

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск-2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии

Научный руководитель:

Гарганеева Алла Анатольевна

доктор медицинских наук,
профессор

Официальные оппоненты:

Яхонтов Давыд Александрович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, профессор кафедры

Матюшин Геннадий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра кардиологии, функциональной и клиничко-лабораторной диагностики института последипломного образования, заведующий

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

Защита состоится «___» _____ 2021 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г.Томск, ул.Киевская 111а Научно-исследовательский институт кардиологии

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2021 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
доктор медицинских наук



Гракова
Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) с ее наиболее тяжелым проявлением – инфарктом миокарда (ИМ), по-прежнему занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения (Гарганеева А.А, 2016; Седых Д.Ю., 2018; Moore A., 2019; O'Gara, 2013). На долю ИБС приходится 20% всех сердечно-сосудистых смертей, из которых 13% случаев составляет ИМ (Ibanez B., 2018; Townsend L., 2016).

Появление современных рекомендаций, эффективное применение реперфузионных методик, расширение количества центров, выполняющих высокотехнологические вмешательства, привело к увеличению выживаемости пациентов при ИМ (Reed G.W., 2017). Несмотря на это, по-прежнему, обращают на себя внимание сохраняющиеся объективно высокими показатели заболеваемости и смертности от осложнений, возникающих в результате инфаркта (Новикова И.А., 2019; Shah N.S., 2015). 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 сердечной недостаточности (Обрезан А.Г., 2017; Осадчий О.Е., 2018; La Rovere M.T., 2012). В настоящее время, несмотря на активное изучение проблемы гиперсимпатикотонии у пациентов с ИМ, по-прежнему, остается открытым вопрос о влиянии состояния САС на ближайший и отдаленный прогноз постинфарктных больных. С учетом того, что на данный момент 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 (Стрюк Р.И., 2003). Следует отметить, что в настоящее время работ по изучению состояния бета-адренореактивности мембран эритроцитов (β -АРМ) 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 данного показателя с прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) в постинфарктном периоде у лиц средних и старших возрастных групп и вовсе отсутствует.

Другой немаловажной проблемой представляется поиск генетических предикторов осложненного течения ИБС в постинфарктном периоде. Согласно современным данным, доля наследственного компонента в структуре причин развития ИБС достигает 50-60% (Dai X., 2016).

Исследование полиморфизмов генов, задействованных в регуляции ключевых патогенетических механизмов развития и прогрессирования ИБС, таких как ген *ACE* (ключевой компонент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), ген *ITGB3* (регуляция системы гемостаза), гены *APOE* и *PON1* (липидный обмен, оксидативный стресс), является важным направлением современной персонифицированной медицины.

Необходимо отметить, что в настоящее время современные шкалы оценки риска, внедренные в клиническую практику, не учитывают генетические полиморфизмы в качестве факторов 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.

Степень разработанности темы исследования

По некоторым данным для пациентов с повышенными значениями показателя β -АРМ характерны крупноочаговые поражения миокарда и сложные нарушения сердечного ритма в остром периоде ИМ (Турищева А.П., 2005). В то же время, в другом исследовании (Аймагамбетова А.О., 2016) была определена отрицательная прогностическая значимость низких уровней показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов, что опровергает предположение о неблагоприятной роли превышающих норму значений β -АРМ.

В литературе имеются данные о возможности применения бета-адренореактивности мембран эритроцитов в качестве одного из критериев прогноза кардиоваскулярных событий (Булашова О.В., 2012). Однако, данное исследование применимо лишь в отношении пациентов, которым проводилось внесердечное оперативное вмешательство, что ограничивает экстраполирование полученных результатов на группу больных с ИМ.

В некоторых исследованиях имеются указания на наличие ассоциации повышенного уровня β -АРМ с более тяжелым течением ХСН (Афанасьев С.А., 2019; Булашова О.В., 2011; Газизянова В.М., 2016; Малкова М.И., 2013; Хазова Е.В., 2013). Но только в одном исследовании было выявлено, что у больных с уровнем β -АРМ более 20 усл.ед. процессы постинфарктного ремоделирования левого желудочка более выражены, чем у пациентов с уровнем β -АРМ менее либо равным 20 усл.ед. (Турищева А.П., 2005). 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 среднего и 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 (Assimes T.L., 2017; Dehghan A., 2016; McPherson R., 2016), 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 установлена 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.

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 персонификацию 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 персонификации 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), *PON1* (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, по показаниям – суточное мониторирование электрокардиограммы.

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).

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 (руководитель отделения – д.м.н., проф. А.А. Гарганеева) и отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (руководитель отделения – д.м.н., проф. А.Н. Репин) 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 A61B 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.

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.

Объем и структура диссертации

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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал исследования

Набор клинического материала проводился на базе Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ) (директор – академик РАН С.В. Попов).

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.

Критерии включения в исследование: возраст старше 20 лет, госпитализация в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ (руководитель отделения – д.м.н., проф. В.В. Рябов) в период с 2017 по 2018 год не позднее 6 часов от начала развития симптомов острого ИМ.

Критерии исключения пациентов из исследования: 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, 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 симптомов острого ИМ.

Проспективное 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. Включение больных в исследование осуществлялось по вышеописанным критериям.

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). Разработка модели прогнозирования вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде также основывалась на выделении групп пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания.

Методы исследования

У пациентов, включенных в исследование, проводился подробный сбор жалоб, данных анамнеза, выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также физикальный осмотр. Всем пациентам выполнялся стандартный протокол исследования с регистрацией ЭКГ, ЭхоКГ, коронарной ангиографии. Для определения степени ХСН использовался тест 6-минутной ходьбы.

Состояние липидного, углеводного обменов, а также активность кардиоспецифических ферментов сыворотки крови оценивались при помощи биохимического анализа крови. В частности, определялись концентрации уровня

КФК, КФК-МВ, высокочувствительного тропонина I, глюкозы крови, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности.

Во время госпитализации по поводу индексного ИМ производили забор крови с целью определения полиморфизмов генов: I/D гена *ACE* (ключевой компонент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), T1565C гена *ITGB3* (регуляция системы гемостаза), Q192R гена *PON1* и Leu28Pro гена *APOE* (оксидативный стресс, липидный обмен), Ser49Gly и Gly389Arg гена *ADRB1* (ген бета-1-адренорецепторов). Генетический анализ проводился на базе лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ (руководитель отделения – д.м.н., проф. С.А. Афанасьев). Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови выполнялось с помощью набора реагентов Wizard Genomic DNA Purification Kit. 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».

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 критический уровень значимости принимался равным 0,05 (р-достигнутый уровень значимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Бета-адренореактивность мембран эритроцитов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

С целью выявления ассоциации уровня β -АРМ с особенностями течения ИМ обследованные пациенты были разделены на 2 группы. В 1 группу (n=11) вошли пациенты с нормальной бета-адренореактивностью мембран эритроцитов (β -АРМ от 2 до 20 усл.ед.). Группу 2 (n=51) составили пациенты со сниженной бета-адренореактивностью мембран эритроцитов (β -АРМ более 20 усл.ед.).

Группы 1 и 2 были сопоставимы по частоте встречаемости ИМ с подъемом сегмента ST и зубцом Q, по локализации и симптоматике ИМ, а также по степени выраженности коронарного атеросклероза. Важно отметить тот факт, что одним из наиболее частых осложнений ИМ была острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН), которая диагностировалась только во второй группе (33,3%, n=17), тогда как у пациентов с нормальными значениями показателя β -АРМ данное осложнение не регистрировалось (p=0,026).

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) (Таблица 1).

Таблица 1 – Клинико-анамнестическая 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
Возраст, Me (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
Осложнения острого периода инфаркта миокарда (ИМ)			
Острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН), n (%)	0	17 (33,3)	0,026
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
Ранняя постинфарктная стенокардия, n (%)	1 (9,1)	1 (2,0)	0,326
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)	
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)	
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 гипертензия, 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
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

В результате исследования установлено, что в группе пациентов со сниженной адренореактивностью на момент выписки из стационара преобладало более тяжелое течение ХСН. У всех пациентов 1 группы диагностировалась ХСН I или II ФК по NYHA, в то время как у пациентов 2 группы, наряду с этим, встречалась ХСН III ФК (13,7%, n=7). При оценке состояния пациентов по ШОКС

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.

Для исключения возможности искажения полученных результатов, была проанализирована частота приема бета-адреноблокаторов (БАБ) у пациентов обеих групп до развития индексного ИМ. 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. Таким образом, статистически значимых различий по частоте приема и селективности БАБ до развития индексного ИМ в группах пациентов с нормальными и повышенными значениями показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов зафиксировано не было.

Таким образом, анализ клинико-anamнестических данных пациентов позволил выявить значимые отличия между больными с разными уровнями показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов при остром ИМ. Так, установлено, что пациенты с повышенным уровнем β -АРМ чаще, чем больные с нормальными значениями данного показателя, имели в анамнезе АГ, а также отличались более частым развитием осложнений в остром периоде ИМ в виде ОЛЖН. Кроме того, для данной категории пациентов при выписке из стационара было характерно более тяжелое течение сердечной недостаточности.

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

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). При анализе значений индекса нарушений локальной сократимости 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), $U=157,5$, $p=0,032$).

При анализе концентраций биомаркеров некроза миокарда в крови, таких как КФК), 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 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) ($U=132,0$, $p=0,009$). Аналогичной была картина в отношении более специфичных биомаркеров некроза миокарда. Так, 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) ($U=157,0$, $p=0,032$). Помимо этого, уровень высокочувствительного тропонина I во 2 группе более чем в 20 раз превышал нормальные значения ($U=33,0$, $p=0,001$).

Таким образом, несмотря на то, что по степени выраженности коронарного атеросклероза исследуемые группы были сопоставимы, для пациентов с повышенными значениями β -АРМ был характерен больший объем поражения сердечной мышцы, что проявлялось в кратном повышении концентрации биомаркеров некроза миокарда в крови и визуализации большего размера зоны гипо-акинеза при эхокардиографическом исследовании.

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

В исследовании проведен поиск ассоциации показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов с полиморфизмами гена бета-1-адренорецепторов *ADRB1*: Ser49Gly и Arg389Gly. 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 β -АРМ на момент развития индексного ИМ.

В то же время, при проведении генетического исследования в отношении полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* были выявлены существенные различия в носительстве генотипов и аллелей данного полиморфизма среди пациентов с нормальными и повышенными значениями β -АРМ в остром периоде ИМ. Так, во 2 группе преобладало носительство генотипа CC гена *ADRB1* ($n=29$, 56,9%, $p=0,043$), а носительство аллеля G значительно чаще наблюдалось среди пациентов 1 группы (ОШ=5,93; ДИ 1,16-30,25; $p=0,043$) (Таблица 2).

Таблица 2 - Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта Arg389Gly гена *ADRB1* у пациентов в зависимости от уровня β -АРМ 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]

Таким образом, обнаружена ассоциация генотипа 1165CC полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* с повышенным значением показателя β -АРМ в остром периоде ИМ. 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.

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

Перспективные данные за 12-месячный период наблюдения были получены в отношении 60 пациентов (96,8%). Выявление факторов, оказывающих влияние на течение постинфарктного периода осуществлялось при сравнении групп с благоприятным (группа 1, n=33) и неблагоприятным (группа 2, n=27) 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).

Установлено, что группу пациентов с неблагоприятным течением постинфарктного периода составили преимущественно лица пожилого и старческого возраста (старше 65 лет). 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 ($p=0,026$).

При анализе результатов коронарной ангиографии на момент острого ИМ были установлены различия в локализации поражения коронарного русла по группам. Так, 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.

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.

Характеристика пациентов через 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда

Через 6 месяцев после индексного ИМ было установлено, что у 6 пациентов (10%) 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 (8,3%) наблюдалось увеличение ФК ХСН с I до II, у 1 пациента (1,7%) - со II до III ФК (по NYHA).

Два пациента (3,3%) перенесли в первые 6 месяцев после индексного ИМ повторный нефатальный крупноочаговый ИМ.

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 теста 6-минутной ходьбы оказалась ниже (380 (323;473) метров), чем в группе благоприятного течения постинфарктного периода (470 (388;500) метров, $p=0,048$), что отражало более низкую физическую работоспособность пациентов с неблагоприятным отдаленным прогнозом.

Характеристика пациентов через 12 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда

Установлено, что у 14 пациентов (23,3%) в течение года после перенесенного ИМ наблюдалось прогрессирование ХСН, проявляющееся переходом в более высокий ФК по NYHA с нарастанием одышки при ходьбе на меньшую дистанцию и снижением толерантности к физической нагрузке. При этом у 5 из 6 больных с прогрессированием ХСН в первом полугодии после ИМ отмечалось прогрессирующее ухудшение клинического течения ХСН во втором полугодии после ИМ.

Один пациент (1,7%) через 8 месяцев после индексного ИМ перенес повторный крупноочаговый ИМ со смертельным исходом.

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).

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, 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) ($p=0,004$). Помимо этого, у пациентов 1 группы в течение 12-месячного периода наблюдения регистрировался прирост значений по результатам теста 6-минутной ходьбы, что не наблюдалось среди пациентов 2 группы ($p<0,001$). Так, дистанция теста 6-минутной ходьбы через год во 2 группе составила 315 (173;478) метров, что в значительной мере уступало аналогичному показателю в 1 группе - 500 (408;520) метров ($p<0,001$).

Во 2 группе через год после ИМ большее число пациентов, чем в первой группе, принимали диуретики ($p=0,002$), а также антагонисты минералокортикоидных рецепторов ($p=0,008$). Различия между группами в отношении приема других основных классов лекарственных препаратов не достигали статистической значимости.

Таким образом, 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.

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

Учитывая описанные ранее ассоциации, в качестве одного из потенциальных маркеров неблагоприятного течения постинфарктного периода был рассмотрен показатель бета-адренореактивности мембран эритроцитов.

При анализе динамики показателя β -АРМ в исследуемых группах было обнаружено, что для пациентов с наличием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ характерны более высокие значения β -АРМ, как на момент острого ИМ, так и через 6 и 12 месяцев после индексного ИМ, чем для пациентов с благоприятным течением постинфарктного периода. Так, исходно значения β -АРМ 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 (Рисунок 1).

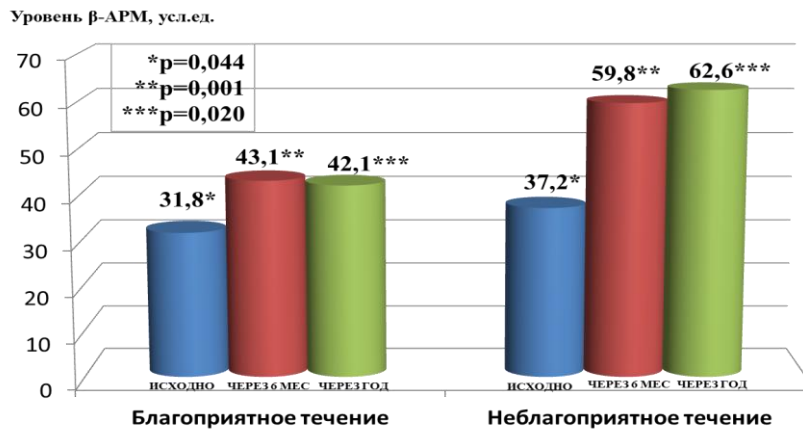


Рисунок 1 – Динамика изменения β -АРМ в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением постинфарктного периода за 12-месячный период наблюдения

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. 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 2).

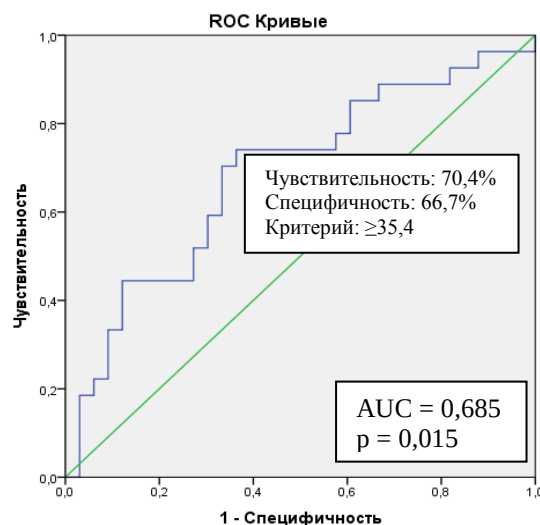


Рисунок 2 - Чувствительность и специфичность показателя β -АРМ в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда (ROC-анализ)

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.

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

У преимущественной доли пациентов (92,9%) прогрессирование ХСН наблюдалось в период от 6 до 12 месяцев после перенесенного индексного ИМ. В связи с этим, было высказано предположение, что величина бета-адренореактивности мембран эритроцитов, измеренная на точке в 6 месяцев, может иметь диагностическое значение для оценки тяжести течения ХСН после перенесенного острого ИМ. Для подтверждения данного предположения ретроспективно через год после индексного ИМ были сформированы 2 группы пациентов: с наличием и отсутствием 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.

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.

Установлено, что показатели β -АРМ в первые 6 часов от начала развития индексного ИМ в 1 и 2 группе были сопоставимы ($p = 0,747$). При этом, величина β -АРМ через 6 месяцев после ИМ в группе с прогрессированием ХСН была значительно выше (58,8 (50,9;78,0) усл.ед.), чем в группе стабильного течения ХСН (46,8 (38,0;66,3) усл.ед., $p = 0,025$).

С целью определения порогового значения показателя 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).

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; $p = 0,024$).

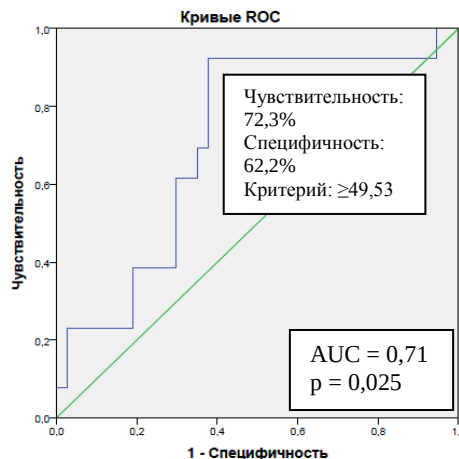


Рисунок 3 - Чувствительность и специфичность значений показателя β -АРМ в стратификации риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ROC-анализ)

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

На основании полученных данных был разработан способ прогнозирования прогрессирования ХСН в течение года после перенесенного ИМ. Построение прогностической модели выполнялось с использованием многофакторного регрессионного анализа с методом обратной пошаговой регрессии. В результате анализа в модель вошли следующие показатели:

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.

Таким образом, вероятность прогрессирования ХСН в течение года после перенесенного ИМ можно рассчитать по следующей формуле:

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

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

Получена прогностическая математическая модель и построена ROC-кривая, площадь под кривой (AUC) при этом составила 0,865, что характеризует качество модели как очень хорошее (Рисунок 4). Выявлен оптимальный порог отсечения, равный 0,2, при котором достигаются достаточно высокие цифры чувствительности (76,9%) и специфичности (75,7%). Если полученное значение меньше 0,2 – предсказывается исход 0 (отсутствие прогрессирования ХСН), если полученное значение равно или больше 0,2, предсказывается исход 1 (прогрессирование ХСН).

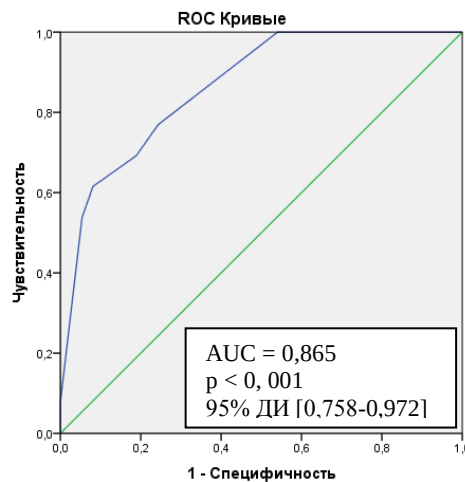


Рисунок 4 - ROC – кривая математической модели прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда

Генетические факторы в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного инфаркта миокарда

При проведении генетического анализа на определение полиморфизмов исследуемых генов (*ACE*, *ITGB3*, *APOE* и *PON1*) было установлено, что в группе неблагоприятного течения постинфарктного периода преобладали носители доминантного аллеля D полиморфизма I/D гена *ACE* ($n=23$, 85,1%). Носительство аллеля D более чем в 4 раза увеличивало вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде в исследуемой когорте больных (ОШ=4,237; 95% ДИ 1,194-15,034; $p=0,025$) (Таблица 3).

В течение 12 месяцев наблюдения у одного пациента был зарегистрирован смертельный исход, причиной чему послужил острый повторный 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.

При анализе распределения генотипов и аллелей полиморфизма T1565C гена *ITGB3* и полиморфизма Q192R гена *PON1* по группам не было обнаружено ассоциаций с неблагоприятным течением постинфарктного периода (Таблица 3).

При анализе полиморфизма Leu28Pro гена *APOE* среди включенных в исследование пациентов было установлено стопроцентное носительство доминантного генотипа LL, в связи с чем последующий анализ по данному гену не проводился.

Таким образом, из всех исследуемых нами полиморфизмов генов с неблагоприятным клиническим течением ИБС в течение года после перенесенного ИМ был ассоциирован полиморфизм I/D гена *ACE* (Таблица 3).

Таблица 3 – 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]
Аллель D	19 (57,6)	23 (85,1)	0,025	4,237 [1,194-15,034]
<i>ITGB3</i> (полиморфизм T1565C)				
TT	25 (75,8)	15 (55,6)	0,099	0,400 [0,133-1,202]
TC	7 (21,2)	11 (40,7)	0,101	2,554 [0,822-7,936]
CC	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]

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. Построение прогностической модели выполнялось с помощью многофакторного регрессионного анализа с использованием метода обратной пошаговой регрессии.

В результате анализа в модель вошли следующие показатели:

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.

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 $z = -3,195 + 1,431 \cdot \text{Возраст на момент индексного ИМ старше 65 лет (1 - да, 0 - нет)} + 1,659 \cdot \text{Наличие в генотипе доминантного аллеля D}$

полиморфизма I/D гена ACE (да/нет) + 1,805*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).

Если полученное значение меньше 0,5 – предсказывается исход 0 (благоприятное течение), если полученное значение равно или больше 0,5, предсказывается исход 1 (неблагоприятное течение). Чувствительность модели - 73,1%, специфичность - 71,9% (Рисунок 5).

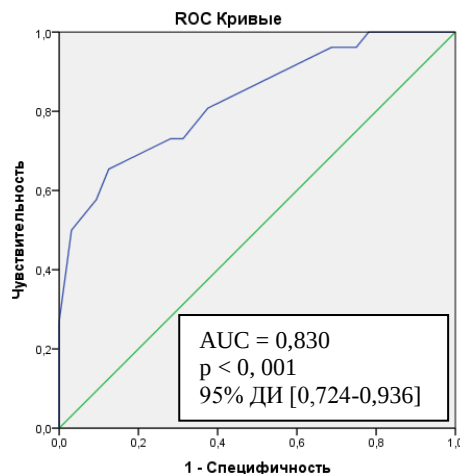


Рисунок 5 - ROC – кривая математической модели прогнозирования неблагоприятного течения постинфарктного периода

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

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.

Разработанная на основной группе формула подверглась процедуре валидации на независимой выборке пациентов (контрольной группе). 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%.

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 1165CC 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. **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, С.А. Афанасьев, А.А. Гарганеева // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2017. – Т. 32, № 1. – С. 36-39.
2. **Александренко, В.А.** Популяционное исследование отдаленных исходов острого инфаркта миокарда в Томске / А.А. Гарганеева, Е.А. Кужелева, В.А. Александренко // Российский кардиологический журнал. – 2017. - № 11. - С. 27-30.
3. **Александренко, В.А.** Клинико-генетические особенности развития осложнений острого инфаркта миокарда / А.А. Гарганеева, В.А. Александренко, Е.А. Кужелева, Э.Ф. Муслимова, С.А. Афанасьев // Генетика. - 2018. – Т. 54, № 10. - С. 1200-1206.
4. **Aleksandrenko, V.A.** Clinical and Genetic Features of the Development of Complications of Acute Myocardial Infarction / A.A. Garganeeva, V.A. Aleksandrenko, E.A. Kuzheleva, E.F. Muslimova, S.A. Afanasiev // Russian Journal of Genetics. – 2018. – Vol. 54, № 10. – P. 1229-1234.
5. **Александренко, В.А.** Взаимосвязь адренореактивности со стадией хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / В.А. Александренко, Т.Ю. Реброва, С.А. Афанасьев, А.А. Гарганеева // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2019. – Т. 34, № 2. - С. 79-83.

6. **Александренко, В.А.** Бета-адренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / А.А. Гарганеева, В.А. Александренко, Е.А. Кужелева, Т.Ю. Реброва // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 1 – С. 20-25.

Глава в монографии

1. **Александренко, В.А.** Эпидемиология хронической сердечной недостаточности / А.А. Гарганеева, Е.А. Кужелева, В.А. Александренко, О.В. Тукиш // Хроническая сердечная недостаточность через призму современных возможностей. Кардиоресинхронизирующая терапия / Под. ред. академика РАН Попова С.В. – Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2020. – Глава 1 – С. 13-39.

Патент на изобретение РФ

1. 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.

Тезисы

1. **Александренко, В.А.** Ассоциация I/D полиморфизма гена ACE со степенью поражения сердечной мышцы, выраженностью коронарного атеросклероза и осложненным течением инфаркта миокарда / В.А. Александренко, Э.Ф. Муслимова // Сборник тезисов докладов шестой научно-практической сессии молодых ученых Кузбасса "Наука-практике" в области сердечно-сосудистых заболеваний. - Кемерово, 2016. - С. 3.
2. **Александренко, В.А.** Ассоциация инсерционно-делеционного полиморфизма гена ACE со степенью поражения сердечной мышцы и осложненным течением инфаркта миокарда / А.А. Гарганеева, В.А. Александренко, С.А. Афанасьев, Э.Ф. Муслимова // Российский национальный конгресс кардиологов. - Екатеринбург, 2016. - С. 520.
3. **Александренко, В.А.** Предикторы развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / В.А. Александренко, Е.А. Кужелева, А.А. Гарганеева // Тезисы Конгресс "Сердечная недостаточность 2016". - Москва, 2016. - С. 167.
4. **Александренко, В.А.** Анализ ассоциаций полиморфизмов I/D гена ACE и T1565C гена ITGB3 с хронической сердечной недостаточностью у больных, перенесших инфаркт миокарда / А.А. Гарганеева, В.А. Александренко, Е.А. Кужелева, Э.Ф. Муслимова, Т.Ю. Реброва, С.А. Афанасьев // Тезисы докладов VIII международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XII Международным

симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIV Ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень, 2017. – С. 77-78.

5. **Aleksandrenko, V.A.** ACE gene I/D polymorphism in patients with metabolic syndrome and myocardial infarction / V.A. Aleksandrenko, A.A. Garganeeva, E.A. Kuzheleva, E.F. Muslimova, T.Y. Rebrova // Materials of the conference «Diabetes mellitus as an integral problem of internal medicine» – Kharkiv, 2017. - P. 16.
6. **Александренко, В.А.** Полиморфизм T1565C гена *ITGB3* при повторных инфарктах миокарда у пациентов разных возрастных групп / А.А. Гарганеева, В.А. Александренко, Е.А. Кужелева, Э.Ф. Муслимова, С.А. Афанасьев // В книге: Генетика человека и патология. Сборник научных трудов (Под редакцией В.А. Степанова). - Выпуск 11. - 2017. - С. 70-71.
7. **Александренко, В.А.** Распространенность и клиническая картина хронической сердечной недостаточности среди пациентов специализированного кардиологического стационара / А.А. Гарганеева, М.А. Кузьмичкина, Е.А. Кужелева, В.А. Александренко, А.Т. Тепляков // Тезисы V Евразийского конгресса кардиологов. – Бишкек, 2017. - № 3. - С. 38.
8. **Александренко, В.А.** Показатели адренореактивности мембран эритроцитов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда / В.А. Александренко, А.А. Гарганеева, Т.Ю. Реброва, С.А. Афанасьев // Тезисы IX межрегиональной научно-практической сессии молодых ученых «Наука-практике» по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний. – Кемерово, 2019. – С. 4.
9. **Aleksandrenko, V.A.** The *PON1* gene Q192R polymorphism in postinfarction patients with chronic heart failure / V.A. Aleksandrenko, A.A. Garganeeva, E.F. Muslimova, S.A. Afanasiev // Cardiovascular Development Meeting 2019 – Malaga, Spain, 2019. – P. 80.

Автор выражает искреннюю благодарность д.м.н., заместителю директора по научной и лечебной работе НИИ кардиологии Томского НИМЦ, руководителю отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ В.В. Рябову, д.м.н., профессору, заведующему лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ С.А. Афанасьеву, д.м.н., профессору, заведующему отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии Томского НИМЦ А.Н. Репину, к.м.н., научному сотруднику лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ Т.Ю. Ребровой и к.м.н., научному сотруднику лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ Э.Ф. Муслимовой, а также коллективу отделения патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ за поддержку и оказание помощи в проведении исследования.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

«РОИМ»	- «Регистр острого инфаркта миокарда»
95%ДИ	- 95% доверительный интервал
ACE	- ген ангиотензинпревращающего фермента
ADRB1	- ген бета-1-адренорецепторов
APOE	- ген аполипопротеина E
β-APM	- показатель бета-адренореактивности мембран эритроцитов
ITGB3	- ген интегрина бета-3
PON1	- ген параоксоназы 1
АГ	- артериальная гипертония
АД	- артериальное давление
БАБ	- бета-адреноблокаторы
ЖЭС	- желудочковая экстрасистолия
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМ	- инфаркт миокарда
КА	- коронарная артерия
КАГ	- коронарная ангиография
КФК	- креатинфосфокиназа
ЛЖ	- левый желудочек
МВ-КФК	- МВ-изоформа креатинфосфокиназы
ОА	- огибающая артерия
ОЛЖН	- острая левожелудочковая недостаточность
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ	- отношение шансов
ПНА	- передняя нисходящая артерия
САС	- симпато-адреналовая система
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

Научное издание

Александренко Виктория Анатольевна

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 18.01.2021. Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ № .
