

МАГАМАДОВ
Иса Супьянович

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У
ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ, С УЧЕТОМ
ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ: *NOS3*, *TP53* И *ACE*

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2025

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

Научный руководитель – доктор медицинских наук Скородумова Елена Андреевна

Официальные оппоненты:

Нифонтов Евгений Михайлович - доктор медицинский наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени Г.Ф. Ланга, профессор кафедры

Качнов Василий Александрович - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, старший преподаватель

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «17» марта 2025 г. в 11:00 часов на заседании диссертационного совета 07.2.002.03 на базе Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 г

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Яковлев Владимир Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

С начала XXI века в современной медицине и отечественном здравоохранении были достигнуты значительные успехи в разработке и внедрении передовых методов диагностики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Эта положительная тенденция привела к снижению статистических показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Российской Федерации (Бойцов С. А., и др. 2018).

Одним из современных и эффективных методов лечения ИБС при многососудистом атеросклеротическом поражении коронарных артерий (МАПКА) в настоящее время является аортокоронарное шунтирование (АКШ), которое значительно уменьшает клинические симптомы ИБС, повышает качество жизни больных, а также увеличивает продолжительность жизни (Head S., et al. 2018; Lawton J., et al. 2022; Neumann F., et al. 2019). Возможны несколько вариантов исполнения данного оперативного вмешательства в зависимости от клинической ситуации, однако в настоящее время в подавляющем проценте случаев АКШ выполняется в условиях искусственного кровообращения (ИК) или на работающем сердце (Melly L., et al. 2018). Однако остаются неясными причины различной эффективности АКШ у больных с одинаковой степенью поражения коронарного русла.

Кроме того, несмотря на достижения в лечении острых и хронических форм ИБС, в течение последних десятилетий бремя хронической сердечной недостаточности (ХСН) выходит на лидирующие позиции среди заболеваний ССЗ (Savarese G., et al. 2023). В большинстве случаев ХСН является следствием перенесенной острой и хронической формы ИБС, характеризуясь частыми госпитализациями по поводу острой декомпенсации ХСН (ОДХСН) и высокой смертностью, тем самым увеличивая нагрузку на систему здравоохранения (Howlett J., et al. 2019).

Внедрение в клиническую практику прогностических шкал, таких как EUROSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) и STS (Society of Thoracic Surgeons), оценивающих госпитальный прогноз у пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам, позволило объективизировать индивидуализированный риск развития различных послеоперационных осложнений, тем самым позволяя выделять пациентов с возможностью коррекции риска и рационализации процесса принятия решений, соответственно, улучшая прогноз. Однако эти шкалы не учитывают генетические факторы риска, хотя они сами по себе могут являться независимыми предикторами, влияющими на прогноз.

Эхокардиография (ЭхоКГ) является основным методом оценки локальной и глобальной сократимости левого желудочка, нарушения которых характерны для больных с ИБС. Однако в последнее время появляется все больше данных о роли диастолической функции левого желудочка, ухудшение которой может опережать развитие систолических нарушений при ишемии миокарда что, в свою очередь, имеет прогностическую ценность для оценки риска развития ХСН (Ohara T., et al. 2010).

Говоря об отдаленном прогнозе пациентов с ИБС и МАПКА, необходимо вспомнить, что АКШ является единственным методом реваскуляризации, действительно влияющим на продолжительность жизни, являясь дополнением к оптимальной медикаментозной терапии ИБС [Гайгиев Т.И., и др. 2024; Mohr F., et al. 2013]. АКШ имеет первый класс рекомендаций с наивысшим уровнем доказанности эффекта в отечественном руководстве по диагностике и лечению стабильной ИБС (Российское кардиологическое общество, 2020). Однако на отдаленный этап влияют множество факторов, а не только проходимость шунтов и исходные клинические характеристики пациента. К настоящему времени было обнаружено несколько десятков генов, которые считаются «виновниками» атеросклероза и ИБС (McPherson R., et al. 2016). Это гены, которые регулируют синтез белков, участвующих в транспорте и метаболизме липидов, а также контролируют тонус и проницаемость сосудистой стенки, выраженность воспаления и апоптоза (Шляхто Е. В., и др. 2018; Malinowski D., et al. 2023; Miyazawa K., et al., 2021). Благодаря прогрессу в области генетики, фармакологии, лабораторной и инструментальной диагностики возможно формирование моделей для оценки прогноза у пациентов после АКШ с целью дальнейшего увеличения продолжительности и улучшения качества жизни пациентов.

Изучение генетических основ ССЗ является одним из наиболее важных вопросов в современной кардиологии, а концепция персонализированной медицины становится все более реализуемой в клинической практике (Коробко И. В., 2018).

Синтез оксида азота (NO) регулируется через изменение экспрессии или активности фермента эндотелиальной NO-синтазы (*NOS3*), которая кодируется геном *NOS3*, данный полиморфизм *T786C* (rs2070744) расположен на 7q36 хромосоме. NO является важным медиатором и регулятором множества биологических процессов в организме человека. Установлено, что он играет ключевую роль в релаксации, снижении миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, участвует в ингибировании адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию, а также окислению липопротеинов низкой плотности (Porov A. F., et al. 2010; Shi J., et al 2021).

Ген-супрессор опухолевого роста *TP53* кодирует белок p53, который регулирует процессы контроля клеточного цикла, апоптоза, репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и ангиогенеза. Однонуклеотидный полиморфизм rs1042522 обуславливает замену гуанина (аминокислота аргинин (*Arg*) в белке p53) на цитозин (пролин (*Pro*)). Варианты гена *TP53* ассоциированы различными биохимическими и функциональными свойствами и могут модифицировать активность репарации ДНК (Francisco G., et al. 2021; Voskarides K., et al. 2023).

Ангиотензин I-превращающий фермент кодируется геном *ACE*, а однонуклеотидный полиморфизм rs179975752 представляет собой наличие (*insertion, I*) или отсутствие (*deletion, D*) *Alu*-повтора, длиной 287 пар нуклеотидных оснований. Известно, что от варианта гена *ACE* зависит уровень ангиотензин превращающего фермента в сыворотке крови, так при варианте *DD* уровень *ACE* выше на 40%, а при варианте *ID* - на 24% по сравнению с вариантом *II* гена *ACE* (Luo Z., et al. 2024; Tran D., et al. 2023).

Степень разработанности темы исследования

На современном этапе имеется большое количество научных данных о положительном влиянии оптимальной медикаментозной терапии и АКШ на прогноз у пациентов со стабильной ИБС (Сабетов А. К., и др. 2024; Chen S., et al. 2017; Kawashima H., et al. 2021; Mohr F., et al. 2013). Однако, сохраняющийся неоптимальный уровень послеоперационных осложнений и отдаленных неблагоприятных исходов диктует необходимость поиска факторов, определяющих негативные исходы (El-Andari R., et al. 2021; Shawon M., et al. 2021; Zhang R., et al. 2023). К ним, кроме известных факторов, относятся и генетические, обусловленные в том числе и заменой одного нуклеотидного основания. Подобные генетические варианты могут влиять как на ранний, так и на отдаленный послеоперационный прогноз после АКШ. Например, у пациентов после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) варианты гена *NOS3* ассоциировались с различной частотой рестеноза в стенке после ЧКВ, тогда как варианты гена *ACE* ассоциировались с различным риском острого повреждения почек и тромбоза стента (Налесник Е.О., и др. 2022; Zimbakov Z., et. 2022). Однако существует дефицит научных данных, оценивающих возможность влияния генетических вариантов на ремоделирование миокарда и послеоперационные исходы у пациентов после АКШ. При этом все чаще и громче говорят о персонализированной медицине, которую сложно представить без учета генетических особенностей пациентов, поэтому принципиально важны исследования в этой области медицины. Одним из путей оценки и оптимизации рисков у пациентов после АКШ является проведение анализа большого массива данных, таких как клинические, функциональные, инструментальные, лабораторные и других показатели с учетом генетических вариантов с целью выявления признаков, указывающих на неблагоприятный прогноз для конкретной группы пациентов.

Цель исследования

Определить прогностические подходы к выявлению неблагоприятных исходов у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся аортокоронарному шунтированию, с учетом полиморфизма генов: *NOS3*, *TP53* и *ACE*.

Задачи исследования

1. Изучить ранний послеоперационный прогноз у больных с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования с учетом полиморфизма генов *NOS3*, *TP53* и *ACE*.
2. Проанализировать ремоделирование миокарда на отдаленном этапе у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов: *NOS3*, *TP53* и *ACE*.
3. Оценить ассоциацию вариантов генов *NOS3*, *TP53* и *ACE* с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями на отдаленном этапе после аортокоронарного шунтирования.
4. Выявить корреляционную связь эхокардиографических показателей, определенных на дооперационном этапе, с учетом вариантов генов *NOS3*, *TP53* и *ACE* с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями после аортокоронарного шунтирования.

Научная новизна

У пациентов с многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий, подвергшихся аортокоронарному шунтированию, определена частота вариантов генов, участвующих в регуляции тонуса сосудистой стенки – *NOS3* (*T786C*), апоптоза клеток – *TP53* (*Arg72Pro*) и ангиотензин-превращающего фермента – *ACE* (*I/D*).

Впервые выявлено, что аллель *C* гена *NOS3* на раннем послеоперационном этапе после аортокоронарного шунтирования ассоциирован с выраженностью системной воспалительной реакции, а также повышением риска развития послеоперационной фибрилляции предсердий.

Впервые проведена оценка влияния полиморфизма генов *NOS3* (*T786C*), *TP53* (*Arg72Pro*) и *ACE* (*I/D*) на ремоделирование миокарда и диастолическую функцию левого желудочка на отдаленном этапе после аортокоронарного шунтирования.

Выявлено, что наличие аллелей *Arg* гена *TP53* и *D* гена *ACE* являются негативными прогностическими маркерами острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности в течение 18 месяцев после аортокоронарного шунтирования.

Определено, что варианты *Pro/Pro* гена *TP53* и *II* гена *ACE* ассоциированы с лучшим качеством жизни по шкале MLHFQ у пациентов на отдаленном этапе после аортокоронарного шунтирования.

Выявлено, что определенные эхокардиографические показатели у пациентов с различными вариантами генов *NOS3*, *TP53*, *ACE* определяют прямые и отрицательные корреляционные связи, от умеренной до высокой степени тесноты с неблагоприятными исходами после аортокоронарного шунтирования.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе проведенного исследования и оценки молекулярно-генетических показателей *NOS3* (*T786C*), *TP53* (*Arg72Pro*) и *ACE* (*I/D*) в сочетании с лабораторными и инструментальными данными были обнаружены основные предикторы неблагоприятного прогноза, как на раннем послеоперационном этапе, так и в отдаленном периоде наблюдения у пациентов с ИБС после АКШ. Пациенты с повышенным риском послеоперационных осложнений и негативным отдаленным прогнозом были обнаружены при раннем определении генетических факторов и сопоставлении их с лабораторными и инструментальными данными. Это может оказать положительное влияние на стратегию ведения и динамического наблюдения данной пациентов, как в стационаре, так и амбулаторно, что в свою очередь позволит использовать индивидуальный подход к выбору медикаментозной терапии и особенностям динамического наблюдения для каждого пациента.

Для выявления групп повышенного риска развития послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП) и последующего персонализированного подхода к профилактике возможно определение полиморфизма гена *NOS3* для больных ИБС, у которых планируется АКШ.

Полиморфные варианты гена *TP53* и *ACE* могут быть определены для прогнозирования характера ремоделирования в отдаленном периоде наблюдения после АКШ. Это позволяет использовать персонализированный подход к характеру лекарственной терапии и наблюдению за уязвимыми группами больных.

Генетическое тестирование для оценки вариантов гена *TP53* и *ACE* могут быть полезны для выявления пациентов с повышенным риском развития острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности в отдаленном периоде наблюдения после АКШ.

Методология и методы исследования

Исследование было выполнено в соответствии с принципами медицины, основанной на доказательствах, на базе Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» и являлось проспективным, открытым и одноцентровым. Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом института в 2021 г.

Теоретическая база диссертационной работы базируется на научных трудах отечественных и иностранных ученых, осветивших проблемы пери- и послеоперационного прогноза АКШ, ремоделирования миокарда и особенности персонифицированного подхода в кардиологии. Объект исследования – больные со стабильной ИБС и МАПКА, подвергнутые АКШ. Предмет исследования – состояние сердечно-сосудистой системы, особенности носительства генов-кандидатов, а также краткосрочный и долгосрочный прогноз.

Работа выполнена с использованием общенаучных (описание качественных и количественных результатов), общелогичных (анализ, синтез) и специальных методов. Эти методы включают клинические обследования, лабораторно-инструментальную диагностику, включая молекулярно-генетическое тестирование; оценку проспективных данных, практическую оценку результатов и медицинское прогнозирование.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарных артерий, подвергнутых аортокоронарному шунтированию, отмечается более выраженная и пролонгированная системная воспалительная реакция, острое повреждение почек и увеличение риска развития послеоперационной фибрилляции предсердий в зависимости от вариантов генов *NOS3*, *TP53* и *ACE*.
2. За 18 месяцев наблюдения у пациентов с вариантами гена *TP53* и *ACE* происходит ремоделирование миокарда в виде увеличения размеров и объемов левого желудочка и предсердия, нарастание диастолической дисфункции левого желудочка до 2 степени с повышением давления наполнения левого предсердия и существенное увеличение риска развития острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности, в то время как у ряда пациентов отмечается достоверное улучшение качества жизни по шкале MLHFQ.
3. Варианты генов *NOS3*, *TP53* и *ACE* определяют степень корреляции эхокардиографических показателей с такими неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями как: послеоперационная фибрилляция предсердий, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности и летальность в течение 18 месяцев после аортокоронарного шунтирования, тем самым являясь генетическими маркерами.

Степень достоверности и апробация результатов диссертации

Достоверность диссертационного исследования подтверждают достаточная по объему выборка больных (179 пациентов), широкий список проведенных лабораторных, в том числе молекулярно-генетических и инструментально-клинических исследований, а также тщательный анализ и обработка полученных данных с использованием современных статистических методов.

Главные положения диссертационной работы были изложены на международных, всероссийских и региональных конгрессах, конференциях и съездах: IX Международный образовательный форум «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2022); XVII Национальный Конгресс терапевтов (Москва, 2022); Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2023); VI Всероссийская конференция молодых терапевтов (Казань, 2023); Юбилейный X форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества (Кемерово, 2023); Российский национальный конгресс кардиологов Российского кардиологического общества (Москва, 2023); Международная

конференция Американского колледжа кардиологов (Манила, Филиппины, 2023); 12-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2023); II-ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция по вопросам военно-полевой терапии, посвященная 120-летию со дня рождения Б.Д. Ивановского. (Санкт-Петербург, 2023); XVIII Национальный конгресс терапевтов (Москва, 2023); Национальный конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2023» (Москва, 2023); Европейский конгресс по внутренней медицине (Стамбул, Турция, 2024); XI Форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества (Краснодар, 2024); Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2024» (Москва, 2024), Российский национальный конгресс кардиологов (Санкт-Петербург, 2024).

В ходе диссертационного исследования было опубликовано 4 научных статьи, из них 3 - в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Внедрение результатов диссертационного исследования в клиническую практику

Определённые в ходе исследования маркеры неблагоприятного прогноза в раннем послеоперационном и отдаленном периодах после АКШ, а также сформулированные практические рекомендации были внедрены в клиническую практику отделения кардиохирургии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, в работу отделения кардиохирургии СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», а также в образовательный процесс учебного центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе.

Личный вклад автора

Автор принимал участие на всех этапах диссертационной работы, начиная от разработки дизайна исследования, отбора пациентов, их курации на госпитальном этапе и наблюдении в отдаленном периоде; осуществлял клиническое обследование больных, частично был задействован в выполнении ряда лабораторных и молекулярно-генетических исследований, самостоятельно выполнял функциональные методы исследования, интерпретировал их результаты. Диссертант принимал участие в определении основной идеи, цели, задачи исследования и методов их выполнения. Полученные данные были самостоятельно внесены в электронную базу с последующей ее статистической обработкой и анализом. Полученные результаты исследования автор обобщил в научных публикациях. Таким образом, личный вклад автора в работу составил 90 %.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста. Рукопись структурирована и состоит из основных глав: введение, обзор литературы, материалы и методы, 4 главы собственных результатов исследования, обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Кроме того, диссертация включает в себя перспективы развития темы исследования, список сокращений и список литературы. В тексте используются двадцать рисунков и тридцать восемь таблиц. Из 157 источников, включенных в список 29 - российских, и 128 - зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика обследованных больных, дизайн и методы исследования

Исследование проведено на базе ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе» с включением 179 пациентов с ИБС и МАПКА госпитализированных в стационар с 2018 по 2022 годы для планового АКШ. Средний возраст больных составлял 62 ± 8 лет, 85% мужчин и 15% женщин.

Всем больным измерялся рост, масса тела, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) и площадь поверхности тела. Проводился осмотр, сбор анамнеза, оценка качества жизни по шкале

MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), оценка функционального класса (ФК) ХСН проводилась с помощью теста с шестиминутной ходьбой (Т6МХ).

Клинический анализ крови выполнялся на аппарате SystemXT-4000i (Япония, 2010 год), биохимический анализ крови на аппарате Roshe Cobas с 501 (Швейцария, 2011 год), определение С-реактивного белка (СРБ) и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) выполнялось на аппарате Hitachi (Япония, 2014 год).

Проводилось молекулярно-генетическое исследование для определения полиморфизма генов: *NOS3 (T786C)*, *TP53 (Arg72Pro)*, *ACE (I/D)*. Методика выявления генетических вариантов основывалась на полимеразной цепной реакции «SNP-экспресс» с использованием праймеров ООО «Литех» (Москва). Проводили анализ геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты, выделенной из лейкоцитов крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь».

ЭхоКГ выполнялось на аппарате General Electric Vivid S70N (2017, США) с использованием секторного фазированного матричного датчика M5Sc-d с частотой 1.5-4.6 МГц в стандартных режимах: одномерном (М-режим), двухмерном (В-режим), а также доплерографии (импульсной, постоянной и тканевой).

Исследование состояло из 3 этапов: предоперационный этап, госпитальный этап (ранний послеоперационный этап после АКШ), отдаленный этап (наблюдение в течение 18 месяцев после АКШ). На предоперационном этапе проводился осмотр, сбор анамнеза, оценка качества жизни по шкале MLHFQ, выполнялось комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, в том числе генетическое тестирование для определения полиморфизма генов: *NOS3 (T786C)*, *TP53 (Arg72Pro)*, *ACE (I/D)*. На госпитальном этапе после выполнения АКШ до выписки из стационара выполнялись стандартное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование.

Наблюдение за пациентами, выписанными из стационара, продолжалось в течение 18 ± 2 месяцев. На 3, 6, 12, 18 месяцы наблюдения осуществлялся телефонный звонок для оценки жалоб и самочувствия пациента, приверженности к лекарственной терапии по шкале Мориски-Грина, частоты и причины госпитализаций в стационар. В случае развития летального исхода по возможности узнавали у родственников дату и причину смерти. Все больные приглашались на повторный визит в среднем через 18 месяцев в клинику СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, где проводился осмотр, оценка качества жизни по шкале MLHFQ и выполнение ЭхоКГ.

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Статистическая обработка данных

В зависимости от вида распределения количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены средним значением \pm ошибка среднего. Для сравнения в независимых группах показателей с этим распределением был использован параметрический непарный t-тест Стьюдента. При распределении количественных показателей, отличных от нормального, данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного интервала. Для сравнения в независимых группах таких показателей применялся непараметрический U-тест Манна-Уитни. Кроме этого, использовался однофакторный анализ - отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Для выявления корреляционных связей использовался метод корреляционного анализа с определением коэффициента корреляции r_{xy} Пирсона. При $r_{xy} > 0$ связь была прямой, при $r_{xy} < 0$ обратной. Степень тесноты связи определялась по шкале Чеддока: $< 0,1$ - связь отсутствует; $0,1-0,3$ - слабая; $0,3-0,5$ - умеренная; $0,5-0,7$ - заметная; $0,7-0,9$ - высокая; $0,9-0,99$ - весьма высокая. Критический уровень значимости p считали равным $0,05$. Статистический анализ выполнялся с помощью программного обеспечения SPSS v. 27 (IBM, США).

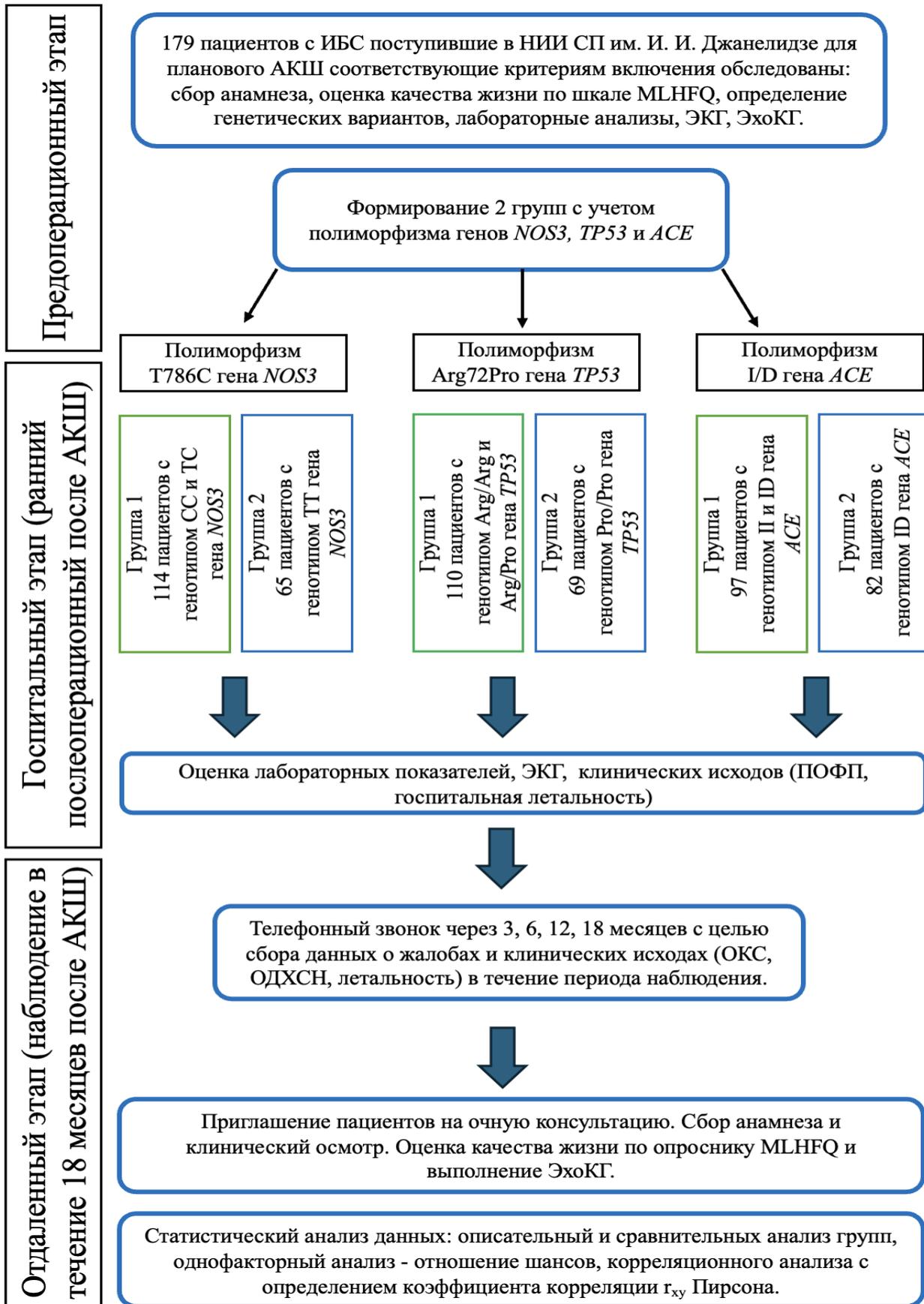


Рисунок 1 – Схематическое изображение дизайна исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 179 пациентов с ИБС и МАПКА с полиморфизмом генов *NOS3*, *TP53*, *ACE*, подвергшихся плановому АКШ. Возраст пациентов исследуемой выборки, а также преобладание мужчин в ней не имели различий с данными наиболее значимых клинических исследований, посвященных АКШ (Head et al., 2018; Mäkikallio et al., 2016; Serruys et al., 2009).

Полиморфизм *T786C* гена *NOS3*

Пациенты с полиморфизмом *T786C* гена *NOS3* были разделены на 2 группы. Первую группу составили 114 человек – с генотипами *CC* и *CT* гена *NOS3*: 87,0 % мужчин, 13,0 % женщин, средний возраст $-61,0 \pm 7,4$ лет, вторую - 65 человек с генотипом *TT* гена *NOS3*: 82,0 % мужчин, 18,0 % женщин, средний возраст $62,0 \pm 4,9$ года.

Среди больных, включенных в исследование, вариант *CC* встречался у 32, *CT* был 82 и 65 пациентов имели генотип *TT* гена *NOS3*. Частоты аллелей *C* и *T* составили 40,8% и 59,2% соответственно. В исследуемых выборках отмечалась высокая распространенность гипертонической болезни (ГБ), постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) и ХСН. Пароксизмальная фибрилляция предсердий (ПФП) и сахарный диабетом (СД) 2 типа имелся у каждого пятого и третьего больного в сравниваемых группах соответственно. Почти половина пациентов в выборках имели в анамнезе активное курение или курение в течение последнего года. Больные в исследуемых группах имели преимущественно нормальную массу тела и ИМТ составил $27,8 \pm 0,6$ кг/м² в первой и $27,8 \pm 0,7$ кг/м² во второй ($p > 0,05$).

Пациенты в обеих выборках получали стандартную терапию ИБС и ХСН согласно национальным рекомендациям, а также имели высокую приверженность к терапии по шкале Мориски-Грина. У больных в обеих группах до операции отмечалось одинаковое качество жизни по шкале MLHFQ. У большинства пациентов имелись легкие нарушения толерантности к физическим нагрузкам по результатам Т6МХ: 434 ± 13 метров в 1 группе и 425 ± 17 метров во второй соответственно ($p > 0,05$).

ИК является известным фактором, способствующим системной воспалительной реакции (СВР) у пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам. Полиморфизм *T786C* гена *NOS3* опосредует различную степень выработки синтазы оксида азота и соответственно, может влиять на выраженность СВР. Так, лейкоцитоз, ширина распределения эритроцитов (RDW-CV) и СРБ на 7 сутки после АКШ у пациентов с аллелем *C* были статистически значимо выше, чем у больных с генотипом *TT* гена *NOS3* (таблица 1).

Таблица 1 - Лабораторные показатели в сравниваемых группах после АКШ

Показатель (норма)	Группа 1 (генотип <i>CC+CT</i>) n=114	Группа 2 (генотип <i>TT</i>) n=65	p
Лейкоциты, 10^9 /л (4,0-9,0)	$9,8 \pm 0,4$	$8,2 \pm 0,4$	0,012
RDW-CV, % (11,6-14,8)	$14,2 \pm 0,2$	$13,5 \pm 0,1$	0,006
СРБ, мг/л (0-5)	$145,4 \pm 13,8$	$109,1 \pm 11,3$	0,043
NT pro-BNP, пг/мл (0-125)	$754,2 \pm 93,8$	$548,5 \pm 90,3$	0,121

В группе пациентов с генотипом *CC* и *CT* частота развития ПОФП была значительно выше и встречалась у 21 пациента в отличие от 3 больных генотипом *TT*, ОШ 3,99; 95 % ДИ: 1,14-13,89; $p = 0,047$ (рисунок 2).

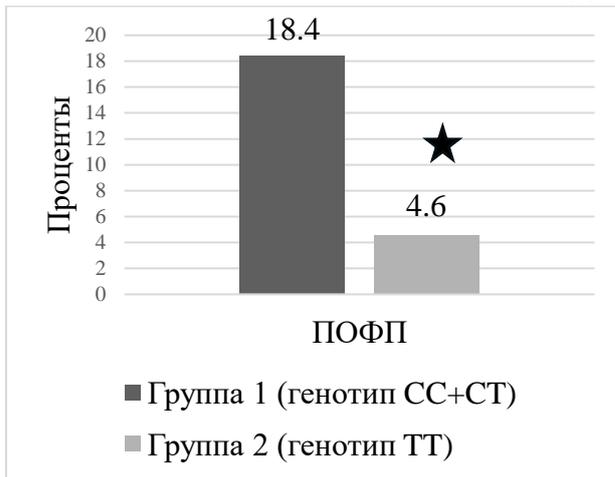


Рисунок 2 – Частота развития послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с полиморфизмом *T786C* гена *NOS3* после АКШ.

Примечание: ★ - $p < 0,05$

В период госпитализации в каждой из сравниваемых групп диагностировано по три ИМ, из них у пациентов с генотипами *CC* и *CT* два ИМ соответствовали критериям 5 типа, у одного был диагностирован повторный ИМ, тогда как у пациентов с генотипом *TT* все три ИМ соответствовали диагностическим критериям 5 типа.

На госпитальном этапе после АКШ, в группе пациентов с вариантами *CC* и *CT* гена *NOS3* было зафиксировано четыре летальных исхода: первый и второй - вследствие периоперационного и повторного инфаркта миокарда, третий - вследствие мезентериального тромбоза и четвертый явился следствием полиорганной недостаточности. В группе больных с генотипом *TT* скончался 1 пациент от полиорганной недостаточности. Госпитальная летальность среди больных с генотипами *CC* и *CT* составила 3,5%, а при генотипе *TT*- 1,5% ($p > 0,05$). На предоперационном этапе структурно-функциональных различий по данным ЭхоКГ в группах выявлено не было, фракция выброса (ФВ) левого желудочка была сохранной.

После выписки из стационара за 18 месяцев наблюдения контакт с 11 больными из выборки с генотипами *CC* и *CT* и с 6 из группы с вариантом *TT* гена *NOS3* был утерян, соответственно, данные об отдаленном периоде у этих пациентов отсутствуют. За 18 месяцев наблюдения острый коронарный синдром (ОКС) возник у равного количества пациентов: у 5 в каждой группе, $p > 0,05$. В группе больных с генотипами *CC* и *CT* ОДХСН в отдаленном периоде наблюдения развилась у 24 (23,3%) больных, тогда как во группе с генотипом *TT* гена *NOS3*- у 9 (15,3%), $p > 0,05$. В течение 18 месяцев наблюдения в группе больных с аллелем *C* гена *NOS3* зафиксировано 10 летальных исходов, тогда как в группе с вариантом *TT*- 5, $p > 0,05$. Общая летальность за период наблюдения в группе больных с аллелем *C* гена *NOS3* составила 12,3%, во 2- 9,2%, $p > 0,05$. По данным Роров А. и соавторов, достоверных различий в госпитальной летальности у пациентов с полиморфизмом *T786C* гена *NOS3* подвергшихся плановому АКШ в зависимости от вариантов гена *NOS3*, выявлено не было, что согласуется с нашими данными [Роров et al., 2009, 2010].

За 18 месяцев наблюдения после АКШ среди пациентов 1 группы (*CC+CT*) значимых изменений, кроме уменьшения индекса массы миокарда (ИММ) $114,6 \pm 7,2$ до $98,6 \pm 4,8$ и увеличения передне-заднего размера левого предсердия (ЛП) от $39,8 \pm 0,8$ до $44,4 \pm 1,1$, выявлено не было. У больных с генотипом *TT* значимых изменений объемов и размеров сердца, а также внутрисердечной гемодинамики по данным ЭхоКГ не отмечалось.

При сравнении ЭхоКГ показателей между группами через 18 месяцев после АКШ выявлено, что у пациентов с аллелем *C* гена *NOS3* отмечалась более высокая скорость *E*- $77,9 \pm 4,6$ в отличие от группы пациентов с генотипом *TT*- $62,9 \pm 4,6$ см/с ($p = 0,033$), как и соотношение *E/e'* у больных с аллелем *C* гена *NOS3*- $13,2 \pm 1,4$, по сравнению с больными с вариантом *TT*- $8,6 \pm 1,3$ см/с ($p = 0,021$), что отражало сравнительно более выраженное нарушение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). При этом, если учитывать, что индекс локальной сократимости (ИЛС) был $1,3 \pm 0,1$ в группе больных с аллелем *C*, тогда как в группе генотипом *TT* гена *NOS3*- $1,0 \pm 0,1$ ($p = 0,009$) так же был достоверно больше, то эти изменения являются закономерными.

Полиморфизм *Arg72Pro* гена *TP53*

Пациенты с полиморфизмом *Arg72Pro* гена *TP53* сформировали 2 группы. Первую выборку составили 110 больных – с вариантами *Arg/Arg* и *Arg/Pro*: 81 % мужчин, 19 % женщин, средний возраст - 64,6±1,0 года. Во второй - 69 пациентов с вариантом *Pro/Pro*: 88 % мужчин, 12 % женщин, средний возраст - 62,6±2,2 года. У 47 больных был выявлен генотип *Arg/Arg*, 63 имели вариант *Arg/Pro* и оставшиеся 69 пациентов имели вариант *Pro/Pro* гена *TP53*. Частоты аллелей *Arg* и *Pro* составили 43,8% и 56,2% соответственно.

В обеих выборках отмечалась высокая распространенность ГБ (80-86%), ПИКС (81-84%) и ХСН (85-88%). СД 2 типа встречался примерно у трети больных в каждой из групп. ПФП в анамнезе отмечалась у 15-20% пациентов. Активное курение или анамнез курения в течение последнего года присутствовал практически у половины больных в обеих группах.

Пациенты в обеих группах получали рекомендованную национальными руководствами терапию ИБС и ХСН, а так же имели высокую приверженность к терапии по шкале Мориски-Грина. ИМТ в исследуемых группах составил 27,8±0,6 кг/м² и 27,5±1,0 кг/м², p>0,05. Группа пациентов с генотипами *Arg/Arg* и *Arg/Pro* по Т6МХ проходили в среднем 446±13 метров по сравнению с пациентами с генотипом *Pro/Pro* гена *TP53* 412±18 метров (p>0,05). Пациенты преимущественно имели 1 ФК по результатам Т6МХ, реже 2 ФК и при этом менее 20% не имели нарушений толерантности к физическим нагрузкам. ПОФП на раннем послеоперационном этапе были зарегистрированы у 18 (16,4%) больных с вариантами *Arg/Arg* и *Arg/Pro* и у 8 (11,1%) с вариантом *Pro/Pro*, p>0,05.

На стационарном этапе у пациентов с генотипами *Arg/Arg* и *Arg/Pro* было диагностировано четыре ИМ из которых три соответствовали критериям 5 типа ИМ, у одного был диагностирован повторный ИМ, тогда как у пациентов с генотипом *Pro/Pro* диагностировано два ИМ 5 типа. На госпитальном этапе после АКШ в первой группе (*Arg/Arg* и *Arg/Pro*) было зафиксировано три летальных исхода: первый - вследствие повторного ИМ, второй - вследствие мезентериального тромбоза, и третий явился следствием полиорганной недостаточности. Во 2 группе (*Pro/Pro*) скончалось два пациента: первый - от периоперационного ИМ, второй - от полиорганной недостаточности. Госпитальная летальность среди пациентов с вариантами *Arg/Arg* и *Arg/Pro* гена *TP53* составила 2,7%, а с вариантом *Pro/Pro* гена *TP53* 2,9%.

На предоперационном этапе у больных с вариантами *Arg/Arg* и *Arg/Pro* отмечалось сравнительно низкое количество тромбоцитов, в том числе и крупных с меньшей шириной распределения, при этом данные показатели оставались в пределах референтных значений (таблица 2).

Таблица 2 - Лабораторные показатели в сравниваемых группах до АКШ

Показатель, (норма)	Группа 1 (генотип <i>Arg/Arg+Arg/Pro</i>) n=110	Группа 2 (генотип <i>Pro/Pro</i>) n=69	p
Гематокрит, % (39-49)	22,7±4,1	34,7±2,8	0,017
Тромбоциты 10 ⁹ /л (150-400)	231,1±7,0	285,5±10,5	0,001
PDW, % (10,0-20,0)	6,0±0,8	9,8±0,8	0,002
P-LCR, % (13,0-43,0)	14,3±2,0	21,8±2,0	0,009

Примечание: PDW - ширина распределения тромбоцитов. P-LCR - содержание крупных тромбоцитов.

В ранний послеоперационный период у всех пациентов отмечалась выраженная СВР показатели NT pro-BNP превышали норму 4 раза, а СРБ - практически в 20 раз, однако статистически значимой разницы между сравниваемыми группами выявлено не было. На этом фоне определялось повреждение почек, возникающего вследствие операционной травмы и выраженной СВР в ответ на ИК, выражавшееся в увеличении уровня креатинина в обеих группах и снижением уровня СКФ с 72,2 до 61,4 мл/мин/1,73м² у больных с аллелем *Arg* гена *TP53*, а в группе с вариантом *Pro/Pro* гена *TP53* с 74,2 до 68,9 мл/мин/1,73м². Однако в группе больных с аллелем *Arg* гена *TP53* уровень креатинина в раннем послеоперационном периоде был

статистически значимо выше (на 17 мкмоль/л) по сравнению с больными с генотипом *Pro/Pro* (таблица 3).

Таблица 3 - Лабораторные показатели в сравниваемых группах после АКШ

Показатель	Группа 1 (генотип <i>Arg/Arg+Arg/Pro</i>) n=110	Группа 2 (генотип <i>Pro/Pro</i>) n=69	p
ОЛП, мл	79,9±7,7	61,8±2,7	0,032
ИОЛП, мл/м ²	34,1±1,8	43,0±3,5	0,025
Е/А	0,7±0,03	1,0±0,05	0,001
Е/е', см/с	12,7±1,0	9,1±0,3	0,001
ИЛС ЛЖ	1,1±0,02	1,2±0,05	0,001

Примечание: СКФ- скорость клубочковой фильтрации,

Выраженность степени атеросклеротического поражения коронарного русла по шкале SYNTAX I (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) в сравниваемых группах была на уровне промежуточно-высокого риска, и статистически не различалась. При этом в большинстве случаев в обеих группах АКШ проводилось с ИК, и только у трети пациентов операция проводилась в условиях работающего сердца. Длительность ИК в сравниваемых группах не различалась и составила в среднем 60 минут. Количество сформированных шунтов в обеих группах было сопоставимо и составляло в среднем 3 шунта, при этом левая внутренняя маммарная артерия использовалась в 99% случаев.

На предоперационном этапе у больных с аллелем *Arg* гена *TP53*- объем ЛП и его индекс были на 18,1 мл и 9 мл/м² больше по сравнению группой больных с вариантом *Pro/Pro* гена *TP53* (p<0,05). В сравниваемых выборках имелись различия в показателях, характеризующих диастолу ЛЖ. Так, отношение скорости трансмитрального потока в фазу пассивного наполнения ЛЖ (Е) к скорости трансмитрального потока во время систолы ЛП (А), было выше на 0,3 у пациентов с вариантом *Pro/Pro*, как и отношение Е/е' на 3,6 см/с было выше в той же выборке в сравнении с носителями аллеля *Arg* гена *TP53* (p<0,05). Зон нарушения локальной сократимости ЛЖ в группе с аллелем *Arg* гена *TP53* было больше, что проявлялось большим ИЛС 1,2 против 1,1 – в группе с генотипом *Pro/Pro* гена *TP53* (таблица 4).

Таблица 4 - ЭхоКГ показатели в сравниваемых группах перед операцией АКШ

Показатель, (норма)	Группа 1 (генотип <i>Arg/Arg+Arg/Pro</i>) n=110	Группа 2 (генотип <i>Pro/Pro</i>) n=69	p
Креатинин, мкмоль/л (60-120)	123,5±6,7	106,2±4,2	0,031
СКФ, мл/мин/1,73м ² (>90)	61,4±3,2	68,9±3,2	0,099
СРБ, мг/л (0-5)	107,8±6,7	123,5±4,2	0,099
NT pro-BNP, пг/мл (0-125)	669,8±87,3	679,5±109,8	0,945

После выписки из стационара за 18 месяцев наблюдения контакт с 12 больными из группы с генотипами *Arg/Arg* и *Arg/Pro* и с 5 из группы с генотипом *Pro/Pro* гена *TP53* был утерян, соответственно, данные об отдаленном периоде у этих пациентов отсутствуют.

За 18 месяцев наблюдения после АКШ в обеих группах отмечалась тенденция к улучшению качества жизни по шкале MLHFQ, только у пациентов с вариантом *Pro* гена *TP53* она достигла статистической достоверности (рисунок 3).

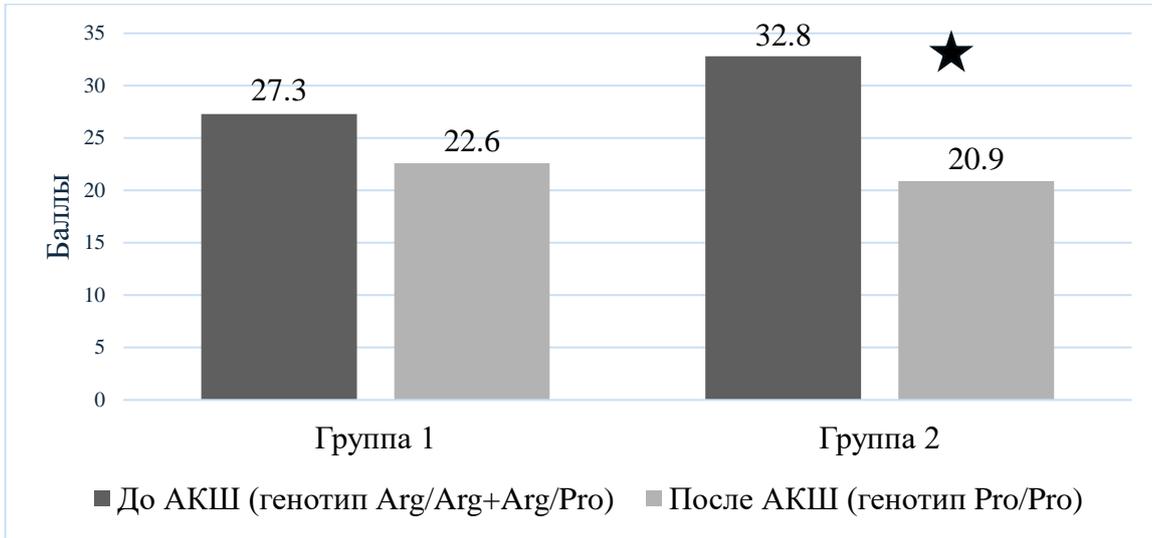


Рисунок 3 - Динамика изменения качества жизни по шкале MLHFQ до АКШ и через 18 месяцев после АКШ у больных с полиморфизмом *Arg72Pro* гена *TP53*

Примечание: ★ - $p < 0,05$

За 18 месяцев наблюдения ОКС возник у относительно небольшого количества пациентов, примерно у 6% в обеих группах, $p > 0,05$. ОДХСН в отдаленном периоде наблюдения в группе пациентов с аллелем *Arg* развилась у 27, тогда как у больных с генотипом *Pro/Pro* - только у 6 (ОШ 2,51; 95 % ДИ: 1,35-6,12; $p = 0,038$). В течение 18 месяцев наблюдения в выборке с аллелем *Arg* зафиксировано 11 летальных исходов, тогда как в группе с генотипом *Pro/Pro* - 4, $p > 0,05$. Общая летальность за период наблюдения в группе больных с аллелем *Arg* составила 12,7%, а в группе с генотипом *Pro/Pro* - 8,7%, $p > 0,05$ (рисунок 4).

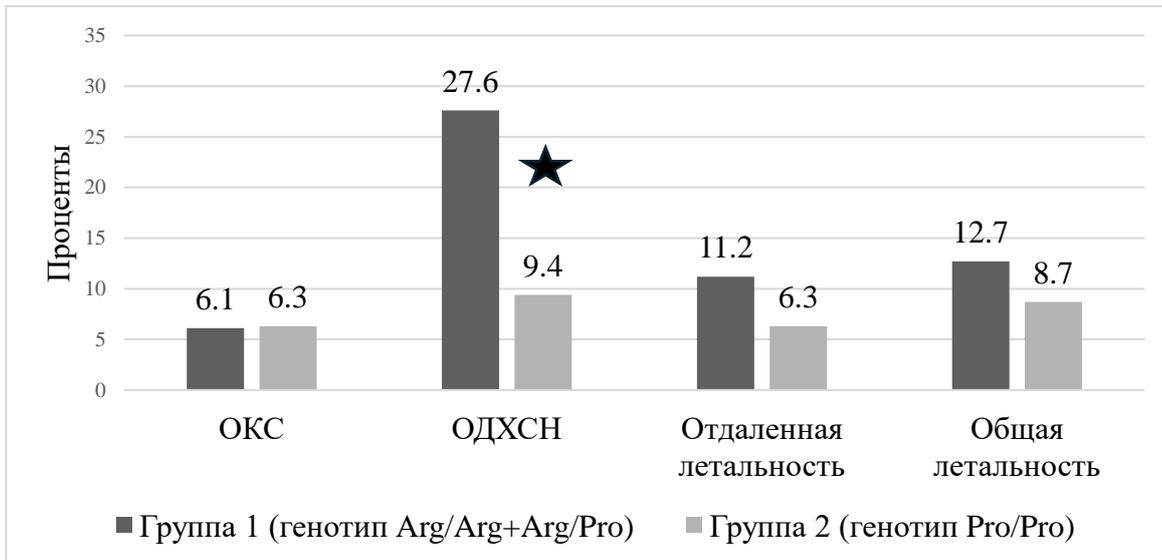


Рисунок 4 – Клинические исходы за 18 месяцев наблюдения после АКШ у больных с полиморфизмом *Arg72Pro* гена *TP53*

Примечание: ★ - $p < 0,05$

За 18 месяцев наблюдения после АКШ у пациентов с аллелем *Arg* гена *TP53* было выявлено статистически значимое увеличение конечно-диастолического объема (КДО) и конечно-систолического объема (КСО) на 8,9 и 6,6 мл. У пациентов с ИБС и гибернацией миокарда, интенсивность апоптоза кардиомиоцитов, выраженная в виде апоптотического индекса, обратным образом коррелирует с ФВ ЛЖ через 1 год после АКШ (Angelini et al., 2007). Изменение геометрии ЛЖ у пациентов с вариантами *Arg/Arg* и *Arg/Pro* выражалось в уменьшении ИММ на 11,5 г/м² и относительной толщины стенок (ОТС) на 0,3. Также в выборке больных с аллелем *Arg* отмечались значимые изменения, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ. Так передне-задний размер ЛП увеличился на 3,4 мм, ОЛП - на 9 мл. Прогрессирование диастолической дисфункции от нарушенной релаксации ЛЖ к псевдонормализации, которое выражалось в увеличении

скорости трансмитрального потока в фазу пассивного наполнения на 10,1 см/с и отношения E/A на 0,8, а также увеличения соотношения скоростей трансмитрального потока (E/e') и скорости движения кольца митрального клапана (e') на 2,2 см/с (таблица 5).

Таблица 5 - Динамика ЭхоКГ показателей в 1 группе перед операцией АКШ и через 18 месяцев наблюдения

Показатель	Группа 1 (генотип <i>Arg/Arg+Arg/Pro</i>) n=98		
	До АКШ	После АКШ	p
КДО ЛЖ, мл	104,4±4,2	113,3±5,6	0,039
КСО ЛЖ, мл	45,8±3,5	52,4±4,7	0,025
ИММ ЛЖ, г/м ²	109,3±5,0	97,8±3,2	0,015
ОТС ЛЖ	0,47±0,1	0,44±0,1	0,011
ЛП, мм	40,2±0,5	43,6±0,6	0,001
ОЛП, мл	59,7±2,5	68,7±3,5	0,030
E/A	0,9±0,1	1,7±0,3	0,050
E, см/с	66,9±3,3	77,0±3,9	0,035
E/e', см/с	10,5±0,6	12,7±1,0	0,009

У пациентов с генотипом *Pro/Pro* отмечалось нарастание e' с 6,8 до 7,5 и E/e' с 7,2 до 9,1 см/с, что было статистически значимо, однако не говорило о прогрессировании диастолической дисфункции ЛЖ. Значимых изменений в отношении остальных показателей выявлено не было (таблица 6).

Таблица 6 - Динамика ЭхоКГ показателей во 2 группе перед операцией АКШ и через 18 месяцев наблюдения

Показатель	Группа 2 (генотип <i>Pro/Pro</i>) n=64		
	До АКШ	После АКШ	p
e', см/с	6,8±0,2	7,5±0,3	0,009
E/e', см/с	7,2±0,5	9,1±0,3	0,001

Через 18 месяцев после АКШ у больных с генотипом *Pro/Pro* ИОЛП был статистически значимо больше по сравнению с группой больных с аллелем *Arg* гена *TP53*, при этом у этих же больных отмечалось сравнительно высокое соотношение E/e' по сравнению с больными с генотипом *Pro/Pro* гена *TP53* (p<0,001). В отношении остальных показателей, отражающих размеры и объемы, а также систолическую функцию ЛЖ значимых различий выявлено не было (таблица 7).

Таблица 7 - Данные ЭхоКГ сравниваемых групп через 18 месяцев после АКШ

Показатель	Группа 1 (генотип <i>Arg/Arg+Arg/Pro</i>) n=98	Группа 2 (генотип <i>Pro/Pro</i>) n=64	p
ИОЛП, мл/м ²	34,1±1,8	43,0±3,5	0,025
E/e', см/с	12,7±1,0	9,1±0,3	0,001

Полиморфизм I/D гена ACE

Больных с полиморфизмом I/D гена ACE разделили на 2 группы. В 1 группе - 97 человек, с вариантами II и ID: 83% мужчин, 17% женщин, средний возраст 63±8 лет. Во 2 - 82 больных с вариантом DD: 89% мужчин, 11% женщин, средний возраст 61±7 лет. Частота встречаемости вариантов гена ACE среди пациентов была следующей: II - 24, ID - 73, DD 82 больных. Частоты аллелей I и D составили 34% и 66% соответственно.

В сравниваемых выборках отмечался высокий процент встречаемости ГБ (80-86%), ПИКС (81-84%) и ХСН (85-88%) без статистически значимой разницы. СД 2 типа встречался примерно у трети больных в каждой из групп ПФП отмечалась практически у каждого пятого пациента в сравниваемых группах. Такой важный фактор риска ССЗ, как курение, присутствовал практически у половины больных в обеих группах.

ИМТ в исследуемых группах составил $27,6 \pm 0,7$ кг/м² и $27,9 \pm 0,7$ кг/м² и не различался. Все пациенты получали стандартную терапию ИБС и ХСН и демонстрировали высокую приверженность по шкале Мориски-Грина. По результатам Т6МХ пациенты с генотипами *II* и *ID* проходили в среднем 456 ± 27 метров по сравнению с больными генотипом *DD* - 443 ± 38 метров ($p > 0,05$). Пациенты в обеих группах преимущественно имели ХСН 1 ФК по результатам Т6МХ, реже 2 ФК по NYHA. 12,2% в 1 группе (*II* и *ID*) и 16,7% во второй (*DD*) не имели нарушений толерантности к нагрузкам.

ПОФП в послеоперационном периоде была зарегистрирована у 17 (17,5%) больных с вариантами *II* и *ID* и у 8 (11,1%) с вариантом *DD*, $p > 0,05$. На госпитальном этапе у пациентов с генотипами *II* и *ID* было диагностировано четыре ИМ, из которых три соответствовали критериям 5 типа ИМ, у одного был диагностирован повторный ИМ, тогда как у пациентов с генотипом *DD* случилось два ИМ 5 типа.

На госпитальном этапе после АКШ среди пациентов аллелем *I* гена *ACE* было зафиксировано два летальных исхода: первый - вследствие повторного ИМ, второй - вследствие полиорганной недостаточности. Во 2 группе скончалось 3 пациента: первый - от периоперационного ИМ, второй группе больных с генотипом *DD* - вследствие мезентериального тромбоза и третий - от полиорганной недостаточности. Госпитальная летальность среди больных с аллелем *I* составила 2,1%, среди больных с вариантом *DD* гена *ACE* - 3,7%.

Значительных различий в лабораторных показателях между исследуемыми группами перед проведением АКШ выявлено не было. Повреждение почек является частым, но обратимым состоянием, сопровождающим операцию АКШ. В обеих группах отмечалось увеличение уровня креатинина, однако у больных с аллелем *I* гена *ACE* оно было статистически значимо выше, при этом расчетная СКФ в исследуемых группах значимо не различалась. Уровни СРБ и NT pro-BNP были значительно повышены, что отражало выраженность СВР после оперативного вмешательства, однако разницы между сравниваемыми группами выявлено не было (таблица 8).

Таблица 8 - Лабораторные показатели в сравниваемых группах после АКШ

Показатель	Группа 1 (генотип <i>II+ID</i>) n=97	Группа 2 (генотип <i>DD</i>) n=82	p
Креатинин, мкмоль/л (60-120)	$126,7 \pm 7,9$	$108,5 \pm 4,5$	0,042
СКФ, мл/мин/1,73м ² (>90)	$59,6 \pm 3,3$	$68,3 \pm 3,3$	0,066
СРБ, мг/л (0-5)	$122,3 \pm 23,3$	$124,9 \pm 18,7$	0,932
NT pro-BNP, пг/мл (0-125)	$668,3 \pm 94,7$	$706,0 \pm 100,6$	0,787

Все пациенты в сравниваемых группах имели многососудистое поражение преимущественно промежуточного риска, от 27 до 28 баллов по шкале SYNTAX I, при этом достоверной разницы между группами выявлено не было.

Больше половины больных в обеих выборках подверглись АКШ в условиях ИК с использованием тепловой кровяной калиевой кардиopleгии, в остальных случаях оперативное вмешательство проводилось в условиях работающего сердца. Длительность ИК в сравниваемых группах не различалась и составила в среднем 1 час. Количество шунтов, наложенных на коронарные артерии в обеих группах, было одинаково и составляло в среднем три шунта, при этом левая внутренняя грудная артерия не использовалась только в 1% случаев.

У пациентов в обеих группах глобальная систолическая функция ЛЖ была сохранной, однако у больных с вариантом *DD* гена *ACE* ФВ ЛЖ была ниже на 4,6%, чем у больных с генотипами *II* и *ID*. Также у пациентов с вариантом *DD* конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ был больше на 4,5 мм, КДР на $1,8$ мм/м² и конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ на 3,8 мм, чем у больных с генотипами *II* и *ID*. У больных с вариантом *II* и *ID* гена *ACE* сравнительно с больными с вариантом *DD* ИОЛП был больше на 5,2 мл/м². У больных генотипом *DD* скорость потока крови во время фазы быстрого наполнения ЛЖ была выше на 10,9 см/с. Зон нарушения локальной сократимости ЛЖ во группе с вариантом *DD* было больше, что проявлялось большим ИЛС 1,3 против 1,1 в группе с аллелем *I* гена *ACE* (таблица 9).

Таблица 9 - ЭхоКГ показатели перед АКШ в сравниваемых группах с полиморфизмом *I/D* гена *ACE*

Показатель	Группа 1 (генотип <i>II+ID</i>) n=97	Группа 2 (генотип <i>DD</i>) n=82	p
ФВ ЛЖ, %	58,7±1,3	54,1±1,8	0,045
КДР ЛЖ, мм	47,7±0,8	52,2±1,2	0,003
ИКДР ЛЖ, мм/м ²	24,5±0,5	26,3±0,6	0,028
КСР ЛЖ, мм	33,5±0,9	37,3±1,6	0,041
Е, см/с	63,4±2,9	74,3±2,7	0,008
ИЛС ЛЖ	1,1±0,04	1,3±0,06	0,020
ИОЛП, мл/м ²	36,9±2,0	31,7±1,4	0,039
Е, см/с	63,4±2,9	74,3±2,7	0,008
ИЛС ЛЖ	1,1±0,04	1,3±0,06	0,020

В 1 группе (*II* и *ID*) отмечалось улучшение качества жизни в виде снижения количества баллов по шкале MLHFQ с 28,8 до 19,9 баллов, $p < 0,001$. Во 2 группе (*DD*) средний балл по MLHFQ до АКШ соответствовал 27,4±2,7, а на отдаленном этапе наблюдения 22,4±2,3 балла, $p > 0,05$ (рисунок 4).

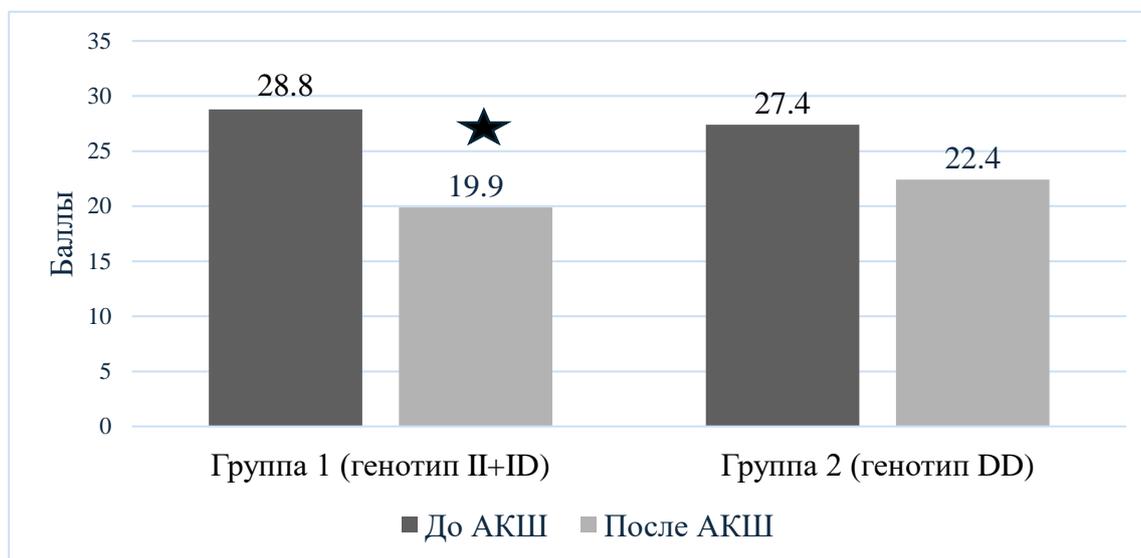


Рисунок 4 - Динамика изменения качества жизни по шкале MLHFQ до АКШ и через 18 месяцев после АКШ

Примечание:★ - $p < 0,05$

На отдаленном этапе наблюдения 7 больных из 1 группы с вариантами *II* и *ID* были госпитализированы с ОКС по сравнению с 3 пациентами из 2 группы с вариантом *DD* гена *ACE*, $p > 0,05$. У больных с генотипами *II* и *ID* ОДХСН в течение 18 месяцев наблюдения после АКШ произошла у 9 больных, тогда как среди больных с генотипом *DD* гена *ACE* она была выявлена у 24, ОШ 3,27; 95% ДИ: 1,35-7,06; $p = 0,022$. За 18 месяцев наблюдения в среди больных с аллелем *I* зафиксировано 7 летальных исходов, тогда как среди больных с генотипом *DD* - 8, $p > 0,05$. Общая летальность за период наблюдения в 1 группе (*II* и *ID*) составила 9,3%, во второй (*DD*) - 13,4%, ($p > 0,05$) (рисунок 5).

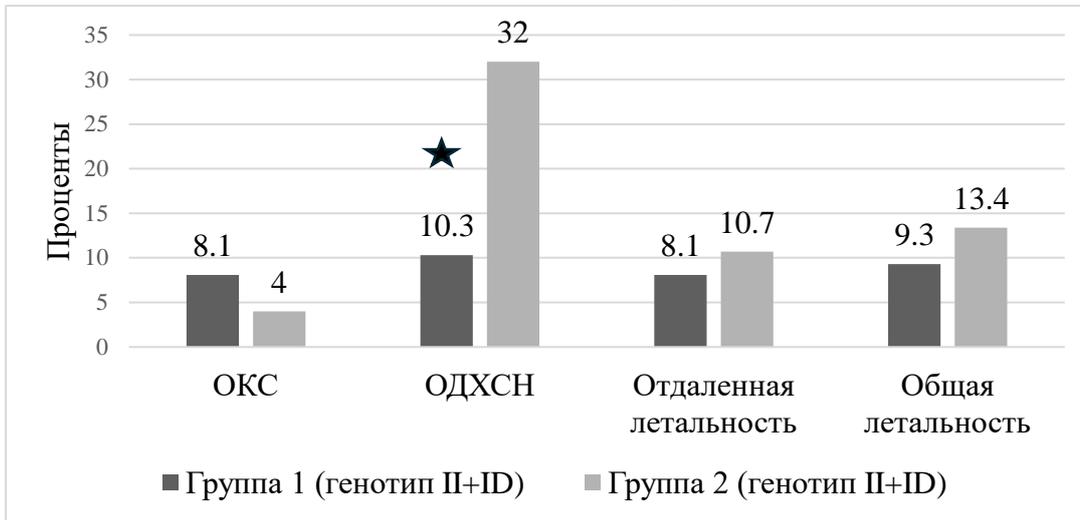


Рисунок 5 – Частота развития клинических исходов за 18 месяцев наблюдения
Примечание: ★ - $p < 0,05$

ЭхоКГ показатели на отдаленном этапе оценивались среди пациентов, фактически дошедших до повторного осмотра через 18 месяцев после АКШ и, соответственно, не включали в себя выбывших и скончавшихся за период наблюдения пациентов. Через 18 месяцев после АКШ у пациентов с аллелем *I* гена *ACE*, кроме уменьшения ИММ на $15,7 \text{ г/м}^2$ и передне-заднего размера ЛП на 4,6 мм, значимых изменений основных ЭхоКГ параметров не отмечалось (таблица 10).
Таблица 10 - Динамика ЭхоКГ показателей в 1 группе перед операцией АКШ и через 18 месяцев наблюдения

Показатель	Группа 1 (генотип <i>II+ID</i>) n= 87		
	До АКШ	После АКШ	p
ИММ ЛЖ, г/м^2	107,1±3,8	91,4±2,8	0,001
ЛП, мм	44,1±0,7	39,5±0,5	0,001

В группе больных с вариантом *DD* гена *ACE* за период наблюдения отмечалось прогрессирование ремоделирования ЛЖ, что проявлялось в статистически значимом изменении КДР и ИКДР ЛЖ в виде их увеличения на 3 мм и $1,3 \text{ мм/м}^2$, а также увеличение КДО, ИКДО и конечно-систолического объема (КСО) на 20,4 мл, 10 мл/м^2 и $12,2 \text{ мл}$ соответственно. ОТС ЛЖ значимо уменьшилась за период наблюдения, что отражало эксцентрический характер ремоделирования.

У пациентов с генотипом *DD* гена *ACE* фиксировалось увеличение передне-заднего размера ЛП на 2,6 мм, ОЛП на 13,7 мл и ИОЛП на $5,8 \text{ мл/м}^2$, что в сочетании с нарастанием *E/e'* с 11,8 до 14,9 см/с, говорило о прогрессировании диастолическая дисфункции ЛЖ от 1 до 2 степени с увеличением давления наполнения ЛП (таблица 11).

Таблица 11 - Динамика ЭхоКГ показателей в группе больных с генотипом *DD* гена *ACE* перед операцией АКШ и через 18 месяцев наблюдения

Показатель	Группа 2 (генотип <i>DD</i>) n= 75		
	До АКШ	После АКШ	p
КДР ЛЖ, мм	51,1±1,3	54,1±1,2	0,002
ИКДР ЛЖ, мм/м^2	25,7±0,7	27,0±0,6	0,003
КДО ЛЖ, мл	107,9±5,8	128,3±7,6	0,001
ИКДО ЛЖ, мл/м^2	55,7±3,1	65,7±3,2	0,006
КСО ЛЖ, мл	53,9±4,9	66,1±6,8	0,006
ОТС ЛЖ	0,45±0,01	0,41±0,01	0,001
ЛП, мм	40,4±0,7	43,0±0,8	0,001
ОЛП, мл	58,1±2,3	71,8±4,2	0,003
ИОЛП, мл/м^2	29,9±1,2	35,7±2,2	0,013

Продолжение таблицы 11

Показатель	Группа 2 (генотип <i>DD</i>) n= 75		
	До АКШ	После АКШ	p
E, см/с	73,7±3,0	83,6±3,4	0,040
E/e', см/с	11,8±0,8	14,9±1,4	0,005

Через 18 месяцев после АКШ между сравниваемыми группами отмечались значимые различия в отношении практически всех показателей ЭхоКГ. В основном это выражалось увеличением размеров и камер сердца в группе больных с вариантом *DD* гена *ACE*. Если в дооперационном периоде ФВ ЛЖ была на 4,6% ниже в группе больных с генотипом *DD*, то это значение достигло уровня 5% за период наблюдения. Также у пациентов с генотипом *DD* гена *ACE* КДР ЛЖ и его индекс был больше на 8,3 мм и 3,7 мм/м², КСР ЛЖ и его индекс - на 7,9 мм и 11,6 мм/м². В данном контексте вызывает большой интерес исследование Ducue G. и соавторов, которые получили аналогичные результаты у пациентов с ИБС, ХСН и сохранной фракцией выброса (Ducue et al., 2016).

Аналогичная разница отмечалась и в отношении объемов, так КДО ЛЖ и его индекс были больше на 27,5 мл и 15,6 мл/м², КСО ЛЖ и его индекс были больше на 25,0 мл и 11,6 мл/м² по сравнению с группой больных с генотипами *II* и *ID*. В отношении ИММ отмечалась та же тенденция, в больных с генотип *DD* он был выше на 13,9 г/м² по сравнению вариантами *II* и *ID* гена *ACE*, при этом ОТС был достоверно меньше (0,49±0,02 против 0,41±0,01). Передне-задний размер ЛП был на 3,5 мм больше в группе больных с генотипом *DD*. У больных с вариантом *DD* гена *ACE* отмечалось прогрессивное увеличение скорости потока крови во время фазы раннего наполнения ЛЖ, так как до операции она была выше на 10,9 см/с, а на отдаленном этапе уже 15,7 см/с. Исходя из того, что у пациентов с генотипом *DD* увеличивалась скорость E в сочетании с уменьшением e', это закономерно выражалось в нарастании отношения E/e' более 15 с разницей в 5,1 см/с по сравнению с группой пациентов с аллелем *I* гена *ACE*. Зон нарушения локальной сократимости ЛЖ в группе с генотипом *DD*, как до и АКШ было больше, что проявлялось большим ИЛС 1,3 против 1,0 в группе больных с генотипами *II* и *ID* гена *ACE* (таблица 12).

Таблица 12 - ЭхоКГ данные пациентов с полиморфизмом *I/D* гена *ACE* через 18 месяцев после АКШ

Показатель	Группа 1 (генотип <i>II+ID</i>) n=87	Группа 2 (генотип <i>DD</i>) n=75	p
ФВ ЛЖ, %	59,6±1,0	54,6±2,2	0,040
КДР ЛЖ, мм	45,8±1,0	54,1±1,2	0,001
ИКДР ЛЖ, мм/м ²	23,3±0,6	27,0±0,6	0,001
КСР ЛЖ, мм	30,4±1,1	38,3±1,8	0,001
ИКСР ЛЖ, мм/м ²	15,5±0,5	19,3±1,0	0,001
КДО ЛЖ, мл	100,8±3,3	128,3±7,6	0,001
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	50,1±1,6	65,7±3,2	0,001
КСО ЛЖ, мл	41,1±1,9	66,1±6,8	0,001
ИКСО ЛЖ, мл/м ²	20,4±0,8	32,0±3,1	0,001
ИММ ЛЖ, г/м ²	91,4±2,8	105,3±3,7	0,003
ОТС ЛЖ	0,49±0,02	0,41±0,01	0,001
ЛП, мм	39,5±0,5	43,0±0,8	0,001
E, см/с	67,9±2,9	83,6±3,4	0,001
e', см/с	7,2±0,2	6,3±0,3	0,013
E/e', см/с	9,8±0,7	14,9±1,4	0,001
ИЛС ЛЖ	1,0±0,03	1,3±0,08	0,001

Корреляционная связь ЭхоКГ показателей с неблагоприятными клиническими исходами после АКШ в зависимости от полиморфизма генов *NOS3*, *TP53* и *ACE*

Для выявления корреляционных связей между ЭхоКГ показателями, определенными на предоперационном этапе с учетом вариантов генов *NOS3*, *TP53* и *ACE* с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, такими как ПОФП, ОДХСН и отдаленная летальность в течение 18 месяцев, после АКШ был проведен корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции r_{xy} Пирсона.

При анализе корреляций ЭхоКГ данных у больных с полиморфизмом *T786C* гена *NOS3* с такими клиническими исходами, как ПОФП и ОДХСН, у больных с вариантом *CC* гена *NOS3* не было выявлено статистически значимых корреляционных связей ни с одним из клинических исходов. Среди больных с генотипом *CC* гена *NOS3* летальных исходов на отдаленном этапе выявлено не было, соответственно, и корреляционные связи у данной группы пациентов не оценивались.

У пациентов с вариантом *CT* гена *NOS3* была установлена статистически значимая умеренная прямая корреляционная связь ЛП с ПОФП ($r_{xy}=0,307$; $p=0,032$), а так же отношения E/e' с ОДХСН ($r_{xy}=0,464$; $p=0,029$). Корреляционная связь от умеренной до высокой отмечалась между КДР ЛЖ ($r_{xy}=0,454$; $p=0,034$), ИКДР ЛЖ ($r_{xy}=0,462$; $p=0,030$), КСР ЛЖ ($r_{xy}=0,442$; $p=0,039$), ИКСР ЛЖ ($r_{xy}=0,453$; $p=0,034$), КДО ЛЖ ($r_{xy}=0,740$; $p=0,001$), ИКДО ЛЖ ($r_{xy}=0,669$; $p=0,001$), КСО ЛЖ ($r_{xy}=0,559$; $p=0,007$), ИКСО ЛЖ ($r_{xy}=0,486$; $p=0,022$), ИММ ЛЖ ($r_{xy}=0,595$; $p=0,003$) и ЛП ($r_{xy}=0,474$; $p=0,026$) с летальностью в течение 18 месяцев после АКШ у больных с вариантом *CT* гена *NOS3*.

У больных с вариантом *TT* гена *NOS3* была установлена умеренная статистически достоверная отрицательная корреляционная связь ФВ ЛЖ ($r_{xy}=(-0,356)$; $p=0,024$) с ПОФП и статистически значимые прямые корреляционные связи с коэффициентом корреляции от умеренной до высокой между ИКДР ЛЖ ($r_{xy}=0,513$; $p=0,001$), КСР ЛЖ ($r_{xy}=0,355$; $p=0,025$), ИКСР ЛЖ ($r_{xy}=0,514$; $p=0,001$), КДО ЛЖ ($r_{xy}=0,740$; $p=0,004$), ИКДО ЛЖ ($r_{xy}=0,669$; $p=0,013$), ИКСО ЛЖ ($r_{xy}=0,351$; $p=0,028$) и ИЛС ($r_{xy}=0,391$; $p=0,013$) с ПОФП. Так же были определены статистически достоверные, прямые, умеренные и заметные корреляционные связи КДР ЛЖ ($r_{xy}=0,589$; $p=0,008$), КСР ЛЖ ($r_{xy}=0,641$; $p=0,003$), КДО ЛЖ ($r_{xy}=0,627$; $p=0,004$), ИКДО ЛЖ ($r_{xy}=0,477$; $p=0,045$), КСО ЛЖ ($r_{xy}=0,608$; $p=0,006$), ИММ ЛЖ ($r_{xy}=0,527$; $p=0,020$) и ИЛС ЛЖ ($r_{xy}=0,522$; $p=0,022$) с ОДХСН в течение 18 месяцев наблюдения после оперативного вмешательства. У тех же пациентов установлена умеренная отрицательная корреляционная связь ФВ ЛЖ ($r_{xy}=(-0,481)$; $p=0,037$) с отдаленной летальностью, а также были выявлены прямые корреляционные связи между КДР ЛЖ ($r_{xy}=0,543$; $p=0,016$), ИКДР ЛЖ ($r_{xy}=0,695$; $p=0,001$), КСР ЛЖ ($r_{xy}=0,474$; $p=0,040$), ИКСР ЛЖ ($r_{xy}=0,620$; $p=0,006$), ИКСО ЛЖ ($r_{xy}=0,541$; $p=0,020$), ИММ ЛЖ ($r_{xy}=0,625$; $p=0,004$), ИЛС ЛЖ ($r_{xy}=0,776$; $p=0,001$) и РДЛА ($r_{xy}=0,518$; $p=0,028$) с летальностью на протяжении 18 месяцев после АКШ. Все выявленные связи имели коэффициент корреляции от умеренной до высокой степени тесноты по шкале Чеддока.

Среди больных с генотипом *Arg/Arg* гена *TP53* за период 18 месяцев после АКШ летальных исходов зарегистрировано не было и из-за чего корреляционный анализ не проводился. Единственное, была определена прямая корреляционная связь с заметным и высоким коэффициентом корреляции между ЛП ($r_{xy}=0,741$; $p=0,001$) и скоростью E ($r_{xy}=0,663$; $p=0,003$) с ПОФП.

Среди больных с генотипом *Arg/Pro* гена *TP53* значимых корреляционных связей ЭхоКГ показателей с ПОФП и ОДХСН выявлено не было. Пациенты из текущей группы имели отрицательную корреляционную связь ФВ ЛЖ ($r_{xy}=(-0,452)$; $p=0,023$) и прямую корреляционную связи между КДР ЛЖ ($r_{xy}=0,628$; $p=0,001$), ИКДР ЛЖ ($r_{xy}=0,734$; $p=0,002$), КСР ЛЖ ($r_{xy}=0,593$; $p=0,001$), ИКСР ЛЖ ($r_{xy}=0,709$; $p=0,001$), КДО ЛЖ ($r_{xy}=0,591$; $p=0,002$), ИКДО ЛЖ ($r_{xy}=0,662$), КСО ЛЖ ($r_{xy}=0,612$; $p=0,001$), ИКСО ЛЖ ($r_{xy}=0,628$; $p=0,001$), ИММ ЛЖ ($r_{xy}=0,670$; $p=0,001$), ИОЛП ($r_{xy}=0,487$; $p=0,016$), ИЛС ЛЖ ($r_{xy}=0,644$; $p=0,001$) и РДЛА ($r_{xy}=0,527$; $p=0,008$). Все выявленные связи имели коэффициент корреляции от умеренной до высокой степени тесноты по шкале Чеддока.

У больных с генотипом *Pro/Pro* гена *TP53* выявлены разносторонние корреляционные связи с рядом клинических исходов. Определена умеренная отрицательная корреляционная связь между ФВ ЛЖ ($r_{xy} = (-0,376)$; $p = 0,017$), а также умеренная прямая корреляционная связь с ИКДО ЛЖ ($r_{xy} = 0,334$; $p = 0,035$), КСО ЛЖ ($r_{xy} = 0,394$; $p = 0,012$), ИКСО ЛЖ ($r_{xy} = 0,385$; $p = 0,014$), ОЛП ($r_{xy} = 0,377$; $p = 0,016$), ИОЛП ($r_{xy} = 0,418$; $p = 0,007$) и ИЛС ($r_{xy} = 0,413$; $p = 0,008$) с ПОФП. В той же группе пациентов отмечалась высокая отрицательная корреляционная связь ФВ ЛЖ ($r_{xy} = (-0,810)$; $p = 0,001$), а также заметная и высокая прямая корреляционная связь КДР ЛЖ ($r_{xy} = 0,500$; $p = 0,041$), ИКДР ЛЖ ($r_{xy} = 0,626$; $p = 0,007$), КСР ЛЖ ($r_{xy} = 0,667$; $p = 0,003$), ИКСР ЛЖ ($r_{xy} = 0,719$; $p = 0,001$), ИКДО ЛЖ ($r_{xy} = 0,571$; $p = 0,017$), КСО ЛЖ ($r_{xy} = 0,791$; $p = 0,001$), ИКСО ЛЖ ($r_{xy} = 0,768$; $p = 0,001$), Е/А ($r_{xy} = 0,540$; $p = 0,025$), Е/е' ($r_{xy} = 0,690$; $p = 0,002$), ИЛС ($r_{xy} = 0,797$; $p = 0,001$) и РДЛА ($r_{xy} = 0,619$; $p = 0,008$) с ОДХСН в течение 18 месяцев после АКШ.

У больных с вариантом *I/I* гена *ACE* статистически значимых корреляционных связей ЭхоКГ показателей с ПОФП и ОДХСН выявлено не было. Определены прямые корреляционные связи с высоким коэффициентом корреляции КДР ЛЖ ($r_{xy} = 0,803$; $p = 0,016$), ИКДР ЛЖ ($r_{xy} = 0,846$; $p = 0,016$), КСР ЛЖ ($r_{xy} = 0,865$; $p = 0,005$), ИКСР ЛЖ ($r_{xy} = 0,868$; $p = 0,011$), КДО ЛЖ ($r_{xy} = 0,904$; $p = 0,002$), ИКДО ЛЖ ($r_{xy} = 0,939$; $p = 0,002$), КСО ЛЖ ($r_{xy} = 0,866$; $p = 0,005$), ИКСО ЛЖ ($r_{xy} = 0,905$; $p = 0,005$), ИММ ЛЖ ($r_{xy} = 0,739$; $p = 0,036$), ЛП ($r_{xy} = 0,801$; $p = 0,017$), ИЛС ($r_{xy} = 0,995$; $p = 0,001$) и высокая обратная корреляционная связь ФВ ЛЖ ($r_{xy} = (-0,736$; $p = 0,049$) с летальностью в течение 18 месяцев после оперативного вмешательства.

У пациентов с вариантом *ID* гена *ACE* статистически значимых корреляционных связей ЭхоКГ показателей с ПОФП выявлено не было, однако была установлена заметная прямая корреляционная связь ОЛП ($r_{xy} = 0,590$; $p = 0,010$) и ИОЛП ($r_{xy} = 0,589$; $p = 0,010$) с ОДХСН в течение 18 месяцев после АКШ. Среди больных с генотипом *ID* гена *ACE* летальных исходов за 18 месяцев наблюдения после АКШ выявлено не было, в связи с чем корреляционный анализ не проводился.

У больных вариантом *DD* гена *ACE* были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи с умеренным коэффициентом корреляции ОЛП ($r_{xy} = 0,344$; $p = 0,008$) и ИОЛП ($r_{xy} = 0,404$; $p = 0,002$) с ПОФП, а также прямые корреляционные связи Е/е' ($r_{xy} = 0,463$; $p = 0,026$) и РДЛА ($r_{xy} = 0,405$; $p = 0,021$) с ОДХСН. Определена прямая корреляционная связь следующих ЭхоКГ показателей: КДО ЛЖ ($r_{xy} = 0,442$; $p = 0,041$) ИКДО ЛЖ ($r_{xy} = 0,430$; $p = 0,041$), ИММ ($r_{xy} = 0,482$; $p = 0,020$), ОЛП ($r_{xy} = 0,657$; $p = 0,001$) и ИОЛП ($r_{xy} = 0,650$; $p = 0,001$) с отделанной летальностью. Выявленные связи имели коэффициент корреляции от умеренной до заметной по шкале Чеддока. Также необходимо отметить выявленную умеренную прямую корреляционную связь ПОФП с отдаленной летальностью в течение 18 месяцев после АКШ у пациентов с генотипом *DD* гена *ACE* ($r_{xy} = 0,453$; $p = 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИБС, являясь многофакторным заболеванием, имеет и генетические основы, обуславливающие характер заболевания и его прогноз. Генетические полиморфизмы могут влиять как на ранний послеоперационный, так и отдаленный прогноз после АКШ у пациентов с ИБС, однако информация о подобных взаимосвязях в современной литературе скудна.

Результаты, которые получены в настоящем исследовании описывают группу больных, подвергшихся АКШ в связи с МАПКА, в зависимости от вариантов гена *NOS3*, *TP53* и *ACE* как на раннем послеоперационном, так и на отдаленном этапе после АКШ. В ходе исследовательской работы были получены данные, свидетельствующие о высокой встречаемости варианта *CC* гена *NOS3*, генотипа *Pro72Pro* гена *TP53* и аллеля *D* гена *ACE*, по сравнению с общей популяцией, что, в свою очередь, обуславливалось особенностью выборки пациентов с ИБС и МАПКА.

У пациентов с аллелем *Arg* гена *TP53* как в дооперационном, так и в раннем послеоперационном периоде достоверно низкий гематокрит и количество тромбоцитов в сочетании с PDW, P-LCR. За период наблюдения (18 месяцев) среди больных с вариантами *Arg/Arg* и *Arg/Pro* выявлено увеличение КДО и КСО ЛЖ, а также ОЛП в сочетании с увеличением Е/е', что свидетельствовало об ухудшении имеющейся ДД ЛЖ до 2 степени с повышением давления наполнения ЛП. Хотя среди пациентов с вариантом *Pro/Pro* было статистически значимое изменение Е/А, Е/е' до АКШ по сравнению со значениями в отдаленном периоде,

однако их уровни не соответствовали современным критериям 2 степени ДД, а скорее показывали динамику от замедления релаксации ЛЖ до псевдонормального типа наполнения ЛЖ в диастолу. За 18 месяцев наблюдения после АКШ у пациентов с аллелем *Arg* в 2,5 раза чаще развивалась ОДХСН.

Больные с вариантами *DD* и *ID* гена *ACE* на раннем послеоперационном этапе имели статистически значимое повышение уровня креатинина. На отдаленном этапе отмечалось ремоделирование миокарда среди больных с вариантом *DD* гена *ACE*, выражавшаяся в увеличении КДР, КСР, КДО и КСО ЛЖ, а также ЛП, ОЛП, что в сочетании с увеличением E/e' более 14, свидетельствовало о нарастании ДД до 2 степени с повышением давления наполнения в ЛП. Вышеуказанные изменения архитектоники ЛЖ у этих пациентов сопровождалось улучшением качества жизни среди пациентов с вариантом *I* гена *ACE*, повышением риска развития ОДХСН в 3 раза у больных с вариантом *DD* гена *ACE*.

Учитывая выявленные взаимосвязи, полиморфизмы генов такие, как *T786C* гена *NOS3*, *Arg72Pro* гена *TP53* и *ID* гена *ACE*, могут быть использованы как маркеры неблагоприятного ремоделирования миокарда и прогноза после АКШ.

По результатам корреляционного анализа, выявлены прямые и отрицательные, от умеренной до высокой степени тесноты связи ЭхоКГ показателей с неблагоприятными клиническими исходами (ПОФП, ОДХСН, отдаленная летальность) в зависимости от вариантов генов *NOS3*, *TP53* и *ACE*. Определенная зависимость степени и тесноты корреляции от вариантов *NOS3*, *TP53* и *ACE* указывала на значимость носительства определенных генотипов указанных генов и их влияния как на ранний послеоперационный, так и на отдаленный прогноз у пациентов после АКШ.

Изучение проблемы МАПКА у пациентов с ИБС с точки зрения генетики требует дальнейших исследований с более большими выборками респондентов и более широким спектром генетических маркеров. Это должно улучшить стратегии прогноза и лечения, а также предотвратить развитие осложнений, которые могут быть летальны, и улучшить качество жизни больных.

Идентификация генетических особенностей, которые могут влиять на тяжесть течения ХСН, имеет важное значение для развития персонализированных подходов к лечению и профилактике. Выявление этих генетических предрасположенностей позволяет более точно прогнозировать риски и разрабатывать стратегии для улучшения исходов у пациентов с высоким генетическим риском.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарных артерий с вариантами *CC* и *CT* гена *NOS3* на раннем послеоперационном этапе после аортокоронарного шунтирования отмечались более выраженная и пролонгированная системная воспалительная реакция, а также 4-кратное увеличение риска развития послеоперационной фибрилляции предсердий. У больных с аллелем *Arg* гена *TP53* и аллелем *I* гена *ACE* на раннем послеоперационном этапе чаще определялось острое повреждение почек.
2. У пациентов с аллелем *Arg* гена *TP53* и генотипом *DD* гена *ACE* за 18 месяцев наблюдения выявлено ремоделирование миокарда в виде увеличения размеров и объемов левого желудочка и предсердия, а также нарастания диастолической дисфункции левого желудочка до 2 степени с повышением давления наполнения левого предсердия.
3. Среди больных с генотипом *Pro/Pro* гена *TP53* и аллелем *I* гена *ACE* за 18 месяцев наблюдения отмечалось улучшение качества жизни по шкале MLHFQ, тогда как риск развития острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности за этот период наблюдения был в 2,5 раза выше у больных с аллелем *Arg* гена *TP53* и в 3 раза выше у пациентов с генотипом *DD* гена *ACE*. Взаимосвязи полиморфизма *NOS3* с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями на отдаленном этапе после аортокоронарного шунтирования выявлено не было.
4. На основании «высоких» прямых (обратных) корреляционных связей между фракцией выброса, размерами, объемами левого желудочка, его индексами, размером левого предсердия и послеоперационной фибрилляцией предсердий, острой декомпенсацией хронической

сердечной недостаточности, отдаленной летальностью при генотипе *TT* гена *NOS3*, генотипах *Pro/Pro*, *Arg/Pro*, *Arg/Arg* гена *TP53*, генотипе *DD* гена *ACE* в госпитальный период и в течение 18 месяцев после аортокоронарного шунтирования возможно считать полиморфизмы *T786C* гена *NOS3*, *Arg72Pro* гена *TP53*, *I/D* гена *ACE* генетическими маркерами неблагоприятного прогноза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарных артерий, подвергающихся аортокоронарному шунтированию, целесообразно выполнение генетического тестирования для выявления полиморфных вариантов генов *NOS3*, *TP53* и *ACE* для использования их в качестве независимых предикторов в оценке прогноза: как раннего послеоперационного, так и отдаленного.
2. У больных, которым планируется аортокоронарное шунтирование, следует определять варианты гена *NOS3* для персонализированной оценки риска возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий с целью последующего таргетного медикаментозного профилактического вмешательства.
3. Для прогнозирования характера ремоделирования миокарда в отдаленном периоде после аортокоронарного шунтирования необходимо определение полиморфных вариантов генов *TP53*, *ACE* с целью индивидуализированного подхода к наблюдению и лекарственной терапии в уязвимых группах.
4. Рекомендуется выполнение генетического тестирования у больных перед аортокоронарным шунтированием для определения вариантов гена *TP53* и *ACE*, ассоциированных с повышенным риском развития острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности в отдаленном периоде после аортокоронарного шунтирования.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дальнейшее развитие персонализированного подхода у пациентов с ИБС и МАПКА к лечению, профилактике осложнений и оценки прогноза после АКШ должно основываться на изучении более широкого спектра лабораторных, инструментальных и генетических показателей для формирования больших баз данных с использованием методов машинного обучения и нейронных сетей с целью создания медико-математических моделей прогнозирования.

Перспективными направлениями изучения и оценки как систолической, так и диастолической функции сердца и особенностей ремоделирования миокарда у пациентов после АКШ является методика оценки деформации по данным технологии спекл-трекинга, трехмерная эхокардиография. Такие методы как рентгеновская фазово-контрастная визуализация на основе синхротронного излучения, а так же многопараметрическая характеристика миокарда с помощью магнитно-резонансной томографии имеют большую разрешающую способность, соответственно возможность более детализированной оценки состояния миокарда.

За последние десятилетия развитие технологий секвенирования и геномного анализа привело к значительному прогрессу в понимании генетических основ ССЗ. На сегодняшний день одним из перспективных методов исследования является анализ полногеномного поиска ассоциаций (*genome-wide association studies*, *GWAS*) который позволяет идентифицировать генетические варианты (однонуклеотидные полиморфизмы), связанные с риском развития различных ССЗ. Эти исследования открывают новые возможности для понимания патогенеза ССЗ, создания индивидуальных профилактических и лечебных стратегий, а также определения генетических маркеров для скрининга и ранней диагностики.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Магамадов, И.С. Влияние полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота на прогноз у пациентов после аортокоронарного шунтирования / И.С. Магамадов, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко [и др.] // Трансляционная медицина. – 2022. – Т. 9, № 3. – С. 13-23.

2. Магамадов, И.С. Системная воспалительная реакция при полиморфизме гена синтазы оксида азота у пациентов после аортокоронарного шунтирования / И.С. Магамадов, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко [и др.] // Сборник тезисов IX Международного образовательного форума «Российские дни сердца», 22-23 июня 2022 года, Санкт-Петербург. – С. 166.
3. Магамадов, И.С. Развитие хронической сердечной недостаточности у больных после аортокоронарного шунтирования на фоне полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота / И.С. Магамадов, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко [и др.] // Сборник тезисов Российского конгресса кардиологов 29 сентября- 1 октября 2022 года, Казань. Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S7. – С. 20-21.
4. Динамика систолической и диастолической функции левого желудочка при полиморфизме гена синтазы оксида азота у пациентов после аортокоронарного шунтирования / И.С. Магамадов, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко [и др.] // Сборник тезисов XVII Национального Конгресса терапевтов, 12– 14 октября 2022 года, Москва. – С. 56–57.
5. Магамадов, И.С. Полиморфизм Arg72Pro (rs1042522) гена TP53 у пациентов с ишемической болезнью сердца – влияние на отдаленный прогноз после аортокоронарного шунтирования / И.С. Магамадов, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 62-69.
6. Магамадов, И.С. Влияние полиморфизма Arg72Pro гена TP53 на прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца после перенесённого аортокоронарного шунтирования / И.С. Магамадов, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко [и др.] // Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения», 20-21 апреля 2023 года, Санкт-Петербург. – С.149.
7. Магамадов, И.С. Ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с полиморфизмом Arg72Pro гена TP53 и ишемической болезнью сердца после перенесённого аортокоронарного шунтирования / И.С. Магамадов, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко [и др.] // Сборник тезисов Форума молодых кардиологов РКО, 22-23 июня 2023 года, Кемерово. – Российский кардиологический журнал, дополнительный выпуск РКЖ. Образование. – 2023. – Т. 28, № 7S. – С. 45-46.
8. Магамадов, И.С. Течение хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца после перенесённого коронарного шунтирования в зависимости от полиморфизма ARG72PRO гена TP53 / И.С. Магамадов, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко [и др.] // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов, 21-23 сентября 2023 года, Москва. – С. 752.
9. Magamadov, I.S. Myocardial remodeling in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting and association with single nucleotide polymorphism Arg72Pro of the TP53 gene / Magamadov I.S., Skorodumova E.A., Kostenko V.A., [et al.] Сборник тезисов 12-ой Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 8S. – С. 71.
10. Магамадов, И.С. Ассоциация полиморфизма инсерции/делеции гена ангиотензин-превращающего фермента с различным течением хронической сердечной недостаточности у пациентов после аортокоронарного шунтирования / И.С. Магамадов, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко [и др.] // XVIII НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ. (сборник тезисов). – Терапия. – 2023. – Т. 9, № 7S. – С. 369.
11. Магамадов, И.С. Послеоперационная фибрилляция предсердий у пациентов, подвергшихся аортокоронарному шунтированию в зависимости от вариантов гена NOS3 / И.С. Магамадов, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко [и др.] // Сборник научных трудов научно-практической конференции «Джанелидзеvские чтения 2024», 05-07 марта 2024 года. – Санкт-Петербург, – С. 208-210.
12. Магамадов, И.С. Связь полиморфизма I/D гена ACE с ремоделированием миокарда и особенностями течения хронической сердечной недостаточности у пациентов после аортокоронарного шунтирования / И.С. Магамадов, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко

- [и др.] // Материалы XI Форума Молодых кардиологов Российского кардиологического общества с международным участием "Современные тренды развития кардиологии: новые клинические решения", 31 мая- 1 июня 2024 года, Краснодар. Российский кардиологический журнал. – Т. 29, № 5S. – С. 54.
13. Магамадов, И.С. Отдаленный прогноз у пациентов после коронарного шунтирования с учетом полиморфизма I/D гена *ACE* / И.С. Магамадов, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко [и др.] // Сборник тезисов ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2024» и 64-я сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, 4–6 июня 2024 года, Москва. – Кардиологический вестник. – 2024. – Т. 19, спецвыпуск. – С. 26.
14. Магамадов, И.С. Ассоциация полиморфизма I/D гена *ACE* с различным течением хронической сердечной недостаточности и ремоделированием миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования / И.С. Магамадов, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко [и др.] // Терапия. – 2024. – Т. 10, № 6. – С. 66–75.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- А - скорость потока крови во время систолы предсердий
 АКШ - аортокоронарное шунтирование
 ГБ – гипертоническая болезнь
 ДИ - доверительный интервал
 Е - скорость потока крови во время фазы пассивного наполнения ЛЖ
 И - индекс
 ИАПФ - ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
 ИБС - ишемическая болезнь сердца
 ИК - искусственное кровообращение
 ИЛС - индекс локальной сократимости
 ИММ - индекс массы миокарда
 ИМ- инфаркт миокарда
 КДО - конечный диастолический объём
 КДР - конечный диастолический размер
 КСО - конечный систолический объем
 КСР - конечный систолический размер
 ЛЖ - левый желудочек
 ЛП - левое предсердие
 МАПКА - многосудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий
 ОДХСН - острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности
 ОКС - острый коронарный синдром
 ОЛП - объем левого предсердия
 ОТС - относительная толщина стенок
 ОМТ - оптимальная медикаментозная терапия
 ОШ - отношение шансов
 ПИКС - постинфарктный кардиосклероз
 ПОФП - послеоперационная фибрилляция предсердий
 ПФП - пароксизмальная форма фибрилляции предсердий.
 СВР - системная воспалительная реакция
 СД - сахарный диабет 2 типа
 СКФ - скорости клубочковой фильтрации
 СКД - EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
 СРБ - С-реактивный белок
 ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
 Т6МХ - тест с шестиминутной ходьбой
 ФВ - фракция выброса
 ФК - функциональный класс

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство

ЭхоКГ - эхокардиография

E/A - соотношение скоростей в фазу быстрого наполнения и в фазу систолы предсердий

E/e' - отношение скоростей токов крови в фазу быстрого наполнения ЛЖ к скоростям движения латеральной и медиальной частям фиброзного кольца митрального клапана во время фазы быстрого наполнения ЛЖ

e' - средняя скорость движения латеральной и медиальной частей фиброзного кольца митрального клапана во время фазы быстрого наполнения ЛЖ в режиме тканевого доплера

EUROSCORE II - European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

MLHFQ - Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

MPV - средний объем тромбоцита

NT-proBNP - N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида

P-LCR - содержание крупных тромбоцитов

PDW - ширина распределения тромбоцитов

SYNTAX I - Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery

STS - Society of Thoracic Surgeons