сопровождается повышением в крови повреждающих медиаторов – катехоламинов, таких как адреналин и норадреналин. При этом важно отметить, что подобная реакция может рассматриваться, с одной стороны, как компенсаторный механизм в условиях развития острой коронарной

недостаточности, а с другой – являться фактором риска развития некроза миокарда [54, 64]. Для подтверждения теории о том, что САС вносит весомый вклад в патогенез ИМ, в настоящее время используются разные методы оценки ее активности. Одним из таких способов является метод косвенной оценки состояния САС по определению бета-адренореактивности мембран эритроцитов, выражаемой в условных единицах показателя β -АРМ [91]. Данная методика имеет ряд преимуществ над другими в силу своей экономической доступности, простоты использования и хорошей воспроизводимости результатов, а эритроциты, являющиеся базовым звеном анализа предложенного метода, согласно экспериментальным данным, могут считаться адекватной моделью системных проявлений САС [91, 98, 149]. Однако, в настоящее время относительно мало работ посвящено анализу состояния САС у пациентов с ИМ с использованием вышеописанной методики, и, исходя из проанализированной литературы, недостаточно данных об ассоциации β -АРМ с клиническим течением постинфарктного периода. В связи с этим, одними из задач нашего исследования стали оценка взаимосвязи уровня бета-адренореактивности мембран эритроцитов с особенностями клинического течения острого ИМ и оценка прогностической значимости показателя β -АРМ в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ.

Согласно рекомендациям разработчиков метода, границы физиологической нормы показателя β -АРМ определены в пределах от 2 до 20 усл.ед. [91]. Данным параметром придерживались в своих исследованиях и авторы последующих работ, в которых применялась данная методика [13, 14, 52, 65, 100, 105]. В нашем исследовании мы также ориентировались на данный диапазон. Таким образом, в ходе настоящей научно-исследовательской работы деление пациентов на группы в остром периоде ИМ осуществлялось следующим образом: первая группа - с нормальным уровнем β -АРМ (от 2 до 20 усл.ед.), вторая группа - с повышенным β -АРМ (>20 усл.ед).

Нами был проведен поиск ассоциации показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов с полиморфизмами гена бета-1-адренорецепторов *ADRB1*:

Ser49Gly и Arg389Gly. В проанализированной литературе неоднократно демонстрировалась связь гена *ADRB1* с сердечно-сосудистой патологией, в частности с ИБС и ХСН, а также, что немаловажно, для полиморфного варианта Arg389Gly выявлялась ассоциация с высоким риском неблагоприятных исходов при различной сердечно-сосудистой патологии [6, 43, 93, 201, 241]. При этом, в доступной литературе отсутствуют исследования по изучению ассоциации полиморфных вариантов гена *ADRB1* с бета-адренореактивностью мембран эритроцитов у пациентов с ИМ. Вместе с тем, у пациентов с фибрилляцией предсердий и ХСН также была установлена ассоциация носительства гомозиготного генотипа Ser49Ser с высокими показателями бета-адренореактивности мембран эритроцитов, при этом ассоциации β -АРМ с носительством гомо- и гетерозиготного генотипа полиморфизма Arg389Gly выявлено не было [5].

В результате выполненного исследования установлена ассоциация полиморфизма Arg389Gly с уровнем бета-адренореактивности мембран эритроцитов. Так, среди пациентов с нормальным уровнем адренореактивности преобладали носители гетерозиготного генотипа 1165CG (ОШ=4,29; 95% ДИ 1,06-19,01; $p=0,045$), а пациенты с повышенными показателями β -АРМ отличались более частым носительством генотипа 1165CC ($p=0,043$). Учитывая, что аллельные вариации генов бета-адренорецепторов во многом определяют характер рецепторного ответа, в частности, в условиях гиперактивации САС [91, 148], полученные ассоциации свидетельствуют о наличии взаимосвязи между уровнем β -АРМ и состоянием рецепторного аппарата САС сердца. Таким образом, выявленные ассоциации могут свидетельствовать о возможной генетической предрасположенности к гиперактивации САС, а также указывают на необходимость дальнейшего изучения полиморфизмов и уровня экспрессии гена бета-1-адренорецепторов у пациентов с высокими индивидуальными уровнями β -АРМ.

Анализ клиничко-anamнестических данных пациентов, перенесших ИМ, позволил установить значимые отличия между пациентами с разными уровнями

показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов при остром ИМ. Так, для пациентов с повышенным уровнем β -АРМ было характерно более частое наличие в анамнезе АГ, в сравнении с пациентами с нормальным уровнем данного показателя (90,2% и 63,6%, $p=0,044$). Данный факт согласуется с рядом работ, доказывающих вклад гиперактивации САС в формирование гипертонии. Так, авторы изучаемого экспресс-метода установили, что высокие индивидуальные величины показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов определяют гиперadrenergический вариант гипертонической болезни, отражая повышенную активность САС [91, 92]. Другие работы также подтверждали взаимосвязь бета-адренореактивности с тяжестью и длительностью АГ [15, 77, 215]. Таким образом, результаты нашего исследования не опровергают наличие связи бета-адренореактивности мембран эритроцитов с АГ в когорте больных с ИМ.

Учитывая, что по данным литературы гиперсимпатикотония вносит весомый вклад в патогенез ИМ, утяжеляя его течение, немалый интерес вызывает анализ выявления ассоциации показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов с объемом поражения сердечной мышцы. В исследовании Турищевой А.П. [100] было обнаружено, что у больных с повышенными значениями показателя β -АРМ достоверно чаще регистрируются крупноочаговые поражения миокарда. Стоит отметить, что указанное исследование проводилось на пациентах молодого возраста, тогда как существует необходимость подтверждения данной ассоциации на пациентах старших возрастных групп, составляющих большую долю от всех лиц с острыми коронарными катастрофами. В связи с этим в рамках нашего исследования, где медиана возраста больных составила 60,0 (48,8;70,5) лет, была проведена оценка взаимосвязи величины β -АРМ с уровнем биомаркеров некроза миокарда и размером зоны нарушения локальной сократимости по данным ЭХО-КГ. В результате проведенного анализа было выявлено, что пациенты с повышенным уровнем β -АРМ отличаются большим объемом поражения сердечной мышцы. Это проявлялось в кратном повышении концентрации биомаркеров некроза в крови, а также в визуализации

большого размера зоны гипо-акинеза при эхокардиографическом исследовании. Такие показатели, как КФК и КФК-МВ были значительно выше у пациентов с высокими значениями β -АРМ, в сравнении с больными, у которых показатели β -АРМ не превышали норму ($U=157,0$; $p=0,009$). Аналогичная картина наблюдалась в отношении высокочувствительного тропонина I, уровень которого у пациентов в группе с повышенными показателями β -АРМ более чем в 20 раз превышал нормальные значения (24,1 (9,9;68,0) нг/мл - в группе с повышенным значением β -АРМ и 1,3 (0,2;1,8) нг/мл - в группе с нормальным значением β -АРМ; $p=0,001$). Кроме того, в группе пациентов с повышенным уровнем показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов значительно чаще регистрировались несколько зон нарушения локальной сократимости по данным эхокардиографии (согласно 16-сегментной модели ЛЖ [79]), в отличие от группы с нормальными показателями адренореактивности (94,1% и 63,6% соответственно, $p=0,015$). Таким образом, несмотря на то, что по степени выраженности коронарного атеросклероза исследуемые группы были сопоставимы, для пациентов с повышенными значениями показателя β -АРМ был характерен больший объем поражения сердечной мышцы.

Вместе с тем, согласно данным литературы, объем поражения сердечной мышцы левого желудочка оказывает значимое влияние на прогноз заболевания и в значительной мере определяет риск развития осложнений [240]. Учитывая, что в нашем исследовании для пациентов с повышенными показателями бета-адренореактивности мембран эритроцитов был характерен больший объем поражения сердечной мышцы при ИМ, был проведен анализ частоты выявления ОЛЖН в группах пациентов с нормальными и повышенными значениями β -АРМ. Данный анализ показал, что развитие ОЛЖН регистрировалось только в группе больных с повышенным уровнем адренореактивности (33,3%), тогда как у пациентов с нормальными значениями показателя β -АРМ данное осложнение ИМ не регистрировалось ($p=0,026$). В проанализированной литературе подобного рода взаимосвязей найдено не было, что, очевидно, связано с малым объемом данных в

отношении изучения состояния бета-адренореактивности у пациентов с ИМ в целом.

С целью оценки прогностической значимости показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а именно прогрессирования ИБС и ХСН, в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ, в постинфарктном периоде были сформированы 2 группы пациентов – с благоприятным (первая группа) и неблагоприятным течением (вторая группа). Неблагоприятный характер течения постинфарктного периода оценивался по развитию комбинированной конечной точки, которую составили такие сердечно-сосудистые события, как смерть от ССЗ, нефатальный повторный ИМ, госпитализация по поводу обострения ИБС с реваскуляризацией миокарда, утяжеление ФК стенокардии, клинически значимые нарушения ритма сердца, прогрессирование/госпитализация по поводу прогрессирования ХСН. В результате межгруппового сравнительного анализа было выявлено, что группу пациентов с неблагоприятным течением постинфарктного периода составили лица преимущественно пожилого и старческого возраста (старше 65 лет). Пациенты данной группы чаще имели в анамнезе ИБС в сочетании с АГ, диагностированные до развития индексного ИМ ($p=0,002$). Кроме того, группа больных с неблагоприятным течением постинфарктного периода также отличалась более частым наличием ожирения (40,7%, $p=0,026$).

Через 6 месяцев после острого ИМ пациенты группы неблагоприятного течения постинфарктного периода характеризовались более тяжелым течением ХСН, что нашло свое отражение в снижении дистанции теста шестиминутной ходьбы (ТШХ). Так, пройденная дистанция при выполнении ТШХ в группе больных с наличием комбинированной конечной точки составляла 380 (323;473) метров, что значительно уступало аналогичному показателю в группе пациентов с благоприятным течением постинфарктного периода, у которых результат ТШХ составлял 470 (380;500) метров ($p=0,048$). Такое снижение толерантности к физической нагрузке в совокупности с клиническими характеристиками

наблюдалось у пациентов и по истечении 12-месячного периода наблюдения. Так, через 12 месяцев после перенесенного индексного ИМ в группе пациентов с неблагоприятным течением постинфарктного периода пройденная дистанция ТШХ составляла уже 315 (173;478) метров, что значительно уступало данному показателю в группе больных с благоприятным течением постинфарктного периода - 500 (408;520) метров ($p < 0,001$). Кроме этого, количество баллов по шкале ШОКС через год после перенесенного острого ИМ среди пациентов с неблагоприятным течением постинфарктного периода в 6 раз превышало значение аналогичного показателя в первой группе ($p = 0,004$). Полученные данные указывают на тяжесть состояния постинфарктных больных и высокую вероятность неблагоприятного прогноза в отношении данной категории пациентов, требующей своевременной, максимально персонифицированной лечебно-диагностической стратегии.

Вышесказанное подтверждает необходимость поиска ранних информативных предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ. В связи с этим, учитывая описанные ранее ассоциации, в качестве одного из потенциальных маркеров неблагоприятного течения постинфарктного периода был рассмотрен показатель бета-адренореактивности мембран эритроцитов. Стоит отметить немногочисленность литературных данных в отношении ассоциации показателя β -АРМ с неблагоприятным течением постинфарктного периода. Тем не менее, в одном из исследований было установлено, что пациенты из группы высокого риска кардиальных осложнений отличаются наиболее высокими значениями показателя β -АРМ [13]. Так, в данном исследовании авторы пришли к выводу, что экспресс-метод определения бета-адренореактивности мембран эритроцитов может быть использован как один из критериев риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у кардиологических больных. В то же время, есть другое исследование Аймагамбетовой А.О. и соавт., опровергающее указанное выше предположение, в котором величины β -АРМ менее 20 усл.ед. являлись прогностически неблагоприятным критерием риска развития сердечно-

сосудистых осложнений в постинфарктном периоде [2]. Учитывая такую противоречивость литературных данных, нами была проведена оценка прогностической значимости показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ.

При анализе динамики показателя β -АРМ в исследуемых группах было обнаружено, что исходно значения данного показателя в группе пациентов с благоприятным течением постинфарктного периода были ниже (31,8 (18,3;38,9) усл.ед.), чем у пациентов с наличием комбинированной конечной точки (37,2 (29,0;48,3) усл.ед) ($p=0,044$). Через 6 месяцев после перенесенного ИМ значения показателя β -АРМ в группе неблагоприятного течения постинфарктного периода сохранялись значительно более высокими (59,8 (50,1;78,4) усл.ед.), в отличие от аналогичных показателей в сравниваемой группе (43,1 (29,5;55,6) усл.ед.) ($p=0,001$). При этом, через 12 месяцев после ИМ у пациентов с развитием комбинированной конечной точки наблюдались по-прежнему более высокие значения β -АРМ, чем у пациентов с благоприятным течением постинфарктного периода.

На основании полученных различий в показателях бета-адренореактивности мембран эритроцитов проведен ROC-анализ взаимосвязи величины β -АРМ при остром ИМ с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ. По результатам проведенного анализа площадь под кривой (AUC) составила 0,69 при $p=0,015$ (95% ДИ 0,55-0,82). В ходе анализа была установлена «точка отсечения» показателя β -АРМ $\geq 35,4$ усл.ед., которая позволяет предсказывать развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ с чувствительностью 70,4% и специфичностью 66,7%. Таким образом, в исследуемой когорте пациентов, перенесших ИМ, более высокие значения β -АРМ в остром периоде заболевания представляют собой прогностически неблагоприятный критерий и являются фактором риска развития сердечно-сосудистых событий в течение года после ИМ.

В нашем исследовании было установлено, что среди пациентов с повышенным уровнем β -АРМ к моменту выписки из стационара преобладали больные с более тяжелым течением ХСН. Так, в их диагнозе при выписке чаще фигурировала ХСН IIА и IIБ стадий (37,3%). При этом, ХСН до индексного ИМ наблюдалась с примерно одинаковой частотой в исследуемых группах (36,4% и 52,9% соответственно, $p > 0,05$). Важно отметить, что у больных с нормальным уровнем показателя бета-адренореактивности низкая ФВ ЛЖ (<40%) не регистрировалась, в то время как среди пациентов с повышенным уровнем β -АРМ у 5 больных наблюдалось выраженное нарушение систолической функции левого желудочка. Данный результат указывает на то, что бета-адренореактивность мембран эритроцитов ассоциирована не только с выраженностью клинических симптомов ХСН, но и с характером ее фенотипических проявлений. В литературе неоднократно указывалось на вклад САС, а именно гиперсимпатикотонии, в развитие и прогрессирование ХСН [71, 119, 134, 250]. При этом, по имеющимся на сегодняшний день данным, количества работ по изучению функционального состояния САС у пациентов с ХСН с использованием экспресс-метода определения бета-адренореактивности крайне мало, а данные по взаимосвязи состояния адренореактивности с ХСН у постинфарктных больных практически отсутствуют, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения возможностей и областей применения данной методики. Тем не менее, доступные в настоящее время результаты исследований бета-адренореактивности мембран эритроцитов у пациентов с ХСН указывают на достоверное превышение средних величин β -АРМ у пациентов с сердечной недостаточностью, по сравнению с пациентами без данной патологии, а также повышение величины данного показателя у больных с более тяжелым течением ХСН [5, 14, 20, 52, 105]. В одном из исследований имеет место указание также на тот факт, что у пациентов с повышенным уровнем β -АРМ (более 20 усл.ед.) процессы дезадаптивного постинфарктного ремоделирования левого желудочка более выражены, чем у пациентов с нормальными значениями данного показателя [100]. Таким образом, исходя из всего вышесказанного, можно предположить, что величина бета-

адренореактивности может иметь диагностическое значение для оценки тяжести ХСН после перенесенного острого ИМ.

Для подтверждения данного предположения в постинфарктном периоде были сформированы 2 группы пациентов: с наличием и отсутствием прогрессирования ХСН в течение года после перенесенного острого ИМ. В результате проведенного анализа было установлено, что пациенты с прогрессированием ХСН в постинфарктном периоде отличались более высокими уровнями β -АРМ через 6 месяцев после индексного ИМ (58,8 (50,9;78,0) усл.ед.), в сравнении с пациентами без прогрессирования ХСН (46,8 (38,0;66,3) усл.ед.) ($p=0,025$). При этом показатели β -АРМ в первые 6 часов от начала развития индексного ИМ в обеих группах были сопоставимы. Прогрессирование ХСН в исследуемой когорте регистрировалось преимущественно через 6-12 месяцев после перенесенной коронарной катастрофы. Указанная особенность подтверждается литературными данными, согласно которым прогрессирование ХСН в ранние сроки после острого коронарного синдрома иногда не наблюдается, даже при наличии нарушения систолической функции левого желудочка [1, 11, 48]. Вместе с тем имеются работы, в которых прогрессирование ХСН наблюдалось уже на ранних сроках постинфарктного периода [49, 59].

С целью определения порогового значения показателя β -АРМ в стратификации риска прогрессирования ХСН в течение года после перенесенного ИМ был проведен ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC), составившей 0,71 при $p=0,025$ (95% ДИ 0,55-0,87). В результате проведенного анализа было выявлено, что уровень β -АРМ $\geq 49,53$ усл.ед., определяемый через 6 месяцев после ИМ, можно рассматривать в качестве порогового значения для стратификации риска прогрессирования ХСН у пациентов с перенесенным ИМ с чувствительностью - 72,3%, специфичностью – 62,2%.

Данные, полученные в результате проведенного исследования, использовались с целью разработки способа прогнозирования прогрессирования ХСН в течение года после перенесенного ИМ. Построение прогностической модели проводилось с использованием метода обратной пошаговой регрессии. В

результате анализа были выявлены переменные, которые вносили достоверные различия в дифференциацию групп с наличием и отсутствием прогрессирования ХСН в течение года после перенесенного ИМ. Получена прогностическая математическая модель и построена ROC-кривая, площадь под кривой (AUC) при этом составила 0,865, что характеризует качество модели как очень хорошее. Выявлен оптимальный порог отсечения, равный 0,2, при котором достигаются достаточно высокие цифры чувствительности (76,9%) и специфичности (75,7%). В результате, вероятность прогрессирования ХСН в течение года после перенесенного ИМ может быть рассчитана по следующей формуле:

$$\text{Вероятность прогрессирования ХСН} = 1 / (1 + \text{EXP}(-z)),$$

где $z = -3,499 + 2,054 * \text{Возраст на момент индексного ИМ старше 65 лет (1 - да, 0 - нет)} + 2,180 * \text{Величина показателя } \beta\text{-АРМ через 6 месяцев после индексного ИМ } \geq 49,53 \text{ усл.ед. (1 - да, 0 - нет)} + 2,496 * \text{Отсутствие достижения целевого АД у больных с АГ, ассоциированной с ожирением, через 6 месяцев после перенесенного ИМ (1 - да, 0 - нет)}$

Полученная в исследовании модель определяет совокупность факторов, влияющих на клиническое течение ХСН в постинфарктном периоде и оказывающих значимое влияние на дифференциацию пациентов с наличием и отсутствием прогрессирования ХСН в течение года после ИМ. Так, наличие у пациента показателя β -АРМ через 6 месяцев после перенесенного ИМ более либо равного 49,53 усл.ед., возраст на момент развития ИМ старше 65 лет, а также отсутствие достижения целевого АД у больных с АГ, ассоциированной с ожирением, через 6 месяцев после перенесенного ИМ связано с прогрессированием ХСН в период от 6 до 12 месяцев после перенесенного ИМ.

Таким образом, было установлено, что повышенные значения показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов обладают высокой прогностической значимостью и могут быть использованы как дополнительный маркер риска развития осложнений, в частности прогрессирования ХСН, у пациентов, перенесших ИМ. При этом причины, приводящие к индивидуальным

различиям в уровнях показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов, помимо прочих факторов, кроются, в том числе, в генетической составляющей САС.

На сегодняшний день ни одна из современных шкал оценки риска, внедренных в практическое здравоохранение, не учитывает генетические полиморфизмы в качестве значимых предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ИМ. Вместе с тем, существующие шкалы стратификации сердечно-сосудистого риска, которые основаны на анализе традиционных факторов, таких как возраст, курение, наличие СД, ожирения и т.д., имеют ряд существенных ограничений в оценке отдаленного прогноза заболевания, а также не всегда являются эффективными и информативными [34, 36, 38]. Это диктует необходимость расширения показателей в риск-стратификации у пациентов с ИМ. Учитывая, что генетические особенности пациентов, перенесших острый ИМ, во многом определяют характер прогрессирования заболевания и развитие осложнений, в рамках задач текущего исследования были определены предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ с учетом генетических факторов (полиморфизмов I/D гена *ACE*, T1565C гена *ITGB3*, Q192R гена *PON1* и Leu28Pro гена *APOE*). Каждый из анализируемых генов в ранее проведенных исследованиях неоднократно показывал значимую ассоциацию с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, по данным литературы, полиморфизм I/D гена *ACE* считается фактором риска развития ИБС и ИМ [114, 132, 213, 237, 248, 251]. Кроме того, для полиморфизма I/D гена *ACE* в исследованиях была установлена ассоциация с течением годового постинфарктного периода [36, 88]. В ряде других исследований аллель D гена *ACE* был ассоциирован с развитием первичного и повторного ИМ, а также жизнеугрожающих осложнений после перенесенного ИМ и более тяжелым течением ХСН [53, 89, 169, 225, 247]. В исследовании М. Нара и соавт. было обнаружено, что носители аллеля D гена *ACE* отличаются более низкими показателями 5-летней выживаемости после перенесенного ИМ [166]. В

исследовании М.В. Солодун генотип II показал себя, как независимый предиктор благоприятного течения постинфарктного периода [88]. Несмотря на это, имеются работы, показывающие противоположные результаты, которые указывают на патологический вклад аллеля I в развитие сердечно-сосудистой патологии [62, 126]. В нашем исследовании было выявлено, что в группе неблагоприятного течения постинфарктного периода чаще, чем в группе с отсутствием сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного острого ИМ, встречались носители аллеля D гена *ACE* (85,1% и 57,6% соответственно, ОШ 4,24 [1,194-15,034], $p=0,025$). Таким образом, была установлена ассоциация аллеля D полиморфизма I/D гена *ACE* с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ.

В отношении следующего выбранного нами для анализа гена *ITGB3* и его полиморфного варианта T1565C в литературе также описывается ассоциация с развитием ИМ [110, 152, 160, 197]. В то же время, существуют противоречивые данные, указывающие на отсутствие значимых различий в частоте развития ишемических событий у носителей разных аллелей гена *ITGB3* [184, 209, 223]. Противоречия в результатах исследований, обуславливают актуальность изучения полиморфных вариантов данного гена у пациентов, перенесших ИМ. Тем не менее, в нашем исследовании для полиморфизма T1565C гена *ITGB3* ассоциации с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде обнаружено не было.

Аналогичной была картина и в отношении другого исследуемого нами полиморфизма – Q192R гена *PON1*, являющегося, по данным литературы, маркером окислительного стресса и фактором риска развития атеросклероза [185, 218]. Тот факт, что полиморфизм Q192R гена *PON1* не был ассоциирован с неблагоприятным течением постинфарктного периода, согласуется с данными литературы, в которых ассоциация полиморфного варианта Q192R гена *PON1* с риском развития коронарных событий обнаружена не была [195, 230].

При анализе полиморфного варианта Leu28Pro гена *APOE* в исследуемой когорте было выявлено стопроцентное носительство доминантного генотипа LL,

что не исключает возможного развития неблагоприятного исхода у носителей двух других генотипов с минорным аллелем, что требует дальнейшего изучения, в особенности с учетом того, что по данным исследований полиморфизм гена *APOE* связан с высоким риском развития ССЗ, в частности ИМ [117, 147, 173, 188].

Таким образом, из всех исследуемых нами полиморфизмов генов, полиморфизм I/D гена *ACE* был ассоциирован с неблагоприятным клиническим течением ИБС в течение года после перенесенного ИМ. Кроме этого, данный полиморфизм явился одним из основных предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде и вошел в состав математической модели прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного острого ИМ. Построение прогностической математической модели было выполнено методом обратной пошаговой регрессии. В результате анализа были определены переменные, которые вносили достоверные различия в дифференциацию групп с благоприятным и неблагоприятным течением постинфарктного периода. В итоге, получена прогностическая математическая модель и построена ROC-кривая с определением площади под кривой (AUC), равной 0,830, что характеризует качество модели как очень хорошее. Выявлен оптимальный порог отсечения, равный 0,5, при котором достигаются максимально высокие цифры чувствительности и специфичности. Таким образом, вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ можно рассчитать по следующей формуле:

$$\text{Вероятность неблагоприятного течения постинфарктного периода} = 1 / (1 + \text{EXP}(-z)),$$

где $z = -3,195 + 1,431 * \text{Возраст на момент индексного ИМ старше 65 лет (1 - да, 0 - нет)} + 1,659 * \text{Наличие в генотипе доминантного аллеля D полиморфизма I/D гена ACE (да/нет)} + 1,805 * \text{Многососудистое поражение КА с вовлечением ПНА по результатам КАГ на момент индексного ИМ}$

(да/нет) + 1,486* Наличие ИБС в сочетании с АГ, диагностированных до развития ИМ (да/нет)

Полученная в исследовании модель определяет совокупность факторов, которые оказывают значимое влияние на течение постинфарктного периода. Так, возраст на момент развития ИМ старше 65 лет, наличие у пациента в генотипе аллеля D полиморфизма I/D гена ACE, многососудистое поражение КА с вовлечением ПНА по результатам КАГ на момент индексного ИМ, а также наличие ИБС в сочетании с АГ, диагностированных до развития ИМ, приводят к возникновению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после острого ИМ.

Учитывая необходимость клинической апробации разработанного способа прогнозирования, представленная модель подверглась процедуре валидации на независимой выборке пациентов, сопоставимой с основной исследуемой группой по ключевым клинико-анамнестическим параметрам. В контрольную группу вошли 120 пациентов, перенесших ИМ. В результате анализа было установлено, что применение предложенной в исследовании формулы в контрольной группе позволяет использовать значение $p \geq 0,5$ для классифицирования пациентов в группу неблагоприятного течения постинфарктного периода, а значение $p < 0,5$ – в группу благоприятного течения постинфарктного периода в течение года после перенесенного ИМ с чувствительностью 88,1% и специфичностью 51,3%.

Таким образом, проведенная в настоящем исследовании проверка качества модели доказала универсальность полученной формулы, ее прогностическую точность и высокий потенциал широкого внедрения в клиническую практику.

ВЫВОДЫ

1. Превышение в остром периоде ИМ установленной нормы показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов (более 20 усл.ед.) ассоциируется с развитием острой левожелудочковой недостаточности, а также большим объемом поражения сердечной мышцы по данным эхокардиографии и более высокими концентрациями биомаркеров некроза миокарда в крови (КФК, КФК-МВ и высокочувствительного тропонина I), по сравнению с пациентами с нормальным уровнем β -АРМ.
2. Генотип 1165СС полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* ассоциирован с повышенным значением показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов в остром периоде ИМ, тогда как носительство аллеля 1165G данного полиморфизма характерно для больных с нормальными значениями β -АРМ.
3. Значение показателя β -АРМ \geq 35,4 усл.ед., измеренное в остром периоде ИМ, является пороговым в прогнозировании неблагоприятного течения постинфарктного периода и с чувствительностью 70,4% и специфичностью 66,7% предсказывает развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ.
4. Фактором прогрессирования ХСН в течение года после ИМ, наряду с возрастом на момент развития инфаркта старше 65 лет и отсутствием достижения целевого АД у больных с АГ, ассоциированной с ожирением, через 6 месяцев после перенесенного ИМ, является уровень β -АРМ \geq 49,53 усл.ед., определяемый через 6 месяцев после ИМ.
5. Предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ, наряду с возрастом на момент развития инфаркта старше 65 лет, многососудистым поражением коронарных артерий с вовлечением передней нисходящей артерии и наличием в анамнезе ИБС в сочетании с АГ, является носительство аллеля D полиморфизма I/D гена *ACE*.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ пациентам рекомендовано определение бета-адренореактивности мембран эритроцитов в остром периоде инфаркта, и при выявлении значения показателя β -АРМ равного или более 35,4 усл.ед. считать высоким риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 12 месяцев.
2. Для оценки прогрессирования ХСН после перенесенного ИМ пациентам рекомендовано определение бета-адренореактивности мембран эритроцитов через 6 месяцев после инфаркта, и при выявлении значения показателя β -АРМ равного или более 49,53 усл.ед. в сочетании с другими факторами риска, такими как возраст на момент развития инфаркта и отсутствие достижения целевого АД у больных с АГ, считать высоким риск прогрессирования ХСН в ближайшие 6 месяцев.
3. Для оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ пациентам рекомендовано проводить генетическое тестирование на определение полиморфизма I/D гена *ACE*, и при выявлении носительства аллеля D данного полиморфизма в сочетании с другими факторами риска, такими как возраст на момент развития инфаркта, степень выраженности и особенности поражения коронарного русла, а также наличие в анамнезе ИБС в сочетании с АГ, считать высоким риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 12 месяцев.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

«РОИМ»	- «Регистр острого инфаркта миокарда»
95%ДИ	- 95% доверительный интервал
<i>ACE</i>	- ген ангиотензинпревращающего фермента
<i>ADRB1</i>	- ген бета-1-адренорецепторов
<i>APOE</i>	- ген аполипопротеина E
β -АРМ	- показатель бета-адренореактивности мембран эритроцитов
<i>ITGB3</i>	- ген интегрина бета-3
<i>PON1</i>	- ген параоксоназы 1
АГ	- артериальная гипертония
АД	- артериальное давление
АМК	- антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АПФ	- ангиотензинпревращающий фермент
БАБ	- бета-адреноблокаторы
БРА	- блокаторы рецепторов ангиотензина II
БСК	- болезни системы кровообращения
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ВТК	- ветвь тупого края
ДА	- диагональная артерия
ЖЭС	- желудочковая экстрасистолия
иАПФ	- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМ	- инфаркт миокарда
ИММ	- индекс массы миокарда
КА	- коронарная артерия
КАГ	- коронарная ангиография
КДО	- конечно-диастолический объем

КСО	-	конечно-систолический объем
КФК	-	креатинфосфокиназа
КШ	-	коронарное шунтирование
ЛЖ	-	левый желудочек
ЛКА	-	левая коронарная артерия
ЛПНП	-	липопротеины низкой плотности
МВ-КФК	-	МВ-изоформа креатинфосфокиназы
НЛС	-	нарушение локальной сократимости
НРС	-	нарушения ритма сердца
ОА	-	огибающая артерия
ОЛЖН	-	острая левожелудочковая недостаточность
ОКС	-	острый коронарный синдром
ОШ	-	отношение шансов
ПНА	-	передняя нисходящая артерия
ПКА	-	правая коронарная артерия
РААС	-	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	-	систолическое артериальное давление
САС	-	симпато-адреналовая система
СД 2 типа	-	сахарный диабет 2 типа
ССЗ	-	сердечно-сосудистые заболевания
ТШХ	-	тест 6-минутной ходьбы
ФВ	-	фракция выброса
ФК	-	функциональный класс
ХСН	-	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	-	чрескожное коронарное вмешательство
ШОКС	-	шкала оценки клинического состояния
ЭКГ	-	электрокардиограмма
ЭхоКГ	-	эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агмадова, З.М. Особенности прогрессирования ремоделирования миокарда у больных с различными формами нестабильной стенокардии / З.М. Агмадова, А.Н. Каллаева // Кардиология. – 2014. - № 7. – С. 9-16.
2. Аймагамбетова, А.О. Стратификация риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / А.О. Аймагамбетова, Л.К. Каражанова, А. Котляр, М.О. Токбулатова // Наука и Здравоохранение. – 2016. - № 5. – С. 131-141.
3. Александренко, В.А. Прогностическая роль полиморфизмов I/D гена ACE и T1565C гена ITGB3 в развитии осложнений острого инфаркта миокарда / В.А. Александренко, Э.Ф. Муслимова, Е.А. Кужелева и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2017. – Т. 32, № 1. – С. 36-39.
4. Афанасьев, С.А. Ассоциация полиморфизмов I/D и T-786C генов ACE и NOS3 с особенностями течения ишемической болезни сердца на фоне сахарного диабета 2-го типа / С.А. Афанасьев, Э.Ф. Муслимова, Т.Ю. Реброва и др. // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 9. – С. 5-10.
5. Афанасьев, С.А. Ассоциация полиморфных вариантов гена ADRB1 с сократительной дисфункцией миокарда и адренореактивностью эритроцитов у пациентов с нарушениями ритма / С.А. Афанасьев, Т.Ю. Реброва, Э.Ф. Муслимова, Е.В. Борисова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 7. – С. 47-52.
6. Барбараш, О.Л. Генетические детерминанты артериальной гипертензии в двух национальных когортах Горной Шории / О.Л. Барбараш, М.И. Воевода, Г.В. Артамонова и др. // Терапевтический архив. – 2017. - № 9. – С. 68-77.
7. Беленков, Ю.Н. Сердечная недостаточность / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ю.М. Лопатин, М.Ю. Ситникова // Национальное руководство «Кардиология» / Под ред. акад. РАН Е.В. Шляхто. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 628-654.

8. Богатырева, К.Б. Ассоциация полиморфизма T1565C гена ITGB3 с развитием атеросклероза и ин-стент рестеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца / К.Б. Богатырева, М.М. Азова, А.В. Агаджанян и др. // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2018. – Т. 4, № 4. – С. 3-9.
9. Боева, О.И. Клинико-генетическая модель двухлетнего прогноза у больных, перенесших эпизод обострения ишемической болезни сердца / О.И. Боева // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, № 2. – С. 68-70.
10. Бойцов, С.А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова и др. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т.23, № 6. – С. 7-122.
11. Борель, К.Н. Прогнозирование сердечно-сосудистых событий у пациентов трудоспособного возраста, перенесших инфаркт миокарда (по данным проспективного 5-летнего клинико-эпидемиологического исследования): дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Борель Ксения Ншановна. – Томск, 2014. – 149 с.
12. Борисова, Е.В. Оценка симпатической иннервации сердца и бета-адренореактивности у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий до и после катетерного лечения аритмии / Е.В. Борисова, И.В. Кистенева, Р.Е. Баталов, С.В. Попов, Ю.В. Саушкина // Вестник аритмологии. – 2018. - № 91. – С. 40-43.
13. Булашова, О.В. Адренореактивность как прогностический критерий периоперационных кардиальных осложнений при внесердечных операциях / О.В. Булашова, М.И. Малкова // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 2. – С. 177-181.
14. Булашова, О.В. Адренореактивность у больных с хронической сердечной недостаточностью / О.В. Булашова, В.Н. Ослопов, Е.В. Хазова, Ю.А. Кирилова // Практическая медицина. - 2011. – Т. 52, № 4. - С. 72-74.

15. Бунова, С.С. Гипертоническая болезнь: нарушение психонейрогуморальных взаимоотношений и способы их коррекции: дис. ... д-ра биол. наук: 14.00.05 / Бунова Светлана Сергеевна. – Омск, 2009. – 350 с.
16. Бухонкина, Ю.М. Оптимизация диагностики и лечения беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на всех этапах гестации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.05 / Бухонкина Юлия Михайловна. - М., 2010. - 30 с.
17. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства / А.М., Вейн. – М.: Медицина. 1998. – 643 с.
18. Войтович, А.Н. Нарушения липидного обмена, активность параоксоназы 1 и полиморфизм L55M и Q192R в гене параоксоназы 1 у больных ишемической болезнью сердца / А.Н. Войтович, М.А. Богданова, Б.И. Смирнов и др. // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 6. – С. 569-575.
19. Гаврюшина С.В. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика / С.В. Гаврюшина, Ф.Т. Агеев // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S4. – С. 55-64.
20. Газизянова, В.М. Кардиопульмональный синдром и адренореактивность организма / В.М. Газизянова, О.В. Булашова, А.А. Насыбуллина и др. // Казанский медицинский журнал. - 2016. – Т. 97, № 6. - С. 864-869.
21. Гарганеева А.А. Инфаркт миокарда на рубеже двух столетий: демографические и социальные тенденции / А.А. Гарганеева, С.А. Округин, К.Н. Борель, Е.А. Кужелева, Е.А. Паршин // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 6. – С. 463-467.
22. Гарганеева А.А. Популяционное исследование отдаленных исходов острого инфаркта миокарда в Томске / А.А. Гарганеева, Е.А. Кужелева, В.А. Александренко // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 151, № 11. – С. 27-30.

23. Гарганеева, А.А. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность – бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы) / А.А. Гарганеева, В.А. Бауэр, К.Н. Борель // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 29, № 3. – С. 8-12.
24. Глущенко, В.А. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения / В.А. Глущенко, Е.К. Иркиенко // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 56-63.
25. Гончарова, И.А. Генетическая предрасположенность к инфаркту миокарда в разных возрастных группах / И.А. Гончарова, М.С. Назаренко, Н.П. Бабушкина и др. // Молекулярная биология. – 2020. – Т. 54, № 2. – С. 224-232.
26. Довгалевский, П.Я. Особенности течения острого инфаркта миокарда в зависимости от вегетативной регуляции сердечного ритма / П.Я. Довгалевский, Н.В. Фурман, О.К. Рыбак // Скорая медицинская помощь. – 2001. - № 4.- С. 47-49.
27. Драпкина, О.М. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006-2016 гг. / О.М. Драпкина, И.В. Самородская, М.А. Старинская, С.А. Бойцов // Профилактическая медицина. – 2018. - № 4. – С. 4-12.
28. Ефремова, Р.И. Адренореактивность как критерий оценки функционального состояния организма / Р.И. Ефремова, Г.А. Воронина // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 138-141.
29. Загидуллин, Н.Ш. Особенности фармакологического воздействия на симпатический тонус и частоту сердечных сокращений при сердечно-сосудистых заболеваниях / Н.Ш. Загидуллин, Ш.З. Загидуллина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 89-94.

30. Замахина, О.В. Предикторы эффективности бисопролола у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда / О.В. Замахина, С.С. Бунова, Е.В. Усачева и др. // Медицинский совет. – 2019. - № 5. – С. 68-73.
31. Замахина, О.В. Ремоделирование левого желудочка сердца в зависимости от вегетативного статуса у больных, перенесших инфаркт миокарда / О.В. Замахина, С.С. Бунова, Е.В. Усачева и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - № 3. – С. 118.
32. Зотова, Т.Ю. Влияние полиморфизма гена ITGB3 на частоту развития артериальной гипертензии у больных острым коронарным синдромом / Т.Ю. Зотова, Г.И. Мяндина, В.А. Фролов и др. // Клиническая медицина. – 2013. - № 8. – С. 22-24.
33. Зотова, Т.Ю. Особенности реализации острой коронарной недостаточности (ОКН) при оценке полиморфизма гена ITGB3 / Т.Ю. Зотова, А.Г. Комарова, А.К. Зотов, В.А. Фролов // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2012. - № 4. – С. 23-28.
34. Зыков, М.В. Сравнительная характеристика шкал прогнозирования госпитальной летальности у больных инфарктом миокарда / М.В. Зыков, О.Л. Барбараш, Д.С. Зыкова и др. // Российский кардиологический журнал. – 2012. - № 1. – С. 11-16.
35. Иноземцева, А.А. Возможности применения генетических полиморфизмов липидных нарушений для оценки тяжести ишемической болезни сердца / А.А. Иноземцева, О.Л. Барбараш // Медицина в Кузбассе. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 17-23.
36. Иноземцева, А.А. Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда в течение одного года наблюдения с применением генетических полиморфизмов / А.А. Иноземцева, В.В. Кашталап, Л.А. Гордеева // Креативная кардиология. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 281-289.
37. Иноземцева, А.А. Роль гена APOE в оценке клинической тяжести, госпитального и отдаленного прогнозов инфаркта миокарда с подъемом

- сегмента ST / А.А. Иноземцева, В.В. Кашталап, Л.А. Гордеева, Ю.А. Аргунова, О.Л. Барбараш // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 6-12.
38. Иноземцева, А.А. Факторы сердечно-сосудистого риска, полиморфизм генов липидного обмена и регуляции артериального давления у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / А.А. Иноземцева, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш и др. // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2015. – Т. 30, № 3. – С. 19-24.
39. Калюжин В.В. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? / В.В. Калюжин, А.Т. Тепляков, М.А. Соловцов и др. // Бюллетень сибирской медицины – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 120– 139.
40. Карпов, Ю.А. Роль β -адреноблокаторов в снижении симпатического тонуса у больных артериальной гипертонией / Ю.А. Карпов, А.Т. Шубина // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2018. - № 3. – С. 3-9.
41. Ковалева, А.Я. Связь генетических факторов риска с развитием артериальной гипертонии с учетом этнических различий / А.Я. Ковалева, Н.В. Кох, Е.Н. Воронина и др. // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 10. – С. 66-71.
42. Колесникова, Л.И. Гены ферментов антиоксидантной системы / Л.И. Колесникова, Т.А. Баирова, О.А. Первушина // Вестник РАМН. – 2013. – № 12. – С. 83-88.
43. Комиссарова, С.М. Влияние полиморфных вариантов генов, кодирующих симпатoadреналовую систему, на фенотипические проявления у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, С.С. Ниязова, Н.Н. Чакова, О.В. Красько // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 121, № 5. – С. 75-80.
44. Коробова, А.А. Динамика когнитивных и эмоциональных нарушений при лечении начальной дисциркуляторной энцефалопатии на фоне артериальной гипертензии бета-блокаторами в зависимости от

- адренореактивности / А.А. Коробова // Неврология. - 2009. – Т. 46, № 1. - С. 107-112.
45. Краснова, О.А. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов ACE (I/D), AGT (M235T) и бета2-адренорецепторов (Q27E и G16R) с клиническим фенотипом больных систолической ХСН / О.А. Краснова, М.Ю. Ситникова, С.Г. Иванов и др. // Сердечная недостаточность. – 2012. – Т. 13, № 4. – С. 200-204.
46. Красюкова, В.А. Клинико-патогенетические особенности сочетания артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа и фармакологическая коррекция эндотелиальной дисфункции: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Красюкова Виктория Александровна. – Воронеж, 2010. - 22 с.
47. Кужелева Е.А. Низкая приверженность лечению после перенесенного инфаркта миокарда: причины и способы коррекции с учетом психоэмоционального состояния пациентов / Е.А. Кужелева, К.Н. Борель, А.А. Гарганеева // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 291-295.
48. Кужелева, Е.А. Фармакоэпидемиология инфаркта миокарда и влияние приверженности лечению на течение постинфарктного периода у больных ишемической болезнью сердца: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Кужелева Елена Андреевна. – Томск, 2015. – 188 с.
49. Курбанов, Р.Д. Клинико-функциональные показатели больных, перенесших Q-волновой инфаркт миокарда, в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома / Р.Д. Курбанов, Н.У. Закиров, Н.Б. Сайфиддинова и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 5. – С. 488-493.
50. Лобзин, С.В. Ассоциация полиморфизма гена ACE с формированием патологии сердечно-сосудистой системы в условиях действия хронического психо-эмоционального стресса / С.В. Лобзин, И.С. Луцкий, М.С. Кишеня // Вестник Северо-Западного государственного

- медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 55-61.
51. Ложкина, Н.Г. Генетические предикторы развития острого коронарного синдрома / Н.Г. Ложкина, В.А. Козик, Е.А. Найдена и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2018. - № 5.
52. Малкова, М.И. Определение адренореактивности организма по адренорецепции клеточной мембраны при сердечно-сосудистой патологии / М.И. Малкова, О.В. Булашова, Е.В. Хазова // Практическая медицина. - 2013. – Т. 13, № 3. - С. 20-23.
53. Малыгина, Н.А. Молекулярно-генетические маркеры для прогноза течения ишемической болезни сердца у больных старших возрастных групп / Н.А. Малыгина, И.В. Костомарова, И.А. Мелентьев и др. // Российский кардиологический журнал. – 2009. - № 4. – С. 68-72.
54. Мальчикова, С.В. Бета-адреносенсибилизирующая активность сыворотки крови у больных, перенесших острый коронарный инцидент, и влияние на нее физических нагрузок / С.В. Мальчикова, Е.Н. Сизова, В.И. Циркин и др. // Российский кардиологический журнал. – 2003. – Т. 41, № 3. - С. 33-39.
55. Мареев, В.Ю. Клинические рекомендации по ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев и др. // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S6. – С. 8-164.
56. Марков В.А. Вчера, сегодня, завтра в диагностике и лечении острого инфаркта миокарда / В.А. Марков, В.В. Рябов, И.В. Максимов и др. // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2011. – Т. 26, № 2. – С. 8–13.
57. Марков, В.А. Коронарная реперфузия при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: проблемы и решения / В.А. Марков, Е.В. Вышлов, Р.С. Карпов // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 117, № 1. – С. 53-58.

58. Мартынович, Т.В. Анализ генетических факторов у больных хронической сердечной недостаточностью / Т.В. Мартынович, Н.С. Акимова, Э.А. Федотов, Ю.Г. Шварц // Международный медицинский журнал. – 2014. - № 1. – С. 21-29.
59. Мельниченко, О.В. Предикторы неблагоприятных исходов и развития хронической сердечной недостаточности в процессе постинфарктного ремоделирования левого желудочка / О.В. Мельниченко, В.В. Шкарин, А.А. Некрасов и др. // Медицинский альманах. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 192-195.
60. Минушкина, Л.О. Гипертрофия миокарда у больных гипертонической болезнью: роль генетического полиморфизма β -адренореактивных структур / Л.О. Минушкина, А.Г. Никитин, В.А. Бражник и др. // Кардиология. – 2010. - № 1. – С. 9-15.
61. Мулерова, Т.А. Генетические аспекты модифицируемых факторов риска, ассоциированных с артериальной гипертензией на примере коренного населения Горной Шории / Т.А. Мулерова, Г.В. Артамонова, М.И. Воевода и др. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 330-338.
62. Муслимова, Э.Ф. Молекулярно-генетические факторы развития осложнений после стентирования коронарных артерий у больных хронической ИБС : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.03, 14.01.05 / Муслимова Эльвира Фаритовна. – Томск, 2015. – 26 с.
63. Налобина, А.Н. Особенности вегетативной регуляции в процессе ранней реабилитации больных инфарктом миокарда / А.Н. Налобина, А.И. Кондратьев, Т.В. Ткаченко // Российский кардиологический журнал. – 2005. – Т. 52, № 2. – С. 43-46.
64. Нарыжная, Н.В. Взаимодействие симпатoadреналовой и опиоидной систем как регуляторный механизм, определяющий устойчивость сердца к повреждающему действию стресса / Н.В. Нарыжная, Л.Н. Маслов, Ю.Г.

- Ревинская // Успехи физиологических наук. – 2001. – Т. 32, № 4. – С. 37-73.
65. Нечаева, Г.И. Адренореактивность у пациентов с аритмическим синдромом, ассоциированным с дисплазией соединительной ткани, на фоне приема магния оротат / Г.И. Нечаева // Кардиология. – 2011. - № 3. - С. 54-57.
66. Новикова, И.А. Пациент после инфаркта миокарда: факторы риска новых сердечно-сосудистых катастроф / И.А. Новикова, Л.А. Некрутенко, Т.М. Лебедева и др. // Анализ риска здоровью. – 2019. - № 1. – С. 135-143. (12)
67. Обрезан, А.Г. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции / А.Г. Обрезан, Н.В. Куликов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 149, № 9. – С. 83-92.
68. Овсянникова, А.Н. Анализ полиморфизма генов системы гемостаза в развитии острой ишемии мозга у пациентов молодого и среднего возраста / А.Н. Овсянникова, В.В. Машин, Л.А. Белова и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5.
69. Округин С.А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: эпидемиологический мониторинг острых коронарных катастроф / С.А. Округин, Е.А. Кужелева, А.А. Гарганеева // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 76-83.
70. Олейников, В.Э. Оценка и прогностическое значение симпатовагального статуса пациентов в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / В.Э. Олейников, Е.В. Душина, М.В. Лукьянова и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – Т. 33, № 4. – С. 90-97.
71. Осадчий, О.Е. Роль активации симпатической нервной системы в развитии структурно-функциональных изменений миокарда при сердечной недостаточности / О.Е. Осадчий // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 1. – С. 180-188.

72. Пешева, О.В. Проблемы диагностики и эпидемиология хронической сердечной недостаточности / О.В. Пешева, М.Г. Полтавская, И.Ю. Гиверц и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. - № 4. – С. 75-83.
73. Попов, С.В. Инфаркт миокарда у пациентов молодого возраста: многолетний сравнительный анализ особенностей развития, клинического течения и стратегии ведения / С.В. Попов, А.А. Гарганеева, К.Н. Борель, Е.А. Кужелева, С.А. Округин // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016. - № 4. – С. 66-72.
74. Пузырев, В.П. Гены синтропий и сердечно-сосудистый континуум / В.П. Пузырев, О.А. Макеева, М.В. Голубенко // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 479-491.
75. Пузырев, В.П. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума / В.П. Пузырев, В.А. Степанов, О.А. Макеева // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2009. - № 3. – С. 31-38.
76. Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества кардиологов (ESC). Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 // Российский кардиологический журнал. - 2017. – Т. 141, № 1. - С. 7-81.
77. Реброва, Т.Ю. Возможность оценки эффективности симпатической денервации почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии в ранние сроки после проведения радиочастотной абляции / Т.Ю. Реброва, Т.М. Рипп, С.А. Афанасьев, В.Ф. Мордовин, Э.Ф. Муслимова // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 8. – С. 10-13.
78. Рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017 / Рабочая группа по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST Европейского общества кардиологов // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 5. – С. 103-158.

79. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // Российский кардиологический журнал. – 2012. - № 4s4. – С. 1-27.
80. Репин, А.Н. Осложнения при остром инфаркте миокарда. Изменения в структуре за десять лет наблюдения / А.Н. Репин, С.А. Округин // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. - № S2. – С. 64-65.
81. Руда, М.Я. Клинические рекомендации Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы / М.Я. Руда, О.В. Аверков, С.П. Голицын и др. // Кардиологический вестник. – 2014. – №. 4. – С. 1–58.
82. Руда, М.Я. Рекомендации общества специалистов по неотложной кардиологии: Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы (Часть 1) / М.Я. Руда, О.В. Аверков, Е. П. Панченко, И.С. Явелов // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 8. – С. 80-100.
83. Рябов, В.В. Рефрактерная постинфарктная ишемия миокарда: возможности терапии / В.В. Рябов, Э.О. Оюнаров, В.А. Марков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 121-127.
84. Самородская, И.В. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах / И.В. Самородская, О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, М.А. Старинская // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 151, № 11. – С. 22–26.
85. Сафроненко, В.А. Влияние приверженности к терапии пациентов с пятилетним анамнезом перенесенного инфаркта миокарда на прогноз течения ишемической болезни сердца / В.А. Сафроненко, А.И. Чесникова, А.В. Хрипун // Главный врач юга России. – 2014. – Т. 38, № 1. – С. 21-23.
86. Седых, Д.Ю. Результаты 5-летнего наблюдения за пациентами после инфаркта миокарда / Д.Ю. Седых, Ю.Н. Неверова, К.М. Ваккосов, О.Л. Барбараш // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. - № 3. – С. 51-58.
87. Ситникова, М.Ю. Хроническая сердечная недостаточность: эпидемиология и перспективы планирования / М.Ю. Ситникова, Е.А.

- Лясникова, М.А. Трукшина // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2012. – Т. 74, № 6. – С. 372-376.
88. Солодун, М.В. Оценка влияния генетических факторов на отдаленный прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / М.В. Солодун, С.Б. Аксентьев, А.А. Никифоров и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, № 3. – С. 31-36.
89. Солодун, М.В. Фармакотерапия при инфаркте миокарда: вклад генетических факторов / М.В. Солодун // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 131, № 3. – С. 111-116.
90. Степанов, В.А. Этногеномика и наследственные основы широко распространённых болезней / В.А. Степанов // Вестник РАМН. – 2003. - № 12. – С. 85-88.
91. Стрюк, Р.И. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система / Р.И. Стрюк, И.Г. Длусская. - М: Медицина, 2003. - 160 с.
92. Стрюк, Р.И. Функциональное состояние адренорецепторов у больных метаболическим синдромом / Р.И. Стрюк, А.М. Мкртумян, П.Л. Биндита // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 15. – С. 1007-1011.
93. Тепляков, А.Т. Влияние полиморфизма Gly389Arg гена β 1-адренорецептора на риск развития, характер течения и эффективность лечения карведилолом хронической сердечной недостаточности / А.Т. Тепляков, С.Н. Шилов, Е.Н. Березикова и др. // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82, № 12. – С. 22-28.
94. Тепляков, А.Т. Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечнососудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда / А.Т. Тепляков, Е.В. Гракова, Е.Н. Березикова и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 37–46.26.
95. Тепляков, А.Т. Фармакогенетический контроль полиморфизма I/D гена ангиотензинпревращающего фермента – доминирующего фактора риска развития хронической сердечной недостаточности и мишени для лечения

- эналаприлом // А.Т. Тепляков, С.Н. Шилов, Е.Н. Березикова и др. // Кардиология. – 2013. - № 3. – С. 9-14.
96. Терентьев, В.П. Особенности функционирования симпато-адреналовой системы у больных артериальной гипертонией с различными вариантами ремоделирования левого желудочка при его гипертрофии / В.П. Терентьев // Российский кардиологический журнал. - 2001. - № 4. - С. 39-42.
97. Терещенко, С.Н. Применение бисопролола и соталола для удержания синусового ритма у пациентов с пароксизмальной формой мерцательной аритмии и хронической сердечной недостаточностью / С.Н. Терещенко, Ю.А. Утешев, М.Н. Морозова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 45-50.
98. Тихомирова, И.А. Роль экстрацеллюлярных, мембранных и внутриклеточных факторов в процессе агрегации эритроцитов: дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.13 / Тихомирова Ирина Александровна. – Ярославль, 2006. - 298 с.
99. Тукиш, О.В. Трудности диагностики острого инфаркта миокарда у лиц пожилого и старческого возраста и их влияние на тактику ведения в остром периоде заболевания / О.В. Тукиш, А.А. Гарганеева // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 17-23.
100. Турищева, А.П. Прогностическая роль показателя адренореактивности в течении ишемической болезни сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте: дис. канд. мед. наук.: 14.00.06 / Турищева Алина Павловна. – М., 2005. – 119 с.
101. Усачева, М.А. Адаптация сердечно-сосудистой системы к постинфарктному кардиосклерозу у крыс с разной врожденной адренореактивностью миокарда / М.А. Усачева, Е.В. Попкова, Е.А. Смирнова и др. // Бюллетень экспериментальной медицины. – 2007. - № 12. – С. 624-628.

102. Фомин, И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 8. – С. 7–13.
103. Фомченко, Н.Е. Молекулярно-генетические аспекты в изучении сердечно-сосудистой патологии / Н. Е. Фомченко, Е. В. Воропаев, С. П. Саливончик // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – Т. 20, № 2. – С. 42-48.
104. Хазова, Е.В. Генетические аспекты ремоделирования миокарда у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Е.В. Хазова, О.В. Булашова, В.Н. Ослопов и др. // Практическая медицина. «Новые технологии в медицине. Кардиология». – 2012. – Т. 60, № 5. – С. 114-117.
105. Хазова, Е.В. Значение определения адренореактивности организма и полиморфизмов гена β_2 -адренорецептора в развитии ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью / Е.В. Хазова, О.В. Булашова, В.Н. Ослопов, О.А. Кравцова // Сердечная недостаточность. - 2013. – Т. 75, № 1. - С. 34-39.
106. Цепочкина, А.В. Особенности распределения аллелей и генотипов ITGB3 у пациентов с ИБС при наличии инфаркта миокарда / А.В. Цепочкина, А.В. Понасенко, М.В. Хуторная и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. - № 2. – С. 64-69.
107. Шальнова, С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечнососудистых заболеваний в различных регионах России» / С.А. Шальнова, А.О. Конради, Ю.А. Карпов и др. // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 97, № 5. – С. 6–11.
108. Шляхто, Е.В. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 81-88.
109. Яковлев, В.В. Структурно-функциональные изменения сердца у пациентов пожилого и старческого возраста с инфарктом миокарда с исходно низкой фракцией выброса в различные периоды заболевания / В.В. Яковлев, Н.А.

- Бессонова, В.А. Яковлева // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 76-80.
110. Abdullah, M.H.N. Peripheral blood gene expression profile of atherosclerotic coronary artery disease in patients of different ethnicity in Malaysia / M.H.N. Abdullah, Z. Othman, H.M. Noor et al. // *Journal of Cardiology*. – 2012. - Vol. 60. – P. 192-203.
111. Ad, N. Baroreflex Activation Therapy for Patients With Heart Failure and Low Ejection Fraction is Safe and Effective / N. Ad // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2016. – Vol. 28, № 2. – P. 329-330.
112. Agerholm-Larsen, B. Ace Gene Polymorphism in Cardiovascular Disease. Meta-Analyses of Small and Large Studies in Whites / B. Agerholm-Larsen, B.G. Nordestgaard, A. Tybjaerg-Hansen // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 2000. – Vol. 20, № 2. – P. 484-492.
113. Alharbi, K.K. Amendment of amino acid in Q192R genetic polymorphism of paraoxonase 1 is a conventional risk factor for type 2 diabetes mellitus in the Saudi population / K.K. Alharbi, F.K. Alharbi, H.K. Ghneim et al. // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2016. – Vol. 9. – P. 16605-16612.
114. Al-Jafari, A.A. ACE Gene Insertion/Deletion Polymorphism in Coronary Artery Disease in the Saudi Population / A.A. Al-Jafari, M.S. Daoud, F.S. Ataya // *Archives of Applied Science Research*. – 2016. – Vol. 8, № 3. – P. 4-10.
115. Amare, A.T. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies / A.T. Amare, K.O. Schubert, M. Klingler-Hoffmann et al. // *Citation: Translational Psychiatry*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 1-12.
116. Amini, M. Paraoxonase-1 Q192R polymorphism and its association with hs-CRP and fasting blood glucose levels and risk of coronary artery disease / M. Amini, S. Esmaeilzadeh-bahabadi, A. Avan et al. // *Diabetes&Metabolic Syndrome: Clinical Research&Reviews*. – 2019. – Vol. 13. – P. 1053-1057.

117. Anand, S.S. Genetic variants associated with myocardial infarction risk factor in over 8000 individuals from five ethnic groups: the INTERHEART Genetics Study / S.S. Anand, C. Xie, G. Pare // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. – 2009. – Vol. 2. – P. 16-25.
118. Antman, E.M. Focus Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction / E.M. Antman, M. Hand, P.W. Armstrong et al. // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 282-92.
119. Antoine, S. Pathophysiologic Mechanisms in Heart Failure: Role of the Sympathetic Nervous System / S. Antoine, G. Vaidya, H. Imam et al. // *The American Journal of the Medical Sciences*. - 2017. - Vol. 353, № 1. - P. 27-30.
120. ArulJothi, K.N. L55M and Q192R polymorphism of Paraoxonase gene and the risk of myocardial infarction in South Indian Tamil population / K.N. ArulJothi, B. S. Abirami, S. Irusappan et al. // *Meta Gene*. – 2018. – Vol. 15. – P. 55-59.
121. Ashavaid, T.F. Genes of renin angiotensin system and coronary heart disease / T.F. Ashavaid, K.K. Shalia, J.J. Dalal // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. – 2000. – Vol. 15. – P. 1-10.
122. Assimes, T.L. Chapter 8 –Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction / *Genomic and Precision Medicine (Third Edition). Primary Care*. – Academic Press, 2017. – P. 127-163.
123. Assmann, G. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study / G. Assmann, P. Cullen, H. Schulte // *Circulation*. – 2002. - Vol. 105. – P. 310-315.
124. Bai, Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis / Y. Bai, L. Wang, S. Hu, Y. Wei // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2012. - Vol. 361. – P. 297-304.
125. Bankenahally, R. Autonomic nervous system: anatomy, physiology, and relevance in anaesthesia and critical care medicine / R. Bankenahally, H. Krovvidi // *BJA Education*. – 2016. – Vol. 16, № 11. – P. 381-387.

126. Baruah, S. Insertion/Insertion Genotype of Angiotensin I-Converting-Enzyme Gene Predicts Risk of Myocardial Infarction in North East India / S. Baruah, M.S. Chaliha, P.K. Borah et al. // *Biochemical Genetics*. – 2016. – Vol. 54. – P. 134-146.
127. Baudhuin L.M. Relation of ADRB1, CYP2D6, and UGT1A1 Polymorphisms With Dose of, and Response to, Carvedilol or Metoprolol Therapy in Patients With Chronic Heart Failure / L.M. Baudhuin, W.L. Miller, L. Train et al. // *The American Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol. 106, № 3. – P. 402-408.
128. Beer, J.H. Genetics of platelet receptor single-nucleotide polymorphism: clinical implications in thrombosis / J.H. Beer, S. Pederiva // *Journal of Neural Transmission*. – 2000. – Vol. 107. – P. 266-272.
129. Beggs, A. S. Chronic heart failure: epidemiology, investigation and management / A. S. Beggs, T. A. McDonagh, R. S. Gardner // *Medicine*. - 2018. - Vol. 46, № 10. - P. 594-600.
130. Bernstein, D. Cardiovascular Receptors and Signaling in Heart Failure / D. Bernstein // *Heart Failure in the Child and Young Adult*, 2018. – P. 21-31.
131. Bhattacharyya, T. Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and functional activity with systematic oxidative stress and cardiovascular risk / T. Bhattacharyya, S.J. Nicholls, E.J. Topol et al. // *Journal of the American Medical Association*. – 2008. – Vol. 299, № 11. – P. 1265-1267.
132. Borzyszkowska J. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is associated with severity of coronary artery disease in men with severity of coronary artery disease in men with high total cholesterol levels / J. Borzyszkowska, A. Stanislawska-Sachadyn, M. Wirtwein et al. // *Journal of Applied Genetics*. – 2012. – Vol. 53. – P. 175-182.
133. Bounafaa, A. Association between Paraoxonase 1 (PON1) polymorphisms and the risk of acute coronary syndrome in a north African population / A. Bounafaa, H. Berrougui, N. Ghalim et al. // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 8. – e0133719.

134. Brahmabhatt, D.H. Heart failure: classification and pathophysiology / D. H. Brahmabhatt, M. R. Cowie // *Medicine*. - 2018. - Vol. 46, № 10. - P. 587-593.
135. Bree, F. Beta adrenoreceptors of human red blood cells, determination of their subtypes / F. Bree et al. // *Biochemical Pharmacology*. - 1984. - Vol. 24, № 33. - P. 4045-4050.
136. Bristow, M.R. β -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure / M.R. Bristow // *Circulation*. - 2000. - Vol. 10. - P. 558-569.
137. Bruck, H. The Arg389Glu beta1-adrenoreceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma-renin activity / H. Bruck, K. Lieneweber, T. Temme et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2005. - Vol. 46, № 11. - P. 2111-2115.
138. Cambien, F. Genetics of cardiovascular diseases / F. Cambien, L. Tiret // *Circulation*. - 2007. - Vol. 116. - P. 1714-1724.
139. Camos, S. Genetic-based reference values for angiotensin-converting enzyme (ACE) according to I/D polymorphism in a Spanish population sample / S. Camos, M.J. Cruz, F. Morell, E. Sole // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. - 2012. - Vol. 50, № 10. - P. 1749 - 1753.
140. Chung, S.C. Acute myocardial infarction: a comparison of short-term survival in national outcome registries in Sweden and in the UK / S.C. Chung, R. Gedeberg, O. Nicholas et al. // *Lancet*. - 2014. - Vol. 383. - P. 1305-12.
141. Colditz, G.A. A prospective study of parental history of myocardial infarction and coronary artery disease in men / G.A. Colditz, E.B. Rimm, E. Giovannucci et al. // *American Journal of Cardiology*. - 1991. - Vol. 67. - P. 933-938.
142. Covolo, L. Role of β 1- and β 2-adrenoreceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study / L. Covolo, U. Gelatti, M. Metra // *European Heart Journal*. - 2004. - Vol. 25. - P. 1534-1541.
143. D'Ascenzo, F. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients / F. D'Ascenzo, G. Biondi-Zoccai, C. Moretti et al. // *Contemporary Clinical Trials*. - 2012. - Vol. 33. - P. 507-514.

144. Dai, X. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction / X. Dai, S. Wiernek, J.P. Evans, M.S. Runge // *World Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. 1-23.
145. Dancer, A.H. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism / A.H. Dancer, M.A. Schalekamp, W.A. Bax, A.M. van den Brink et al. // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92, № 6. – P. 1387-1388.
146. De Lucia, C. Sympathetic nervous system in age-related cardiovascular dysfunction: Pathophysiology and therapeutic perspective / C. de Lucia, M. Piedepalumbo, G. Paolisso // *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. – 2019. – Vol. 108. – P. 29-33.
147. Dehghan, A. Genome-wide association study for incident myocardial infarction and coronary heart disease in prospective cohort studies: the CHARGE Consortium / A. Dehghan, J.C. Bis, C.C. White et al. // *PloS One*. – 2016. – Vol. 11, № 3. – e0144997.
148. Deng, A.Y. Genetic basis of polygenic hypertension / A.Y. Deng // *Human molecular genetics*. – 2007. – Vol. 16, № 2. – P. 195-202.
149. Devanathan, S. Plasmon-Waveguide Resonance Studies of Ligand Binding to the Human β_2 -Adrenergic Receptor/ S. Devanathan et al. // *Biochemistry*. - 2004. -Vol. 11. - P. 3280-3288.
150. Dharmarajan, K. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults / K. Dharmarajan, M.W. Rich // *Heart Failure Clinics*. – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 417-426.
151. Di Pasquale, P. Does angiotensin-converting enzyme gene polymorphism affect blood pressure? Findings after 6 years of follow-up in healthy subjects / P. Di Pasquale, S. Cannizzaro, S. Paterna // *European Journal of Heart Failure*. – 2004. – Vol. 6, № 1. – P. 11-6.
152. Dogra, R.K. Prothrombotic gene polymorphisms and plasma factors in young north Indian survivors of acute myocardial infarction / R.K. Dogra, R. Das, J. Ahluwalia et al. // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2012. – Vol. 34. – P. 276-282.

153. Emiroglu, O. Thrombotic gene polymorphisms and postoperative outcome after coronary artery bypass graft surgery / O. Emiroglu, S. Durdu, Y. Egin et al. // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2011. – Vol. 6. – P. 1-8.
154. Fan, M. Two chromosome 9p21 haplotype blocks distinguish between coronary artery disease and myocardial infarction risk / M. Fan, S. Dandona, R. McPherson // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. – 2013. - Vol. 6. – P. 372-380.
155. Florea, V.G. The Autonomic Nervous System and Heart Failure / V.G. Florea, J.N. Cohn // *Circulation Research*. – 2014. – Vol. 114. – P. 1815-1826.
156. Floyd, C.N. The PLA1/PLA2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for myocardial infarction: a meta-analysis / C.N. Floyd, A. Mustafa, F. Ferro // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 7. – P. 1-14.
157. Frielle, T. Cloning of the cDNA for the human beta1-adrenergic receptor / T. Frielle, S. Collins, K.W. Daniel et al. // *PNAS*. – 1987. – Vol. 84, № 22. – P. 7920-7924.
158. Fu, C. Association of beta1-adrenergic receptor gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in human essential hypertension / C. Fu, H. Wang, S. Wang et al. // *Clinical Biochemistry*. – 2008. – Vol. 41. – P. 773-778.
159. Fuhrman, B. Paraoxonase 1 (PON1) deficiency in mice is associated with reduced expression of macrophage SR-B1 and consequently the loss of HDL cytoprotection against apoptosis / B. Fuhrman, A. Gantman, M. Aviram // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 211, № 1. – P. 61-68.
160. Galasso, G. The GPIIIA PLA2 polymorphism is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events / Galasso G., Santulli G., Piscione F. et al. // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2010. – Vol. 10. – P. 41.
161. Gao, Y. Orthostatic blood pressure dysregulation and polymorphism of β -adrenergic receptor genes in hypertensive patients / Y. Gao, Y. Lin, K. Sun et al. // *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. – 2014. – Vol. 16, № 3. – P. 207-213.

162. Garganeeva, A.A. Clinical and Genetic Features of the Development of Complication of Acute Myocardial Infarction / A.A. Garganeeva, V.A. Aleksandrenko, E.A. Kuzheleva et al. // Russian Journal of Genetics. – 2018. – Vol. 54, № 10. – P. 1229-1234.
163. Goldberger, J.J. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar / J.J. Goldberger, R. Arora, U. Buckley et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 73, № 10. – P. 1189-1206.
164. Goldstein, D. S. Chapter 2 – Differential responses of components of the autonomic nervous system / D.S. Goldstein // Handbook of Clinical Neurology. – 2013. – Vol. 117. – P. 13-22.
165. Grdic, M. Genetic frequencies of Paraoxonase 1 gene polymorphisms in croatian population / M. Grdic, K. Barisic, L. Rumora et al. // Croatica chemical acta. – 2008. – Vol. 81, № 1. – P. 105-111.
166. Hara, M. Renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms and 5-year mortality in survivors of acute myocardial infarction: a report from the Osaka Acute Coronary Insufficiency Study / M. Hara, Y. Sakata, D. Nakatani et al. // International Heart Journal. – 2014. – Vol. 55, № 3. – P. 190-196.
167. Heusch, G. Cardiovascular remodeling in coronary artery disease and heart failure / G. Heusch, P. Libby, B. Gersh et al. // Lancet. – 2014. – Vol. 9932, № 383. – P. 1933-1939.
168. Hines, P.S. Novel epinephrine and cyclic cAMP -mediated action on BCAM/Lu dependent sickle (SS) RBC adhesion / P.S. Hines et al. // Blood. - 2003. - Vol. 101, № 8. - P. 3281-3287.
169. Hmimech, W. Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene on myocardial infarction susceptibility among young Moroccan patients / W. Hmimech, H.H. Idrissi, B. Diakite et al. // BMC Research Notes. – 2017. – Vol. 10, № 763. – P. 1-6.
170. Hobbs, F.D. Prognosis of all-cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow-up of the Echocardiographic Heart

- of England Screening Study (ECHOES) / F.D. Hobbs, A.K. Roalfe, R.C. Davis et al. // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28, № 9. – P. 1128-1134.
171. Horga, J.F. et al. A beta-2-adrenergic receptor activates adenilate-cyclase in human erythrocyte membranes at physiological calcium plasma concentration / J.F. Horga et al. // *Blood Cells, Molecules & Diseases*. - 2000. - Vol. 3. - P. 223-228.
172. Huikuri, H.V. CARISMA and REFINE Investigators. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events / H.V. Huikuri, D.V. Exner, K.M. Kavanagh et al. // *Heart Rhythm: The Official Journal of the Heart Rhythm Society*. – 2010. – Vol. 7. – P. 229-235.
173. Humphries, S.E. Candidate gene genotypes, along with conventional risk factors assessment, improve estimation of coronary heart disease risk in healthy UK men / S.E. Humphries, J.A. Cooper, P.J. Talmud et al. // *Clinical Chemistry*. – 2007. – Vol. 53. – P. 8-16.
174. Ibanez, B. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall et al. // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – P. 119–177.
175. Ishigami, T. Angitensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism and essential hypertension in Japan. Ethnic difference of ACE genotype / T. Ishigami, T. Iwamoto, K. Tamura et al. // *American Journal of Hypertension*. – 1995. – Vol. 8, № 1. – P. 95-97.
176. Johnson, J.O. *Autonomic Nervous System: Physiology / J.O. Johnson // Pharmacology and Physiology for Anesthesia (Second Edition)*. - 2019. – P. 137-175.
177. Kamboh, M. I. A novel mutation in the apolipoprotein E gene (APOE*4 Pittsburgh) is associated with the risk of late-onset Alzheimer's disease / M. I.

- Kamboh, C. E. Aston, J. Perez-Tur et al. // *Neuroscience Letters*. – 1999. – Vol. 263, № 2-3. – P. 129-132.
178. Kingma, J.G. Chapter 3: Autonomic Nervous System and Neurocardiac Physiopathology / J.G. Kingma, D. Smart, J.R. Rouleau // *Autonomic Nervous System*, Edited by Pavol Svorc, 2018. – P. 39-47.
179. Kolwicz Jr., S. C. Cardiac metabolism and its interactions with contractions, growth, and survival of cardiomyocytes / S.C. Kolwicz Jr., S. Purohit, R. Tian // *Circulation Research*. – 2013. – Vol. 113, № 5. – P. 603-610.
180. Kong, H. The β 1-adrenoreceptor gene Arg389Gly and Ser49Gly polymorphisms and hypertension: a meta-analysis / H. Kong, X. Li, S. Zhang et al. // *Molecular Biology Reports*. – 2013. – Vol. 40, № 6. – P. 4047-4053.
181. Kontsevaya, A.V. Hospital Stage of Myocardial Infarction Treatment in 13 Regions of Russian Federation by Results of the International Research / A.V. Kontsevaya, K. Bates, E.A. Goryachkin // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 474-487.
182. La Rovere, M.T. GISSI-HF Investigators. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: Still a place prognostication? Data from the GISSI-HF trial / M.T. La Rovere // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. – Vol. 14. – P. 1410-1419.
183. Laule, M. A1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa and association with excess procedural risk for coronary catheter interventions: a case-controlled study / M. Laule, I. Cascorbi, N. Stangl et al. // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 708-712.
184. Lev, E.I. Genetic Polymorphisms of the Platelet Receptors P2Y(12), P2Y(1) and GP IIIa and Response to Aspirin and Clopidogrel / E.I. Lev, R.T. Patel, S. Guthikonda // *Thrombosis Research*. – 2007. – Vol. 119, № 3. – P. 355-360.
185. Levy, D. Paraoxonase Activities and Polymorphisms in Elderly and Old-Age Diseases: An Overview / D. Levy, C.O. Reichert, S.P. Bydlowski // *Antioxidants*. – 2019. – Vol. 8, № 5. – P. 118.

186. Longjian, L. Epidemiology of heart failure and scope of the problem / L. Longjian // *Cardiology Clinics*. – 2014. – Vol. 32. – P. 1-8.
187. Lopes, L.R. Genetics of heart failure / L.R. Lopes, P.M. Elliott // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2013. – Vol. 1832, № 12. – P. 2451-2461.
188. Lopez, M.F. The role of apolipoprotein E in neurodegeneration and cardiovascular disease / M.F. Lopez // *Expert Review of Proteomics*. – 2014. – Vol. 11, № 3. – P. 371-381.
189. Lopez-Sendon, J. The heart failure epidemic / J. Lopez-Sendon // *Medicographia*. – 2011. – Vol. 33. – P. 363-369.
190. Luo, Z. Associations of the PON1 rs662 polymorphism with circulating oxidized low-density lipoprotein and lipid levels: a systematic review and meta-analysis / Z. Luo, L. Pu, I. Muhammad et al. // *Lipids in Health and Disease*. – 2018. – Vol. 17. – P. 281.
191. Lupón, J. Validation of the Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator in a cohort from Boston / J. Lupón, J.L. Januzzi, M. de Antonio et al. // *Revista Espanola de Cardiologia (English Edition)*. – 2015. – Vol. 68, № 1. – P. 80–81.
192. Ma, S.T. Association between $\beta 1$ adrenergic receptor gene Arg389Gly polymorphism and risk of heart failure: a meta-analysis / S.T. Ma, W. Zhao, B. Liu et al. // *Genetics and Molecular Research*. – 2015. – Vol. 14, № 2. – P. 5922-5929.
193. Makhkamova, N.U. The ACE Gene Insertion/Deletion Polymorphism and Cerebrovascular Disease in Uzbek Patients with Arterial Hypertension / N.U. Makhkamova, G.A. Khamidullaeva // *International Journal of Biomedicine*. – 2016. – Vol. 6, № 3. – P. 174-178.
194. Mangino, M. Understanding coronary artery disease using twin studies / M. Mangino, T. Spector // *Heart*. – 2013. – Vol. 99. – P. 373-375.
195. Martinez-Quintana, E. Paraoxonase 1 (Q192R) gene polymorphism, coronary heart disease and the risk of a new acute coronary event / E. Martinez-Quintana, F. Rodriguez-Gonzalez, J.M. Medina-Gil et al. // *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*. – 2017. – Vol. 29, № 1. – P. 1-6.

196. McPherson, R. Genetics of coronary artery disease / R. McPherson, A. Tybjaerg-Hansen // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 118. – P. 564-578.
197. Melo, J.B. Genetics and myocardial infarction / J.B. Melo // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. – 2018. - Vol. 37, № 9. – P. 737-738.
198. Moore, A. Acute Myocardial Infarction / A. Moore, H. Goerne, P. Rajiah et al. // *Radiologic Clinics of North America*. – 2019. – Vol. 57, № 1. – P. 45-55.
199. Mozaffarian, D. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go et al. // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, № 4. – P. e29–322.
200. Musunuru, K. Genetics of Common, Complex Coronary Artery Disease / K. Musunuru, S. Kathiresan // *Cell*. – 2019. – Vol. 177, № 1. – P. 132-145.
201. Nieminen, T. Effects of polymorphisms in beta1-adrenoreceptor and alpha-subunit of G protein on heart rate and blood pressure during exercise test. The Finish Cardiovascular Study / T. Nieminen, T. Lehtimaki, J. Laiho et al. // *Journal of Applied Physiology*. – 2006. – Vol. 100, № 2. – P. 507-511.
202. O'Gara, P.T. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / P.T. O'Gara, F.G. Kushner, D.D. Ascheim et al. // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, № 4. – P. 362–425.
203. Orth, M. Effects of a frequent apolipoprotein E isoform, apoE4 freiburg (leu28->pro), on lipoproteins and the prevalence of coronary artery disease in whites / M. Orth, W. Weng, H. Funke et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 1999. – Vol. 19. – P. 1306-1315.
204. Papadimitriou, L. Heart failure guidelines: What's new? / L. Papadimitriou, C.E. Hamo, J. Butler // *Trends Cardiovascular Medicine*. – 2017. – Vol. 27, № 5. – P. 316–323.
205. Paramo, J.A. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis / J.A. Paramo // *The New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 365, № 3. – P. 278-279.

206. Paternoster, L. Genetic effects on carotid intima-media thickness systematic assessment and meta-analyses of candidate gene polymorphisms studied in more than 5000 subjects / L. Paternoster, A. Nahara, M. Gonzalez et al. // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 15-21.
207. Pejin-Grubisa, I. Distribution of paraoxonase 1 coding region polymorphisms in Serbian population / I. Pejin-Grubisa, I. Buzadzic, B. Jankovic-Orescanin // *Genetika*. – 2010. – Vol. 42, № 2. – P. 235-247.
208. Piccini J.P. Bucindolol for the Maintenance of Sinus Rhythm in a Genotype-Defined HF Population: The GENETIC-AF Trial / J.P. Piccini, W.T. Abraham, C. Dufton // *JACC: Heart Failure*. – 2019. – Vol. 7, № 7. – P. 586-598.
209. Pina-Cabral, L.B. Myocardial infarction before and after the age of 45: possible role of platelet receptor polymorphisms / L.B. Pina-Cabral, V. Carvalhais, B. Mesquita et al. // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. – 2018. – Vol. 37, № 9. – P. 727-735.
210. Pocock, S.J. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies / S.J. Pocock, C.A. Ariti, J.J. McMurray et al. // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34, № 19. – P. 1404–1413.
211. Puzyrev, V.P. Syntropy, genetic testing and personalized medicine / V.P. Puzyrev, O.A. Makeeva, M.B. Freidin // *Personalized Medicine*. – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 399-405.
212. Rahimi, K. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis / K. Rahimi, D. Bennett, N. Conrad et al. // *JACC Heart Failure*. – 2014. – Vol. 2, № 5. – P. 440–446.
213. Reddy, B.P. Angiotensin-converting enzyme gene variant and its levels: risk factors for myocardial infarction in a South Indian population / B. P. Reddy, S. Babu, K. V. Karunakar et al. // *Singapore medical journal*. – 2010. – Vol. 51, № 7. – P. 576.
214. Reed, G.W. Acute Myocardial Infarction / G.W. Reed, J.E. Rossi, C.P. Cannon // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389. – P. 197-210.

215. Ripp, T. B-adrenoreactivity and home blood pressure are predictors for efficiency of renal denervation / T. Ripp, T. Rebrova, V. Mordovin // *Journal of Hypertention*. – 2016. - Vol. 34. – P. e145.
216. Roberts, R. Genetics of Coronary Artery Disease / R. Roberts // *Circulation Research*. – 2014. – Vol. 114, № 12. – P. 1890-903.
217. Roger, V.L. The Heart Failure Epidemic / V.L. Roger // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 1807-1830.
218. Rosenblat, M. Paraoxonase 1 (PON1) inhibits monocyte-to-macrophage differentiation / M. Rosenblat, N. Volkova, J. Ward et al. // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 219, № 1. – P. 49-56.
219. Schildkraut, J.M. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study / J.M. Schildkraut, R.H. Myers, L.A. Cupples, et al. // *American Journal of Cardiology*. – 1989. – Vol. 64. – P. 555-559.
220. Schwartz, K. On the pulse of genetic cardiology / K. Schwartz // *Nature Genetics*. – 1994. – Vol. 8. – P. 110-111.
221. Shah, N.S. Trends in myocardial infarction secondary prevention: The National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES), 1999-2012 / N.S. Shah, M.D. Huffman, H. Ning, D.M. Lloyd-Jones // *Journal of the American Heart Association*. – 2015. – Vol. 4. – P. 1-12.
222. Sharhtshneider, E.V. Apolipoprotein E gene polymorphism in men with coronary atherosclerosis in Siberia / E.V. Sharhtshneider, Y.I. Ragino, A.M. Chernjavski et al. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2011. – Vol. 150, № 3. – P. 355-358.
223. Sheikvatan, M. Integrin Beta-3 Gene Polymorphism and Risk for Myocardial Infarction in Premature Coronary Disease / M. Sheikvatan, M.A. Boroumand, M. Behmanesh et al. // *Iranian Journal of Biotechnology*. – 2019. – Vol. 17, № 2. – P. 79-88.
224. Sholtz, R.I. The relationship of reported parental history to the incidence of coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study / R.I. Sholtz,

- R.H. Rosenman, R.J. Brand // *American Journal of Epidemiology*. – 1975. – Vol. 102. – P. 350-356.
225. Shu-hong, D. Association of serum levels of AngII, KLKI, and ACE/KLKI polymorphisms with acute myocardial infarction induced by coronary artery stenosis / D. Shu-hong, L. Ji-fu, F. Jin-bo et al. // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. – 2016. – Vol. 17, № 2. – P. 1-10.
226. Staessen, J.A. Genetic variability in the renin-angiotensin system: prevalence of alleles and genotypes / J.A. Staessen, G. Ginocchio, J.G. Wang et al. // *Journal of Cardiovascular Risk*. – 1997. – Vol. 4. – P. 401-422.
227. Steinberg, J.S. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry / Steinberg J.S., N. Varma, I. Cygankiewicz // *Heart Rhythm*. – 2017. – Vol. 14, № 7. – P. 55-96.
228. Sulo, E. Trends in 28-day and 1-year mortality rates in patients hospitalized for a first acute myocardial infarction in Norway during 2001-2009: a «Cardiovascular disease in Norway» (CVDNOR) project / E. Sulo, S.E. Vollset, O. Nygard et al. // *Journal of Internal Medicine*. – 2015. – Vol. 277. – P. 353-361.
229. Suonsyrja, T. Common genetic variation of β 1- and β 2-adrenergic receptor and response to four classes of antihypertensive treatment / T. Suonsyrja, K. Donner, T. Hannila-Handelberg // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2010. – Vol. 20, № 5. – P. 342-345.
230. Szpakowicz, A. The influence of renal on the association of rs854560 polymorphism of paraoxanase 1 gene with long-term prognosis in patients after myocardial infarction / A. Szpakowicz, W. Pepinski, E. Waszkiewicz et al. // *Heart Vessels*. – 2016. – Vol. 31. – P. 15-22.
231. Tanhapour, M. Synergism between apolipoprotein E ϵ 4 allele and paraoxanase (PON1) 55-M allele is associated with risk of systemativ lupus erythematosus / M. Tanhapour, A. Miri, A. Vaisi-Raygani et al. // *Clinical Rheumatology*. – 2018. – Vol. 37, № 4. – P. 971-977.

232. Tauseef, A.K. Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: Systematic review and meta-analysis of 14015 stroke cases and pooled analysis of primary biomarker data from up to 60 883 individuals / A.K. Tauseef, T. Shah, D. Prieto et al. // *International Journal of Epidemiology*. – 2013. – Vol. 42, № 2. – P. 475-492.
233. Thygesen, K. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe et al. // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33, № 20. – P. 2551-2567.
234. Tisko, R. Effects of apolipoprotein E genotype on serum lipids in obstructive sleep apnoea / R. Tisko, Z. Sopkova, V. Habalova et al. // *European Respiratory Journal*. – 2014. – Vol. 43. – P. 1097-1105.
235. Townsend, L. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar et al. // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37, № 42. – P. 3232–3245.
236. Ul Haq, M.A. Heart failure with preserved ejection fraction: an insight into its prevalence, predictors, and implication of early detection / M.A. Ul Haq, C. Wong, D.L. Hare // *Reviews in Cardiovascular Medicine*. – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 20-27.
237. Van Geel, P.P. Synergistic effects of angiotensin converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms on ischemic events / P.P. Van Geel, Y.M. Pinto, A.H. Zwinderman et al. // *XX Congress of the European society of Cardiology*. – 2001. – P. 382-386.
238. Wang, S. Genetic Polymorphism of Angiotensin Converting Enzyme and Risk of Coronary Restenosis after Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasties: Evidence from 33 Cohort Studies / S. Wang, Y. Dai, L. Chen et al. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 9. – e75285.
239. Wellens, H.J. Risk stratification for sudden cardiac death: Current status and challenges for the future / H.J. Wellens, P.J. Schwartz, F.W. Linemans et al. // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35. – P. 1642-1651.

240. Welty, FK. Significance of location (anterior versus inferior) and type (Q-wave versus non-Q-wave) of acute myocardial infarction in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty for postinfarction ischemia / Welty FK, Mittleman MA, Lewis SM et al. // American journal of cardiology. - 1995. – Vol. 76, № 7. – P. 431-435.
241. White, H.L. An evaluation of the beta1-adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals at risk of coronary events. A WOSCOPS study / H.L. White, A. Maqbool, A.D. McMahon et al. // European Heart Journal. – 2002. – Vol. 23. – P. 1087-1092.
242. Willeit, P. Hemostatic factors and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and update meta-analyses / P. Willeit, A. Thompson, T. Aspelund et al. // PloS One. – 2013. – Vol. 8, № 2. – e55175.
243. Wu, D. Associations between ADRB1 and CYP2D6 gene polymorphism and the response to β -blocker therapy in hypertension / D. Wu, G. Li, M. Deng // Journal of Internal Medical Research. – 2015. – Vol. 43, № 3. – P. 424-434.
244. Xiang, Q. Identification of ITGA2B and ITGB3 Single-Nucleotide Polymorphisms and Their Influences on the Platelet Function / Q. Xiang, SD. Ji, Z. Zhang et al. // BioMed Research International. – 2016. – P. 1-11.
245. Yancy, C.W. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt // Circulation. – 2017. – Vol. 137, № 21. – P. 1–129.
246. Yao-Zong, G. Potential molecular mechanism of ACE gene at different time points in STEMI patients based on genome-wide microarray dataset / G. Yao-Zong, Y. Rui-Xing, Z. Peng-Fei et al. // Lipids in Health and Disease. – 2019. – Vol. 18, № 184. – P. 1-12.
247. Ying-Hsin C. Angiotensin converting enzyme DD genotype is associated with acute coronary syndrome severity and sudden cardiac death in Taiwan: a case-

- control emergency room study / C. Ying-Hsin, L. Jui-Ming, H. Ren-Jun et al. // BMC Cardiovascular Disorders. – 2012. – Vol. 12. – P. 1-9.
248. You, F.J. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphisms and the risk of heart disease: an updated meta-analysis / F.J. You, D.M. Shen // Genetics and Molecular Research. – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 1-17.
249. Zelt, G.E. Nuclear Imaging of the Cardiac Sympathetic Nervous System: A Disease-Specific Interpretation in Heart Failure / Jason G.E. Zelt, R.A. de Kemp, B.H. Rotstein et al. // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2020. – Vol. 13, № 4. – P. 1036-1054.
250. Zhang, D. Y. The Sympathetic Nervous System and Heart Failure / D. Y. Zhang, A. S. Anderson // Cardiology Clinics. - 2014. - Vol. 32, № 1. - P. 33-45.
251. Zhang, Y. A meta-analysis on the association of genetic polymorphism of the angiotensin-converting enzyme and coronary artery disease in the chinese population / Y. Zhang, T. Yang, W. Zhou, Y. Huang // Revista da Associacao Medica Brasileira. – 2019. – Vol. 65, № 6. – P. 923-929.
252. Zhao, W. Meta-analysis of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in Han Chinese / W. Zhao, S.T. Ma, L.Q. Cui // Genetics and Molecular Research. – 2015. – Vol. 14, № 3. – P. 8068-8076.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 2.1	Дизайн исследования.....	52
Рисунок 3.1	Распределение полиморфных вариантов гена ADRB1 (полиморфизм Arg389Gly) в группах пациентов с нормальным и повышенным уровнем бета-адренореактивности мембран эритроцитов при остром инфаркте миокарда.....	73
Рисунок 3.2	Динамика изменения β -АРМ в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением постинфарктного периода за 12-месячный период наблюдения	87
Рисунок 3.3	Чувствительность и специфичность показателя β -АРМ в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда (ROC-анализ).....	88
Рисунок 3.4	Уровень β -АРМ на точке в 6 месяцев в группах с наличием и отсутствием прогрессирования хронической сердечной недостаточности в течение года после индексного инфаркта миокарда.....	94
Рисунок 3.5	Чувствительность и специфичность значений показателя β -АРМ в стратификации риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ROC-анализ).....	95
Рисунок 3.6	ROC – кривая математической модели прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда	98
Рисунок 4.1	ROC – кривая математической модели прогнозирования неблагоприятного течения постинфарктного периода.....	108

Рисунок 4.2 ROC – кривая проверки математической модели прогнозирования неблагоприятного течения постинфарктного периода на независимой выборке пациентов, перенесших инфаркт миокарда..... 115

ПЕРЕЧЕНЬ ТАБЛИЦ

Таблица 2.1	Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с острым инфарктом миокарда, включенных в исследование.....	48
Таблица 2.2	Клинико-anamнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование ретроспективно на основании карт первичной регистрации «РОИМ».....	50
Таблица 3.1	Клинико-anamнестическая характеристика обследованных пациентов в зависимости от уровня бета-адренореактивности эритроцитов	59
Таблица 3.2	Результаты сравнительного анализа структурно-функционального состояния левого желудочка по группам пациентов на момент острого инфаркта миокарда.....	63
Таблица 3.3	Характеристика коронарного русла пациентов исследуемых групп по данным селективной коронарной ангиографии на момент острого инфаркта миокарда	64
Таблица 3.4	Результаты сравнительного анализа получаемой в стационаре терапии в группах пациентов с нормальными и повышенными значениями показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов	66
Таблица 3.5	Характеристика зон гипо-акинеза по данным эхокардиографии на момент острого инфаркта миокарда в группах пациентов с нормальными и повышенными значениями показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов.....	69
Таблица 3.6	Уровни биомаркеров некроза миокарда на момент острого инфаркта миокарда у пациентов исследуемых групп.....	70
Таблица 3.7	Носительство генотипов и аллелей полиморфных вариантов	

	Ser49Gly и Arg389Gly гена ADRB1 у включенных в исследование пациентов.....	71
Таблица 3.8	Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта Ser49Gly гена ADRB1 у пациентов в зависимости от уровня бета-адренореактивности мембран эритроцитов на момент развития индексного инфаркта миокарда.....	72
Таблица 3.9	Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта Arg389Gly гена ADRB1 у пациентов в зависимости от уровня бета-адренореактивности мембран эритроцитов на момент развития индексного инфаркта миокарда.....	73
Таблица 3.10	Частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12-месячного проспективного наблюдения	74
Таблица 3.11	Клинико-anamнестическая характеристика пациентов на момент индексного инфаркта миокарда в зависимости от характера течения постинфарктного периода.....	76
Таблица 3.12	Результаты сравнительного анализа получаемой в стационаре терапии в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением постинфарктного периода	77
Таблица 3.13	Клинико-функциональная характеристика групп пациентов в динамике через 6 месяцев после индексного инфаркта миокарда в зависимости от характера течения постинфарктного периода	79
Таблица 3.14	Результаты сравнительного анализа принимаемой терапии в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением постинфарктного периода через 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда.....	81
Таблица 3.15	Клинико-функциональная характеристика групп пациентов в	

	динамике за 12-месячный период наблюдения в зависимости от характера течения постинфарктного периода.....	84
Таблица 3.16	Результаты сравнительного анализа принимаемой терапии в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением постинфарктного периода через 12 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда.....	85
Таблица 3.17	Клинико-anamнестическая характеристика пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от характера течения хронической сердечной недостаточности.....	90
Таблица 3.18	Сравнительный анализ получаемой при выписке из стационара терапии в группах пациентов с наличием и отсутствием прогрессирования хронической сердечной недостаточности.....	92
Таблица 3.19	Сравнительный анализ терапии через 6 месяцев после индексного инфаркта миокарда в группах пациентов с наличием и отсутствием прогрессирования хронической сердечной недостаточности	92
Таблица 3.20	Сравнительный анализ терапии через 12 месяцев после индексного инфаркта миокарда в группах пациентов с наличием и отсутствием прогрессирования хронической сердечной недостаточности	93
Таблица 3.21	Результаты логистической регрессии: отношение шансов....	97
Таблица 4.1	Частота носительства генотипов и аллелей генов ACE (I/D), ITGB3 (T1565C) и PON1 (Q192R) в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением постинфарктного периода.....	103
Таблица 4.2	Результаты логистической регрессии: отношение шансов....	107
Таблица 4.3	Сравнение основных клинико-anamнестических характеристик между исследуемой и контрольной	

	группами.....	112
Таблица 4.4	Клинико-anamнестическая характеристика групп пациентов в зависимости от характера течения постинфарктного периода.....	114