

АВТОНОМНАЯ КАРДИОНЕВРОПАТИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Э.А. Сафронова, Т.Ф. Миронова, Д.А. Учаев

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092 Челябинск

Представлены данные электронно-микроскопического исследования синусного узла у умерших больных ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых при жизни методом ритмокардиографии высокого разрешения была диагностирована автономная кардионевропатия. Выявлены неспецифические дизморфологические изменения пейсмекерных клеток синусного узла, проявлявшиеся набуханием и разрушением митохондрий, включением кальция в митохондрии, накоплением липофусцина, что может быть проявлением энергетического дефицита в условиях хронической гипоксии при ИБС. Исходно на ритмокардиограммах у таких пациентов при жизни отмечались признаки автономной кардионевропатии, проявлявшиеся резким уменьшением амплитуды всех вегетативных волн. В соотношении спектральных мощностей преобладала неэффективная гуморально-метаболическая регуляция за счет угнетения протективной парасимпатической.

Ключевые слова: синусный узел; ритмокардиография; электронная микроскопия; вариабельность сердечного ритма; автономная кардионевропатия.

AUTONOMOUS CARDIONEUROPATHY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

E.A. Safronova, T.F. Mironova, D.A. Uchaev

South Ural State Medical University; 454092 Chelyabinsk, Russia

This paper reports the results of an electron microscopic study of the sinoatrial node in deceased patients with CHD in whom high-resolution rhythmocardiography revealed autonomous cardioneuroptahy. Non-specific morphological changes in pacemaker cells of the sinoatrial node (swelling and disintegration of mitochondria, incorporation of calcium and accumulation of lipofuscin in mitochondria) can be regarded as manifestations of ischemic insufficiency of cardiac tissue perfusion. The rhythmocardiograms of such patients showed signs of autonomous cardioneuroptahy manifest as the sharply decreased amplitude of all vegetative waves. The spectral power pattern was dominated by inefficient humoral-metabolic regulation due to suppression of protective parasympathetic regulation.

Key words: sinoatrial node; rhythmocardiography; electron microscopy; heart rate variability; autonomous cardioneuroptahy.

Впервые термин «автономная кардионевропатия» (АКНП) был предложен в 1978 г. V. Ewing и соавт. [1] и вошел в историю клинической нейрокардиологии как маркер высокого риска летального исхода. Большинство исследователей связывают патогенез синдрома с автономной денервацией на синаптическом уровне взаимодействия вегетативных терминалей и клеточ-эффекторов. Логично, что этот синдром у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), известной как приоритетная причина смерти, вызывает исследовательский интерес в оценке периферической вегетативной иннервации синусного узла (СУ) сердца [2, 3]. По данным И.С. Карповой и соавт. [4], значительно сниженная вариабельность сердечного ритма (ВСР) через 6—7 мес после перенесенного острого инфаркта миокарда соответствовала наиболее тяжелому клиническому состоянию больных. По данным А.Ю. Тюрина [5], АКНП, диагностированная по данным ритмокардиографического исследования (РКГ) у 8 больных с острым инфарктом миокарда, являлась предиктором летального исхода. Морфологическая электронно-микроскопическая структура СУ у пациентов, умерших от ИБС, не изучена в силу сложного получения аутопсийного материала и совмещения ритмокардиографического исследования с гистоморфологией.

Целью работы явилось изучение морфологических особенностей СУ больных ИБС, умерших от сердечно-сосудистых причин, у которых при жизни при ритмокардиографическом исследовании была зарегистрирована АКНП.

Материал и методы

Обследованы 554 больных ИБС, из них у 113 была нестабильная стенокардия, у остальных — стабильная стенокардия в сочетании с гипертонической болезнью или без нее. У всех обследуемых, помимо общеклини-

ческих и инструментальных исследований (электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, доплер-эхокардиография), проводили ритмокардиографическое исследование высокого разрешения на диагностическом комплексе КАП-РК-01-«Микор» (Регистрационное удостоверение №ФС 02262005/2447.06) с временным и спектральным анализом волновой структуры синусового ритма сердца. Использовали стандарты Российских рекомендаций [6]. Показатели ВСР исследовали исходно в положении больного лежа (ФП), а также в трех стимуляционных пробах: в пробе Вальсальвы—Бюркера с преимущественно парасимпатической стимуляцией; в пробе Ашнера, направленной на гуморально-метаболическую регуляцию (ПА); в активной ортостатической пробе, направленной на симпатическую стимуляцию (АОП). Синхронно с ритмокардиограммой (РКГ) регистрировали ЭКГ в реальном времени [7]. Определяли следующие показатели: RR — среднюю величину межсистолических интервалов; SDNN — общую дисперсию волновой структуры сердечного ритма (СР); ARA — величину дыхательной аритмии; отдельно определяли средне-квадратические дисперсии (особенность программного обеспечения) гуморально-метаболических волн СР (σ_1), симпатических волн СР (σ_m), парасимпатических флюктуаций (σ_s), а также их спектральные аналоги для определения соотношения регулирующих факторов в общем волновом спектре ВСР — VLF%, LF%, HF% [7]. Статистическую обработку материала проводили с помощью программы прикладной статистики StatPlus 2009.

По данным исследования ВСР, из общего числа больных ИБС была выделена группа лиц с АКНП ($n = 41$), за которой проводили проспективное наблюдение в течение 5—7 лет. Группу контроля составили 43 пациента (средний возраст $52,84 \pm 6,95$ года), у которых при медицинских осмотрах не выявлено значимой соматической патологии.

Показатели ВСП у больных с нестабильной стенокардией с АКНП (n = 41; верхняя строка) в сравнении с контрольной группой (n = 43, нижняя строка)

Показатель	Фоновая проба	Проба Вальсальвы—Бюрокера	Проба Ашнера	Активная ортостатическая проба
RR, с — средняя величина межсистолических интервалов	0,665±0,041	0,687±0,04	0,694±0,038	0,63±0,055
SDNN, с — стандартная дисперсия всех волн	CP0,996±0,168****	0,95±0,139****	0,994±0,144****	0,74±0,12***
ARA, с — величина дыхательной аритмии	0,012±0,004 0,058±0,018****	0,011±0,004 0,058±0,019****	0,012±0,003 0,053±0,021****	0,009±0,003 0,038±0,013****
σl, с — амплитуда очень низкочастотных волн сердечного ритма (CP)	0,01±0,007 0,094±0,037****	0,009±0,004 0,094±0,037****	0,01±0,005 0,084±0,038****	0,007±0,003 0,044±0,019****
σm, с — амплитуда низкочастотных симпатических волн CP	0,009±0,003 0,028±0,01****	0,009±0,004 0,027±0,013****	0,009±0,003 0,028±0,012****	0,007±0,003 0,023±0,01****
σs, с — амплитуда высокочастотных парасимпатических волн CP	0,004±0,002 0,025±0,01****	0,005±0,003 0,026±0,009****	0,005±0,003 0,025±0,009****	0,004±0,002 0,024±0,011****
VLF% — доля очень низкочастотных волн CP	0,004±0,002 0,042±0,017****	0,003±0,001 0,041±0,017****	0,004±0,002 0,036±0,017****	0,003±0,001 0,015±0,008****
LF% — доля низкочастотных симпатических волн CP	68,359±18,254 25,946±10,264****	64,965±16,477 23,9±12,978****	66,823±18,991 29,15±12,459****	67,106±19,879 40,679±17,501****
HF% — доля высокочастотных парасимпатических волн CP	19,049±16,493 21,754±10,551	21,182±12,784 23,888±11,674	20,881±16,28 24,568±11,432	21,937±17,998 42,721±18,394***
ΔRR, % — величина максимальной реакции на стимул	12,592±6,647 52,3±17,002****	13,853±14,097 52,212±17,867****	12,295±15,539 46,282±15,88****	10,958±5,143 16,601±8,092*
tAB, с — абсолютное время достижения максимальной реакции на стимул от исходной точки	—	5,223±2,767 16,601±8,547***	8,053±3,854 15,826±7,778*	-9,292±4,573 -33,083±9,818****
tr, с — абсолютное время восстановления после действия стимула	—	4,492±1,332 6,608±3,082*	6,447±2,124 8,997±4,302*	17,133±9,934 13,354±6,179
RR, с — средняя величина межсистолических интервалов	—	5,582±1,919 12,886±6,054**	14,881±7,245 23,657±11,302*	18,784±9,836 11,385±9,354*

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$.

Препараты СУ были получены при аутопсии 15 трупов (5 практически здоровых людей в возрасте от 19 до 23 лет, умерших от травм, и 10 пациентов кардиологического отделения МБУЗ ГКБ № 8 Челябинска, у которых при жизни с помощью ритмокардиографии была выявлена АКНП на фоне ИБС). Из исследования исключали препараты сердца с отсутствием ишемических повреждений, а также при атеросклеротическом поражении коронарных сосудов менее 50%. Во всех случаях образцы СУ получали не позднее 12 ч с момента наступления смерти. Гистологическая картина СУ у умерших больных ИБС с АКНП от травм существенно различалась у больных и контроля. СУ практически здоровых умерших и другие элементы проводящей системы сердца выделяли на изолированном вскрытом сердце в ходе аутопсии в соответствии с рекомендациями Г.Г. Автандилова [8]. Контрастированные образцы просматривали на электронном микроскопе Zeiss Libra 120 (Германия) с цифровой SSCCD-камерой Ultra Scan 950 (4 мегапикселя). Всего изучено 15 образцов в диапазонах электронно-оптических увеличений 1250—20 000.

Результаты и обсуждение

В таблице представлены показатели ВСП у больных с АКНП по сравнению с таковыми в контрольной группе. Обращает на себя внимание значительное увеличение во всех пробах при АКНП частоты сердечных сокращений за счет укорочения межсистолических пауз (RR). Почти в 5 раз снизился показатель общей ВСП — SDNN — за счет редукции амплитуд всех волн ВСП. Амплитуда гуморально-метаболических волн (σ) уменьшилась в 3 раза, симпатических (σm) — в 6 раз и парасимпатических (σs) — в 10 раз по сравнению с показателями в контроле. Регуляция пейсмекерной активности СУ пере-

ключилась на филогенетически низкий гуморально-метаболический уровень (VLF%), что может быть связано со снижением реагирования пейсмекерных клеток на симпато-парасимпатическое воздействие. Это также объяснялось уменьшением выраженности максимальной реакции (ΔRR%) во всех изучаемых стимуляционных пробах, увеличением времени ее достижения и восстановления ритма после стимула (tAB и tr).

На рис. 1 представлена РКГ больного с нестабильной стенокардией с формированием АКНП: резкое снижение амплитуды волн симпато-парасимпатической регуляции, сдвиг в сторону гуморально-метаболической регуляции, почти полное отсутствие реакции на стимулы.

Из 41 больного ИБС с диагностированной при жизни АКНП за 5 лет динамического наблюдения умерли от сердечно-сосудистых причин 18, у 10 из которых удалось провести морфологическое исследование СУ. При светооптическом исследовании в гистологических препаратах миокарда из места типичного расположения СУ у пациента со здоровым сердцем выявлены преимущественно клетки переходного типа проводящей системы. Выявление типичных пейсмекерных клеток (типа Пуркинье I) при аутопсии не всегда возможно, что связано с высокой индивидуальной вариативностью расположения скопления клеток-пейсмекеров. При электронномикроскопическом исследовании в фрагментах клеток переходного типа проводящей системы были видны митохондрии с четкими контурами и сохранными кристами без посторонних включений. В цитоплазме клетки отсутствовали крупные вакуоли.

У больных ИБС при светооптическом исследовании была выявлена гипертрофия клеток сократительного миокарда в области СУ, проявляющаяся увеличением

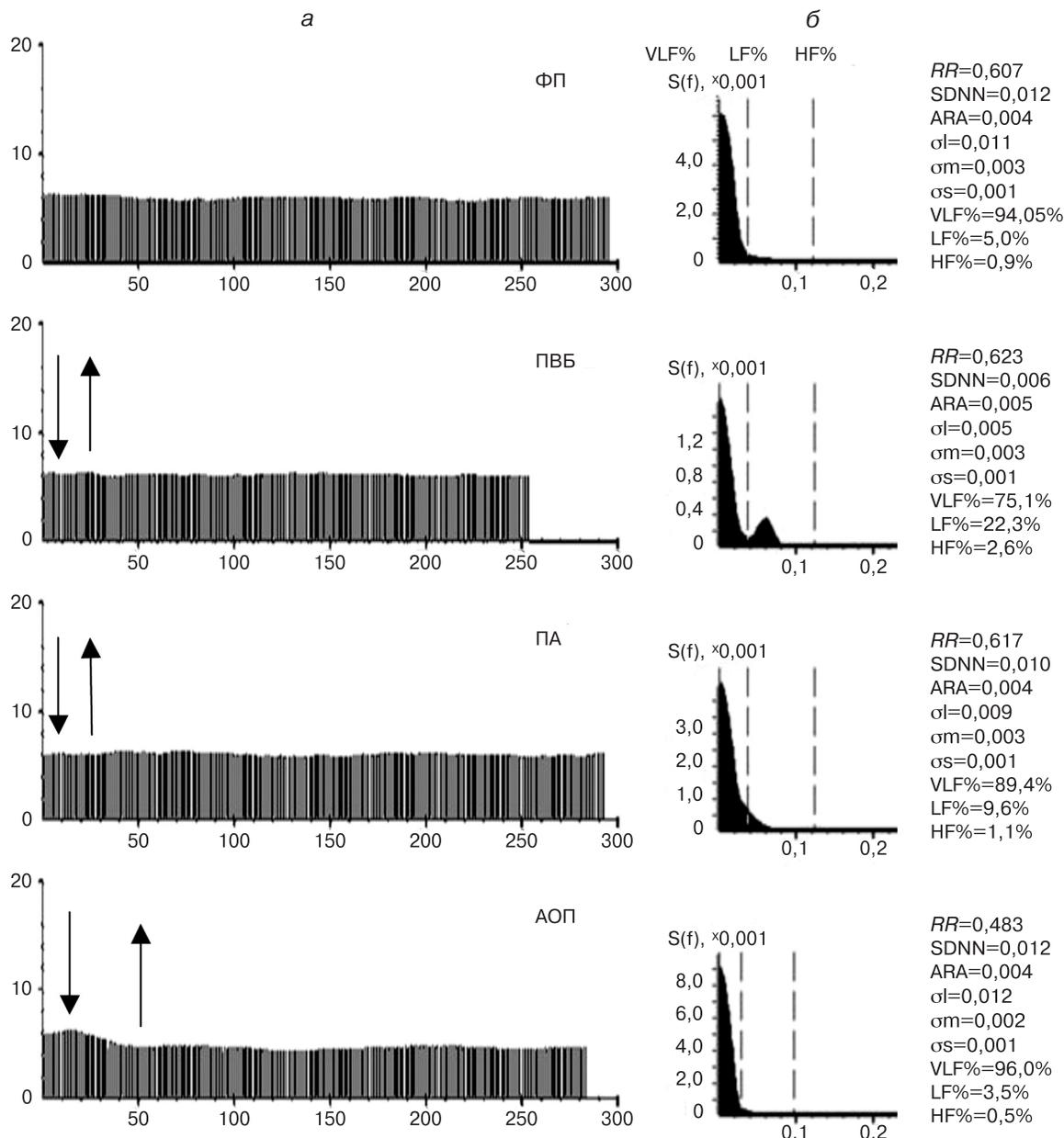


Рис. 1. РКГ (а) и спектрограммы и средние значения показателей ВСП (б) больного Н., 47 лет, с нестабильной стенокардией с формированием АКНП.

а — вертикальными стрелками обозначены начало и конец действия стимулов в пробах. Наблюдается резко выраженное уменьшение амплитуды всех волн вегетативной регуляции и почти полное отсутствие реакции на стимулы; б — обращает на себя внимание резкое снижение амплитуды симпатической (σ_m) — до 2—3 мс и парасимпатической регуляции (σ_s) — до 1 мс. Наблюдается почти полное исчезновение парасимпатической спектральной характеристики (HF%), резкое уменьшение симпатического влияния (LF%) и значительное возрастание филогенетически более древней гуморально-метаболической (VLF%) регуляции.

диаметра и интенсивности окрашивания ядер и увеличением размера клеток по сравнению с контрольным препаратом СУ. В интерстициальной ткани миокарда обнаружены умеренный диффузный отек, резко выраженные нарушения микроциркуляции в виде расширения и полнокровия сосудов, проявлений стаза. В СУ и других элементах проводящей системы (в исследованном объеме) отмечены дистрофические и некробиотические изменения клеток, проявляющиеся базофилией цитоплазмы, плазморексисом и пикнозом клеточных ядер (рис. 2, см. вклейку). Описываемые изменения типичны для хронического ишемического повреждения миокарда. При электронно-микроскопическом исследовании в клетках проводящей системы сердца (исследованы преимущественно клетки переходного типа) у больных ИБС выявлены многочисленные крупные митохондрии с очаговой деструкцией крист (набухание органелл и

разрывы мембран как проявление посмертных аутолитических процессов при анализе препаратов не учитывали) и формированием липидных капель.

На рис. 3 (см. вклейку) представлено электронно-микроскопическое изображение ультраструктур пейсмекера СУ; отмечаются деструкция митохондрий, накопление липофусцина, интерстициальный фиброз. На рис. 4 (см. вклейку) изображен пейсмекер СУ — зарегистрировано накопление кальция, липофусцина, разрушение крист митохондрий. Рис. 5 (см. вклейку) отражает изменение ультраструктур в клетках переходного типа в зоне расположения СУ: набухание и разрушение митохондрий, кальцинаты в митохондриях, липофусцин, разрушение митохондрий с образованием липидных капель (декомпозиция).

У пациентов, имевших при жизни АКНП, после смерти при электронно-микроскопическом исследова-

нии СУ выявлены неспецифические изменения в пейсмеркерах, в частности разрушение крист митохондрий, накопление кальция, липофусцина в этих клетках как следствие энергетического дефицита в условиях хронической гипоксемии. Повреждение клеточных мембран закономерно сопровождалось выходом из митохондрий и саркоплазматического ретикулума в цитозоль большого количества ионов Ca^{2+} , в результате чего активируются Ca^{2+} -зависимые протеазы [9], которые вызывают необратимый переход фермента ксантиндегидрогеназы в форму оксидазы с участием кислорода. В условиях энергетического дефицита в клетках проводящей системы в первую очередь прекращается энергозависимый транспорт ионов Ca^{2+} из митохондрий. Повышение концентрации Ca^{2+} в митохондриях вызывает дегенеративные изменения в виде образования в них кальциатов.

По данным литературы, окисление липидов и белков активными формами кислорода способствует повреждению мембраны митохондрий и самих пейсмеркеров, вызывает энергетический дефицит клеток СУ. Для покрытия энергетического дефицита клетка открывает ионные каналы вначале во внутренней митохондриальной, а затем и в клеточной мембране. Происходит инверсия работы ионных насосов, первоначально H^+ -АТФазы митохондрий. С открытием протонных каналов ионы устремляются по градиенту концентраций из цитоплазмы в матрикс. По мере увеличения концентрации ионов в матриксе за счет осмоса увеличивается содержание воды, что приводит к набуханию митохондрий и других органелл, а затем к разрушению органелл и клеток, жировой дистрофии. Следом за H^+ -АТФазой митохондрий происходит инверсия Na^+ , K^+ -АТФазы клеточных мембран. Ионы Na^+ по градиенту концентраций устремляются внутрь клетки, а ионы K^+ выходят в межклеточное пространство. При этом с ростом внутриклеточной концентрации ионов наблюдается отек клетки — явления гидропической дистрофии. Как проявление этого на гистологических препаратах выявлены расширение цистерн Т-системы, вакуолизация цитоплазмы. Элементы саркоплазматического ретикулума имели избыточно складчатые извитые мембранные каналы. По мере уменьшения величины мембранного потенциала митохондриальной и клеточной мембран изменяются транспортные потоки и дезорганизуется деятельность клеточных органелл и самой клетки, нарушается энергетический обмен внутри клетки, формируется внутриклеточная гипоксия. У больных ИБС с АКНП после смерти в клетках СУ были выявлены маргинация хроматина клеточных ядер, внутриклеточные скопления липофусцина, которые расценивались как признаки длительно существующего

Сведения об авторах:

Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

Кафедра профессиональных болезней и клинической фармакологии

Сафронова Элеонора Аркадьевна — канд. мед. наук, доцент кафедры; e-mail: safronova68@rambler.ru

Миронова Татьяна Феофановна — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой.

Челябинское областное патологоанатомическое бюро

Учаев Даниил Анатольевич — врач-патологоанатом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ewing D.J., Boland O., Neilson J.M.M. et al. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia*. 1991; 34: 182—5.
2. Миронова Т.Ф., Мионов В.А. Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца. Челябинск: Рекпол; 2008.
3. Мионов М.В. Особенности сегментарно-периферической регуляции синусового узла при ишемической болезни сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск; 2003.
4. Карпова И.С., Манак Н.А., Соловей С.П., Мацкевич С.А., Мельникова О.П. Критерии неблагоприятных нарушений ва-

нутриклеточного ацидоза. Периваскулярный фиброз и интерстициальный отек ткани СУ способствовал и формированию капиллярно-паренхиматозного блока.

На светооптическом уровне выявлены признаки необратимых повреждений пейсмеркерных клеток СУ и волокон Пуркинье проводящей системы. Резко выражен периваскулярный, перицеллюлярный отек. Выявленные на ультраструктурном уровне признаки повреждения энергетического аппарата клетки (гиперплазия и деструкция митохондрий), вероятнее всего, не имеют специфичности при ИБС, хотя и связаны с основным заболеванием. Для выяснения процесса дистрофических изменений в пейсмеркерах с учетом особенностей при различных вариантах наступления смерти требуются иная технология и более детальное исследование. В частности, особое внимание следует уделить изучению метаболизма кардиомиоцитов, в том числе ферментов цикла Кребса, ультраструктурному изучению межклеточных контактов. Также значимым представляется установление признаков повреждения щелевых контактов вставочных дисков, что может представлять собой один из факторов для развития нарушений проводимости у больных ИБС.

Выявленные при светооптическом и электронномикроскопическом исследовании проводящей системы сердца изменения не имели выраженной специфичности, однако могли являться субстратом для нарушения функции СУ как водителя ритма первого порядка и формирования АКНП.

Выводы

1. Больные ишемической болезнью сердца, у которых с помощью ритмокардиографии высокого разрешения диагностирована автономная кардионевропатия, являются угрожаемыми по летальности от сердечно-сосудистых причин.
2. Гистоморфологические изменения синусного узла у умерших больных ишемической болезнью сердца с автономной кардионевропатией имели неспецифический характер в виде разрушения крист митохондрий, накопления липофусцина и кальция, развития периваскулярного фиброза, характерных для дистрофических субклеточных изменений при хроническом нарушении перфузии тканей сердца (в данном случае при ишемической болезни сердца).
3. Ритмокардиография как метод оценки периферической вегетативной регуляции синусного узла может быть использован для уточнения прогноза у больных ишемической болезнью сердца с автономной кардионевропатией.

риабельности сердечного ритма по данным коротких записей ЭКГ при постинфарктном кардиосклерозе. В кн.: Оганов Р.Г., Поздняков Ю.М., Бойцов А.А., Якушин С.С., Лиферов Р.А., ред. От профилактики к высоким технологиям: Материалы съезда. Рязань: Узорочье; 2011: 85—8.

5. Тюрин А. Ю. Особенности периферической вегетативной регуляции пейсмеркерной активности синусового узла сердца у больных с острым инфарктом миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь; 2005.
6. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Методические рекомендации / Баевский Р.М. и др. М.; 2002.

7. **Mironova T., Mironov V.** Clinical analysis of heart rate variability. Chelyabinsk; 2000.
8. **Автандилов Г.Г.** Основы патологоанатомической практики: Руководство. М.: РМАПО; 1994.
9. **Медведев Ю.В., Толстой А.Д.** Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма. М.: ООО «Терра-Календер и Промоушн»; 2000.

REFERENCES

1. **Ewing D.J., Boland O., Neilson J.M.M.** et al. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia*. 1991; 34: 182—5.
2. **Mironova T.F., Mironov V.A.** Heart rate variability with ischemic heart disease. Chelyabinsk: Reapol; 2008 (in Russian).
3. **Mironov M.V.** Osobennosti segmentarno-perifericheskoy regulyatsii sinusovogo uzla pri ishemicheskoy bolezni serdtsa: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Chelyabinsk; 2003 (in Russian).
4. **Karpova I.S., Manak N.A., Solovey S.P., Matskevich S.A., Mel'nikova O.P.** Kriterii neblagopriyatnykh narusheniy

variabel'nosti serdechnogo ritma po dannym korotkikh zapisey EKG pri postinfarktnom kardioskleroze. In: *Ot profilaktiki k vysokim tekhnologiyam: Materialy s'ezda / Oganov R.G., Pozdnyakov Yu.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S., Liferov R.A., eds. Ryazan': Uzoroch'e; 2011: 85—8.*

5. **Tyurin A.Yu.** Osobennosti perifericheskoy vegetativnoy regulyatsii peysmekernoy aktivnosti sinusovogo uzla serdtsa u bol'nykh s ostrym infarktom miokarda: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Perm'; 2005.
6. **Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem: metod. rekomendatsii / Baevskiy R.M. i dr. M.; 2002.**
7. **Mironova T., Mironov V.** Clinical analysis of heart rate variability. Chelyabinsk; 2000.
8. **Avtandilov G.G.** Osnovy patologoanatomicheskoy praktiki: Rukovodstvo. M.: RMAPO; 1994.
9. **Medvedev Yu.V., Tolstoy A.D.** Gipoksiya i svobodnye radikaly v razvitiy patologicheskikh sostoyaniy organizma. M.: ООО «Терра-Календер и Промоушн»; 2000.

Поступила 11.12.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.127-005.4-036.12-085.273.55.015.8]:575.174.015.3.08

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К КЛОПИДОГРЕЛУ И ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ *P2RY12* И *GpIIIa* У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Т.Ю. Реброва, Э.Ф. Муслимова, С.А. Афанасьев, Т.Н. Сергиенко, А.Н. Репин

ФГБУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» Сибирского отделения РАМН, 634012 Томск

*Проведено исследование связи резистентности к клопидогрелу с носительством полиморфизма H1/H2 гена *P2RY12* и полиморфизма T1565C гена *GpIIIa* у больных хронической ишемической болезнью сердца, постоянно проживающих в Западно-Сибирском регионе РФ. Установлено, что частота встречаемости гаплотипов H1 и H2 гена *P2RY12*, а также аллелей T1565T и T1565C гена *GpIIIa* соответствует данным, показанным для европейских популяций. В результате проведенного анализа у пациентов, характеризующихся вариабельным ответом тромбоцитов на ингибирующее действие клопидогрела, различий в распределении генотипов *P2RY12* и *GpIIIa* не выявлено. Можно заключить, что в исследуемой выборке нет ассоциации между риском резистентности к клопидогрелу и носительством полиморфных вариантов генов рецепторов тромбоцитов *P2RY12* и *GpIIIa*.*

Ключевые слова: резистентность к клопидогрелу; полиморфизмы генов *P2RY12* и *GpIIIa*.

RESISTANCE TO CLOPIDOGREL IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY HEART DISEASE

T.Yu. Rebrova, E.F. Muslimova, S.A. Afanasiev, T.N. Sergienko, A.N. Repin

Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Cardiology» of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia

*We studied the association between clopidogrel resistance, H1/NH2 polymorphism of the *P2RY12* gene and T1565C polymorphism of the *GpIIIa* gene in residents of Western Siberia suffering chronic CHD. It was shown that the occurrence of H1 and H2 haplotypes of the *P2RY12* gene and T1565T and T1565C alleles of the *GpIIIa* gene was similar to that reported for European populations. Patients showing variable platelet response to the inhibitory action of clopidogrel were not significantly different in terms of *P2RY12* and *GpIIIa* genotype distribution. To conclude, the study revealed no association between the risk of clopidogrel resistance and the presence of polymorphic variants of platelet receptor genes *P2RY12* and *GpIIIa*.*

Key words: clopidogrel resistance; *P2RY12* and *GpIIIa* gene polymorphism.

В настоящее время для профилактики тромбоци- ческих осложнений больным, перенесшим внутрико- ронарные инвазивные вмешательства, на протяжении длительного времени рекомендуют антиагрегантную терапию, включающую аспирин и клопидогрел [1]. Эф- фективность клопидогрела в отношении уменьшения случаев инфаркта миокарда (ИМ) и общей смертности доказана в многочисленных исследованиях [5]. Тем не менее в среднем у 25% пациентов отмечается высокая реактивность тромбоцитов *in vitro* при оценке степени ингибирования агрегации клопидогрелом [7]. Такую ситуацию называют лабораторной резистентностью к антиагрегантному препарату [1, 5].

Одним из факторов, способных определять рези- стентность к клопидогрелу, может быть генетически де-

терминированная особенность рецепторов тромбоцитов. В ряде исследований показано, что различные аллельные варианты генов рецепторов к АДФ и фибриногену могут определять эффект клопидогрела и являться факторами риска развития ИМ [2, 9]. Результаты некоторых работ, однако, не подтверждают связи между полиморфизма- ми генов рецепторов тромбоцитов и резистентностью к клопидогрелу [10, 12]. Вполне вероятно, что влияние полиморфных вариантов некоторых генов на развитие патологии может иметь определенную вариабельность в зависимости от конкретного региона и популяции.

Таким образом, цель нашего исследования — оце- нить связь полиморфизма H1/H2 гена *P2RY12* и по- лиморфизма T1565C гена *GpIIIa* с резистентностью к клопидогрелу у больных хронической ишемической

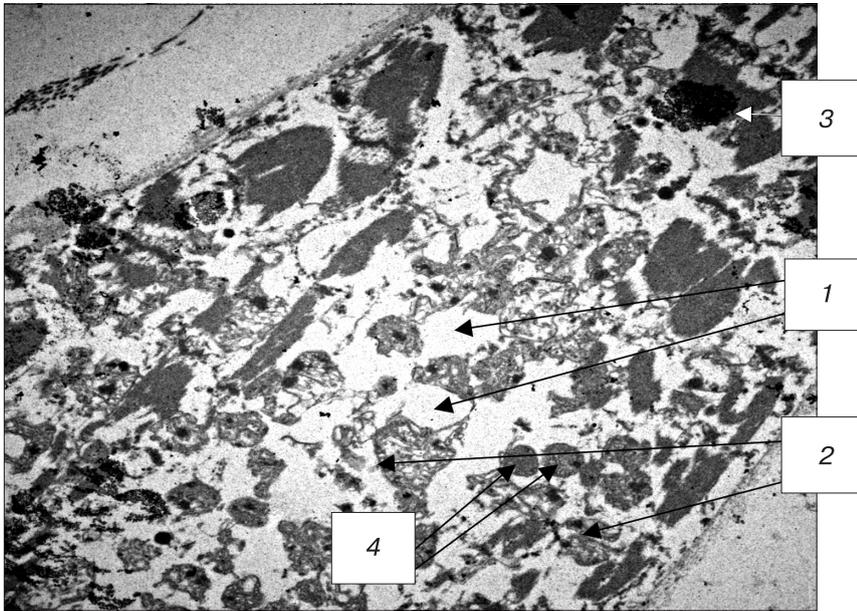


Рис. 5. Электронно-микроскопическое изображение ультраструктур клетки переходного типа проводящей системы сердца в области СУ умершего больного ИБС с АКНП.

Ультратонкий срез, контрастированный уранилацетатом и цитратом свинца. Набухание и разрушение митохондрий (1), кальцилаты в митохондриях (2), липофусцин (3), разрушение митохондрий с образованием липидных капель (декомпозиция). Ув. 2520.

К ст. Барламова Ю.С. и соавт.

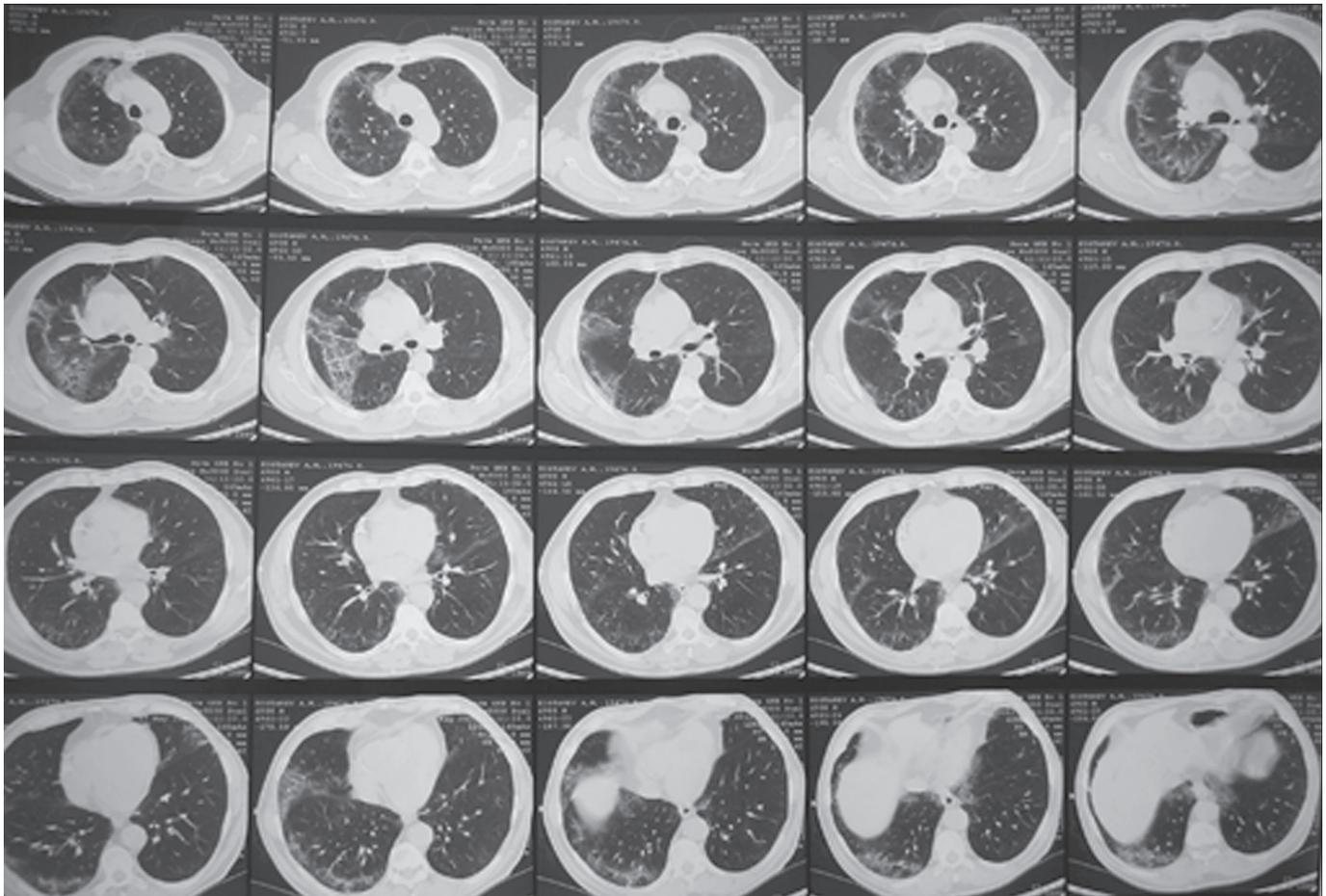


Рис. 1. КТ-грамма больного К. от 17.05.11.