

## Генетическая детерминация электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца в условиях эндоваскулярной интервенции

Ю.И. Афанасьев<sup>1\*</sup>, А.В. Кузубова<sup>2</sup>, С.Ю. Григорова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Белгородский государственный университет; <sup>2</sup> Областная клиническая больница святителя Иоасафа. Белгород, Россия

## Genetic determinants of myocardial electric instability in patients with coronary heart disease undergoing endovascular intervention

Yu. I. Afanasiev<sup>1\*</sup>, A. V. Kuzubova<sup>2</sup>, S. Yu. Grigorova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Belgorod State University; <sup>2</sup>St. Joseph Regional Clinical Hospital. Belgorod, Russia

---

**Цель.** Оценить вклад генетических факторов в формировании механизмов прогрессирования атеросклеротического процесса в коронарных сосудах и развития электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при эндоваскулярных вмешательствах.

**Материал и методы.** 97 больных ИБС – основная группа (ОГ) в возрасте  $53,6 \pm 7,8$  лет, подверглись эндоваскулярной процедуре реваскуляризации. Проведена идентификация генетических полиморфных систем гаптоглобина (Hp), C'3-компонента комплемента (C'3), витамин-D-связывающего протеина (Gc) и трансферрина (Tf) с определением иммуновоспалительных факторов: интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , C-реактивного белка (СРБ) в сопоставлении с ЭКГ-показателями дисперсии интервала QT. В качестве контрольной группы (ГК) выступали 100 практически здоровых донора в возрасте  $47,0 \pm 8,6$  лет.

**Результаты.** У больных ОГ произошло достоверное увеличение дисперсии в сравнении с ГК. Наибольший эффект в снижении показателей дисперсии интервала QT после проведения внутрикоронарного стентирования достигнут у больных с одно- и двухсосудистым поражением. В ранние сроки после внутрикоронарной интервенции отмечено усиление интенсивности иммуновоспалительного процесса. Степень распространенности атеросклеротического процесса в коронарных сосудах оказывала существенное влияние на уровень корреляции СРБ с ЭКГ-показателями дисперсии интервала QT. При анализе фенотипов в рамках исследованных локусов выявлена ассоциация параметров дисперсии интервала QT с Hp 2–2, C'3 SS, Gc 1–1, Tf CC. Обнаружена прямая связь между уровнем СРБ и ЭКГ-показателем дисперсии QTd у C'3-SS позитивных больных.

**Заключение.** При ИБС включаются гены, предопределяющие развитие условий формирования уровня иммуновоспалительного компонента, ассоциированного в условиях эндоваскулярной интервенции с течением атеросклеротического процесса и поддержкой высокой степени электрической дестабилизации миокарда.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, ЭКГ-дисперсия интервала QT, стентирование коронарных сосудов, рестеноз, генетические маркеры, иммуновоспалительные факторы.

**Aim.** To assess the role of genetic factors in coronary atherosclerosis progression and myocardial electric instability development among patients with coronary heart disease (CHD) undergoing endovascular interventions.

**Material and methods.** The main group (MG) included 97 CHD patients (mean age  $53,6 \pm 7,8$  years), who underwent endovascular revascularization. The assessed parameters included genetic polymorphisms of haptoglobin (Hp), C'3 complement component (C'3), vitamin D-binding protein (Gc), and transferrin (Tf), as well as immune inflammation markers (interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and C-reactive protein, CRP) and electrocardiographic QT interval dispersion. The control group (CG) included 100 healthy donors (mean age  $47,0 \pm 8,6$  years).

---

© Коллектив авторов, 2011  
e-mail: Afanasjev@bsu.edu.ru  
Тел.: (4722) 50–47–83

[<sup>1</sup> Афанасьев Ю. И. (\*контактное лицо) – заведующий кафедрой внутренних болезней № 1, <sup>2</sup> Кузубова А. В. – врач-кардиолог, <sup>1</sup> Григорова С. Ю. – старший преподаватель кафедры].

**Results.** In MG patients, compared to controls, there was a significant increase in QT interval dispersion. The extent of QT interval dispersion reduction after endovascular coronary stenting was maximal in patients with one or two lesions. At early post-intervention stages, immune inflammation processes intensified. The severity of coronary atherosclerosis affected the correlation between CRP levels and QT interval dispersion. QT dispersion parameters were associated with Hp 2–2, C'3 SS, Gc 1–1, and Tf CC. In C'3-SS-positive patients, there was a positive correlation between CRP levels and QT interval dispersion (QTd).

**Conclusion.** The results obtained confirm the important role of genetic factors in the immune inflammation activation among CHD patients. After endovascular intervention, immune inflammation is associated with atherosclerosis progression and myocardial electrical instability.

**Key words:** Coronary heart disease, electrocardiographic QT interval dispersion, coronary stenting, restenosis, genetic markers, immune inflammation factors.

Многообразие и сложность генетической регуляции патологического процесса при атеросклеротическом поражении коронарных сосудов определяют необходимость дальнейшей разработки подходов к оценке механизмов влияния генетических факторов на электрофизиологические процессы в сердечной мышце, в т.ч. в условиях оказания высокотехнологических эндоваскулярных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС). В этой связи оправдано изучение фенотипических особенностей больных ИБС в рамках генетических систем, участвующих в процессах иммунорегуляции, таких как: гаптоглобин (Hp), трансферрин (Tf), группоспецифический компонент витамин «Д»-связывающего протеина (Gc) и третий компонент комплимента (C'3).

Вышеуказанные биологические маркеры на разных этапах являются звеньями иммунновоспалительной реакции в стенке коронарной артерии (КА) [1,2]. По данным литературы, гаптоглобин выполняет иммунорегуляторную функцию в клеточно-зависимых реакциях, участвуя, в частности, в подавлении пролиферации лимфоцитов [3]; система витамин D –связывающего протеина (группоспецифического компонента) помимо функции связывания витамина D3 и его метаболитов, способна резко усиливать хемотаксическую активность фактора комплимента 5 а для нейтрофилов и действовать как макрофаг-стимулирующий фактор [4]; C'3-компонент комплимента участвует в активации системы гуморальных антигенспецифических факторов иммунной защиты организма [5]; трансферрин образует антиокислительную систему (АОС) сыворотки крови, играющую не последнюю роль в формировании воспалительных реакций [6,7]. Отсюда очевидной представляется актуальность исследования роли генетических структур, как в индукции атеросклеротического поражения коронарных сосудов, так и в установлении конкретных механизмов инициации электрической нестабильности миокарда у больных ИБС, в т.ч. при проведении указанному контингенту лиц корригирующих эндоваскулярных процедур.

## Материал и методы

Обследованы 132 пациента с ИБС — основная группа (ОГ). Средний возраст исследуемых  $53,65 \pm 7,79$  года. Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) отмечен у 51% больных, гипертоническая болезнь (ГБ) верифицирована

у 64% пациентов. Продолжительность заболевания составила в среднем  $5,25 \pm 1,59$  года. Критериями включения в исследование являлись наличие стенокардии напряжения (СтН), коронарного атеросклероза, подтвержденного с помощью селективной коронароангиографии (КАГ), низкая приверженность пациентов назначенной терапии статинами в догоспитальном периоде. Диагноз ИБС установлен в соответствии с рекомендациями ВНОК 2008 [8]. Селективная КАГ выполнялась по методу Judkins MP на аппарате Coroscor-Nicor Siemens (Германия). Определялась степень (ст) стенозирования просвета сосуда (%) и отмечалась локализация стеноза относительно сегментов трех магистральных КА системы кровоснабжения миокарда. Гемодинамически значимым считали сужение просвета сосуда не менее 50% диаметра.

Внутрикоронарное стентирование с использованием стентов с изолированными металлическими конструкциями (n=63) и с лекарственным покрытием (n=34) выполнено 97 больным ИБС. КАГ назначали также через 6 мес. пациентам после стентирования в качестве контрольного исследования для определения функциональной состоятельности стента и выявления группы (гр.) больных с рестенозом. При повторной КАГ у 15 пациентов выявлены признаки коронарного рестеноза в зоне вмешательства.

C-реактивный белок (СРБ) определяли иммунотурбидиметрическим методом на аппарате Кобас-Интегро — 400 (Roche); интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) — иммуноферментным методом, согласно инструкции завода — производителя. Нормальная концентрация ИЛ-6 в плазме доноров крови не превышала 25,9 нг/мл, ФНО- $\alpha$  — 2,5 нг/мл. Идентификация генетических полиморфных систем Hp, C'3, Tf, Gc проводилась методом вертикального электрофореза в нативных условиях в 7,5% полиакриламидном геле на электрофоретической ячейке PROTEAN II xi 2-D фирмы BIO-RAD [9]. Фенотипические частоты заявленных генетических локусов определяли у 97 больных ИБС и 100 практически здоровых доноров.

Анализ уровня изучаемых цитокинов проводили в сравнении с контрольной гр. (ГК), состоявшей из 25 практически здоровых лиц (средний возраст —  $47 \pm 8,6$  лет), сопоставимых по возрасту и полу. Электрокардиографические (ЭКГ)-параметры дисперсии интервала QT (QTd) определяли в популяции 132 больных ИБС общепринятым методом [10–12].

Для расчета QTd оценивались не менее восьми отведений из них, как минимум, четырех грудных. Дисперсия Q-T определялась как разница между наибольшим и наименьшим значениями интервала QT в любом из двенадцати отведений. Измерялись следующие интервалы цикла: R-R — от вершины зубца R до вершины зубца R кардиоцикла, QT — от начала зубца Q до конца зубца T, QTар — от начала зубца Q/R до вершины зубца T, JT — от точки J до конца

зубца Т, JTap — от точки J до вершины (середины) зубца Т, SubT — от вершины зубца Т до его конца. На основании этих измерений вычислялись средние показатели интервалов с последующей их коррекцией по формуле Базетта ( $Q-T_c = Q-T/\sqrt{R-R}$ , где  $Q$  — Тс- величина длительности интервала Q-T, скорректированного с сердечным ритмом).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2003, Statistica (v. 6.0), SPSS for Windows (v. 13.0) и компьютерной программы S&R (Columns&Rows). Статистический анализ выполнен методами параметрической статистики. Вычисляли средние арифметические значения (M), ошибки средних величин (m). Для оценки значимости различий использовали критерий t Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . В генетических исследованиях для определения статистически значимых ассоциаций между двумя признаками использовали критерий  $\chi^2$ . Мера связи определялась показателем относительного риска (RR). Значимой положительной ассоциацией принят  $RR > 2$ . При значении  $RR < 1,0$ , ассоциированные с патологией аллели рассматривали как протекторы болезни.

## Результаты и обсуждение

Анализ показателей QTd и его отрезков у исследованных больных ИБС показал достоверное увеличение дисперсии в сравнении с данными ГК (таблица 1). Следует отметить, что различия регистрировались при сопоставлении исключительно составляющих интервал QT отрезков, что подтверждает сведения о существенной неомогенности процессов реполяризации в условиях атеросклеротического поражения КА [13–16].

Дальнейшими исследованиями установлено, что у больных ИБС независимо от количества пораженных КА, регистрировалось 2–4-кратное увеличение (таблица 2) показателей QTd и его отрезков в сравнении с показателями ГК (таблица 1).

Причем показатели QTd достигали порогового уровня в направлении инициации электрической нестабильности миокарда [17–19] и находились в диапазоне 60–70 мс [10,20–22].

Значительный вклад в формирование условий инициации электрофизиологических изменений

**Таблица 1**

Показатели дисперсии QT у больных коронарным атеросклерозом и здоровых лиц

| Показатели дисперсии QT, мс | ГК (n=25), M±m | ОГ (n=132), M±m |
|-----------------------------|----------------|-----------------|
| QTd                         | 35,2±7,8       | 72,75±2,33***   |
| QTcd                        | 36,8±6,45      | 76,55±2,54***   |
| QTapd                       | 25,0±7,60      | 63,51±2,30***   |
| QTapcd                      | 26,7±7,60      | 66,52±2,43***   |
| JTd                         | 17,3±6,03      | 73,76±2,31****  |
| JTcd                        | 18,5±6,59      | 76,10±2,38****  |
| JTapd                       | 13,1±4,1       | 67,79±1,98****  |
| JTapcd                      | 14,0±4,74      | 70,29±2,15****  |
| SubTd                       | 12,03±3,20     | 57,24±1,57****  |
| SubTcd                      | 14,0±3,81      | 60,57±1,66****  |

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,02$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ; \*\*\*\* -  $p < 0,0001$ .

в миокарде у больных ИБС вносили артериальная гипертензия (АГ) и ПИКС — наличие постинфарктной рубцовой ткани в сердечной мышце.

Важным моментом при этом является то, что в рассматриваемых случаях регистрировалась реакция одних и тех же отрезков интервала QT: QTd, QTcd, JTd, JTcd, JTapd, JTapcd.

Подобные сведения согласуются с литературными данными и находят свое объяснение в параллельном сокращении продолжительности потенциала действия (ПД) и рефрактерного периода (РП) в условиях желудочковой дилатации и эксцентрической гипертрофии миокарда, которые регистрируются в случаях ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) после инфаркта миокарда (ИМ) и являются закономерной составляющей АГ [23–29].

Учитывая, что ишемия может служить причиной региональных нарушений процессов реполяризации [30–33], логичным было бы ожидать уменьшение QTd при проведении больным ИБС реваскуляризирующих чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Исследования показали достоверное уменьшение величин QTd и его отрезков после стентирования КА

**Таблица 2**

Вариабельность показателей дисперсии интервала QT в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза у больных ИБС

| Показатели QT | Однососудистое поражение (n=26), M±m | Двухсосудистое поражение (n=34), M±m | Трехсосудистое поражение (n=72), M±m |
|---------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| QTd           | 66,15±5,25**                         | 68,0±6,70**                          | 66,67±8,64**                         |
| QTcd          | 70,63±6,07***                        | 70,53±7,82***                        | 70,28±9,49***                        |
| QTapd         | 60,0±6,41***                         | 61,33±5,33***                        | 60,0±9,21***                         |
| QTapcd        | 63,28±6,67***                        | 62,87±5,71***                        | 51,65±4,54***                        |
| JTd           | 67,69±5,79***                        | 61,33±5,3***                         | 63,33±6,89***                        |
| JTcd          | 71,56±5,88***                        | 63,37±5,13***                        | 66,31±7,33***                        |
| JTapd         | 63,07±8,12***                        | 65,33±4,56***                        | 68,33±5,75***                        |
| JTapcd        | 67,50±8,42                           | 67,43±5,52                           | 71,38±5,86                           |
| SubTd         | 50,76±3,66***                        | 49,33±3,83***                        | 60,0±4,26***                         |
| SubTcd        | 53,98±3,99***                        | 50,93±4,51***                        | 63,11±5,06***                        |

Примечание: \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  в сравнении с показателями ГК.

Таблица 3

Показатели дисперсии QT  
у больных ИБС до ЧКВ и в ранние  
сроки после ЧКВ

| Показатели дисперсии QT, мс | Больные ИБС до ЧКВ (n=132), M±m | Больные ИБС через 7–10 сут. после ЧКВ (n=97), M±m |
|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------|
| QTd                         | 72,75±2,33                      | 44,95±1,93***                                     |
| QTcd                        | 76,55±2,54                      | 48,62±2,08***                                     |
| QTapd                       | 63,51±2,30                      | 45,14±1,89****                                    |
| QTapcd                      | 66,52±2,43                      | 48,43±2,04****                                    |
| JTd                         | 73,76±2,31                      | 48,95±1,96****                                    |
| JTcd                        | 76,10±2,38                      | 52,81±2,11****                                    |
| JTapd                       | 67,79±1,98                      | 50,59±2,21****                                    |
| JTapcd                      | 70,29±2,15                      | 54,09±2,3****                                     |
| SubTd                       | 57,24±1,57                      | 42,08±1,70****                                    |
| SubTcd                      | 60,57±1,66                      | 45,44±1,74****                                    |

Примечание: \*\*\*- p<0,001; \*\*\*\*- p<0,0001.

(таблица 3), не достигающее, однако, уровня показателей ГК (таблица 1).

Обращают на себя внимание результаты исследования пациентов с многососудистым поражением в ранние сроки после ЧКВ. В отличие от лиц с одно- и двухсосудистым поражением, при многососудистом стенозировании положительная динамика зарегистрирована в значительно меньшем спектре показателей дисперсии отрезков интервала QT. Если при одно- и двухсосудистом поражении из 12 анализируемых показателей дисперсии QT положительная реакция на эндоваскулярную реваскуляризацию в ранние сроки после ЧКВ отмечена при анализе 10 параметров (83%), то при многососудистом — только 6 параметров (50%). Отсутствие реакции на ЧКВ параметров дисперсии интервала QT у больных с многососудистым поражением коронарного русла отмечено со стороны показателей QTард и JТd, а также их скорректированных по Базетту значений (QTарсд и JТсд). Подобные результаты согласуются с данными литературы [34–37], подчеркивающими значимость вышеуказанных параметров в формировании аритмогенного потенциала миокарда. В ходе дальнейших исследований, направленных на оценку показателей дисперсии интервала QT и его отрезков в динамике через 6 мес. после вмешательства получены результаты, демонстрирующие сохранение позитивной динамики параметров дисперсии интервала QT, достигнутые в ранние сроки после ЧКВ (рисунок 1).

Однако, следует подчеркнуть, что и в поздние сроки после ЧКВ продолжали сохраняться уровни дисперсии интервала QT и его отрезков, значительно превосходящие контрольные цифры.

В подгруппе пациентов с выявленным через 6 мес после ЧКВ рестенозом, показатели дисперсии QT и его фрагментов были достоверно выше, чем у больных с неосложненным течением ИБС после эндоваскулярного вмешательства (таблица 4).

Полученные результаты показывают с одной стороны, очевидную роль уровня адекватности регио-

Таблица 4

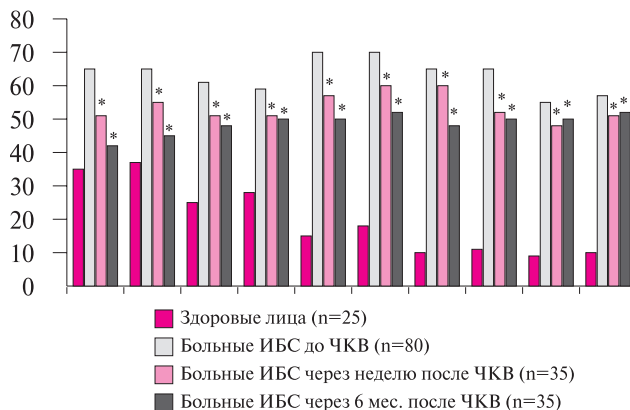
Показатели дисперсии QT у больных ИБС через  
6 мес. после ЧКВ в зависимости от наличия  
коронарного рестеноза

| Показатели дисперсии QT, мс | Больные без рестеноза через 6 мес. после ЧКВ (n=82), M±m | Больные с рестенозом через 6 мес. после ЧКВ (n=15), M±m |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| QTd                         | 42,85±2,01                                               | 65,66±2,45***                                           |
| QTcd                        | 45,13±2,04                                               | 67,32±2,31***                                           |
| QTард                       | 42,85±1,87                                               | 59,78±2,18***                                           |
| QTарсд                      | 45,32±2,00                                               | 61,98±2,98***                                           |
| JTd                         | 50,0±1,89                                                | 67,77±2,86***                                           |
| JTcd                        | 53,54±2,00                                               | 69,56±2,67***                                           |
| JTapd                       | 45,71±2,15                                               | 63,64±3,01***                                           |
| JTapcd                      | 47,68±2,2                                                | 67,44±2,88***                                           |
| SubTd                       | 47,14±1,8                                                | 56,65±2,12***                                           |
| SubTcd                      | 49,72±1,81                                               | 58,33±1,90***                                           |

Примечание: \*\*\*- p<0,001.

нального кровотока в инициации электрической дестабилизации миокарда, а, с другой стороны, предполагают участие в этом процессе иных патогенетически значимых механизмов, индуцирующих развитие реполяризационной негетогенности сердечной мышцы.

К наиболее существенным из них относятся процессы увеличения симпатических влияний на сердце, способствующие возникновению дисперсии периодов рефрактерности кардиомиоцитов с появлением очагов спонтанной электрической активности [38,39]. Регистрация в этих случаях увеличения дисперсии интервала QT до 70 мс, отражая степень вегетативной нейропатии [40], указывает на существование выраженной негетогенности процессов реполяризации, что подтверждено на примере больных, перенесших ИМ, с неблагоприятным исходом [14,17]. Полученные результаты данного фрагмента исследования, показывая очевидную позитивную роль реваскуляризирующих мероприятий в устранении ишемического фактора в патогенезе ИБС, демонстрируют отсутствие влияния ангиопластической коррекции на активность атеросклеротического процесса, что предопределяет



Примечание: \* — p<0,05 в сравнении с данными до ЧКВ.

Рис. 1 Значение показателей интервала QT и его отрезков в различные сроки после проведения ЧКВ в сравнении с ГК.

основу для обострения болезни с возникновением нарушений процессов реполяризации.

Учитывая современные представления об атеросклерозе как хроническом воспалительном процессе, представлялось целесообразным провести оценку иммуновоспалительного компонента в клинике ИБС на уровне ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , СРБ в ассоциации с фенотипическими особенностями индивидуума. Проведенные исследования показали, что у больных ИБС регистрировались исходно повышенные уровни СРБ и ИЛ-6, достигающие  $10,53 \pm 2,04$  мг/л ( $p < 0,05$ ) и  $32,0 \pm 1,25$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), соответственно.

В ответ на ЧКВ в ранние сроки после внутрикоронарной интервенции отмечалось усиление интенсивности воспалительного процесса, причем исходно повышенный уровень СРБ ( $>9$  мг/л) был значимым предиктором возвратной стенокардии ( $\chi^2=8,4$ ;  $p < 0,05$ ) и формирования рестеноза в поздний послеоперационный период.

Сопоставление уровня СРБ со значениями дисперсии интервала QT и его отрезков выявило слабую прямую корреляцию с параметрами QTd и QTcd ( $r=0,28$ ,  $p < 0,05$ ). При этом многососудистое поражение коронарного русла характеризовалось формированием дополнительных корреляций между СРБ и JTd, JTcd ( $r=0,25$ ,  $p < 0,05$ ).

При исследовании параметров дисперсии интервала QT и его отрезков в ОГ с повышенным уровнем СРБ ( $>9$  мг/л) отмечалось увеличение отдельных показателей (QTd, QTcd, JTd, JTapd, JTapcd) в сопоставлении с выборкой лиц с уровнем СРБ  $<5,0$  мг/л (таблица 5).

Корреляционный анализ выявил усиление степени прямой связи между уровнем СРБ и значением показателей QTd ( $r=0,52$ ,  $p < 0,05$ ) и JTd ( $r=0,55$ ,  $p < 0,05$ ) в ОГ с высокими показателями СРБ, развивающейся в соответствии с уравнением:

$\rho_{xy} = \text{Cov}(X, Y) / \sigma_X \cdot \sigma_Y$ , ( $X$  и  $Y$  — выборочные средние значения массивов данных,  $\sigma$  — стандартное отклонение значений массивов данных).

Полученные результаты подчеркивают ощутимое влияние иммуновоспалительного процесса в подде-

Таблица 5

Показатели дисперсии интервала Q-T и его отрезков у пациентов с различным уровнем СРБ

| Показатели дисперсии интервала QT, мс | СРБ $>9,0$ мг/л, n=30<br>M $\pm$ m | СРБ $<5,0$ мг/л, n=50<br>M $\pm$ m |
|---------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| QTd                                   | 77,69 $\pm$ 2,16**                 | 68,81 $\pm$ 2,38                   |
| QTcd                                  | 78,91 $\pm$ 2,41**                 | 69,92 $\pm$ 2,3                    |
| QTdpd                                 | 60,8 $\pm$ 3,60                    | 59,72 $\pm$ 2,6                    |
| QTapcd                                | 64,12 $\pm$ 2,70                   | 62,64 $\pm$ 2,28                   |
| JTd                                   | 70,0 $\pm$ 2,51**                  | 62,15 $\pm$ 2,38                   |
| JTcd                                  | 74,33 $\pm$ 2,19**                 | 62,18 $\pm$ 3,02                   |
| JTapd                                 | 69,15 $\pm$ 2,10**                 | 60,34 $\pm$ 2,34                   |
| JTapcd                                | 73,63 $\pm$ 2,54**                 | 62,41 $\pm$ 2,11                   |
| SubTd                                 | 69,23 $\pm$ 3,20                   | 65,02 $\pm$ 2,84                   |
| SubTcd                                | 70,75 $\pm$ 3,81                   | 66,9 $\pm$ 2,98                    |

Примечание: \*\* -  $p < 0,02$ .

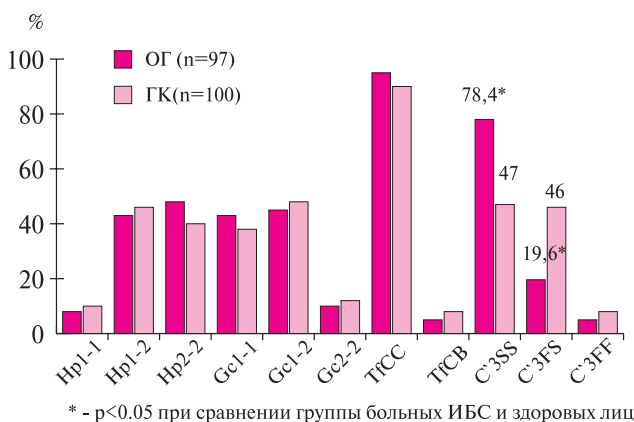
ржании условий развития электрической нестабильности миокарда.

Немаловажную роль в инициации ИБС в целом и его патогенетических компонентов играют, в частности, генетические факторы. В рамках исследованных генетических маркеров, участвующих в иммунорегуляторном ответе, было установлено (рисунок 2) накопление у больных ИБС фенотипа SS локуса C'3-компонента комплимента ( $RR=4,1$ ,  $\chi^2 -19,3$ ,  $p < 0,0001$ ).

В то же время частота фенотипа FS рассматриваемого локуса в ОГ была более чем в 2 раза ниже в сравнении с показателями ГК ( $\chi^2 -15,4$ ,  $p < 0,0001$ ). Полученные результаты свидетельствуют о том, что фенотип SS локуса C'3 является генетическим маркером предрасположенности индивидуума к развитию ИБС. В противоположность этому наличие фенотипа FS локуса C'3 придает этому признаку статус протектора в развитии атеросклеротического поражения КА.

В пользу этого свидетельствуют результаты частотных характеристик исследованных локусов у лиц с иными патологическими состояниями и иным патогенезом, в частности, с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сахарным диабетом (СД). При анализе фенотипических частот исследуемых локусов ассоциации с ХОБЛ ( $n=60$ ) выявлена в случаях представительства в фенотипе Hр 1–2 (67% vs 48% в ГК,  $p < 0,05$ ) и Gс 1–2 (67% vs 49% в ГК,  $p < 0,05$ ). У больных СД ( $n=60$ ) не обнаружены фенотипические особенности по изучаемым генетическим локусам в сравнении с показателями ГК.

Представляла интерес оценка вклада генетических факторов в формирование условий инициации электрической нестабильности миокарда. Исследования показали, что представительство в фенотипе Hр 2–2, Gс 1–1, Tf CC, C'3 SS ассоциировало с достоверным увеличением дисперсии фрагментов интервала QT в сравнении с показателями оппозитной выборки больных лиц. Следует отметить,



\* -  $p < 0,05$  при сравнении группы больных ИБС и здоровых лиц

Рис. 2 Распределение частот фенотипов (%) Hр, Gс, Tf, C'3 у больных ОГ и ГК.

Таблица 6

Показатели дисперсии интервала QT и его отрезков у пациентов с различными фенотипами локуса C'3

| Показатели дисперсии интервала QT, мс | СРБ >9,0 мг/л, C'3SS+ (n=23) M±m | СРБ < 5,0 мг/л, C'3SS- (n=14) M±m |
|---------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| QTd                                   | 77,77±2,20*                      | 69,3±2,18                         |
| QTcd                                  | 79,02±2,39                       | 70,99±2,45                        |
| QTapd                                 | 60,82±3,52                       | 59,0±2,63                         |
| QTapcd                                | 63,0±2,61                        | 61,23±2,65                        |
| JTd                                   | 72,0±2,2*                        | 63,0±2,8                          |
| JTcd                                  | 74,66±2,18**                     | 65,66±3,01                        |
| JTapd                                 | 68,0±2,33                        | 67,04±2,66                        |
| JTapcd                                | 69,31±2,5                        | 69,91±2,64                        |
| SubTd                                 | 70,33±3,21                       | 67,88±3,01                        |
| SubTcd                                | 72,51±3,41                       | 69,82±3,12                        |

Примечание: \* -  $p<0,05$ ; \*\* -  $p<0,02$ .

что ассоциация исследуемых генетических структур выявлена с прогностически наиболее значимыми отрезками интервала QT: QTd, QTcd, JTd, JTcd, которые, по данным литературных источников, в наибольшей степени отражают уровень электрической нестабильности миокарда с риском развития жизнеугрожающих аритмий [28,41–44]. В литературе не найдено сведений об ассоциации исследованных генетических структур при ИБС с дисперсией интервала QT.

В целях поиска конкретных механизмов реализации генетической предрасположенности больных ИБС в формировании реполяризационных изменений в миокарде проведен анализ уровня воспалительных маркеров и провоспалительных цитокинов у лиц с выявленным фенотипом предрасположенности к инициации ИБС.

Исследования показали, что у C'3 SS + позитивных больных обнаруживается исходно повышенный уровень СРБ в сравнении с гр. C'3-FS+ позитивных индивидуумов:  $10,2\pm1,48$  мг/л vs  $4,05\pm1,02$  мг/л ( $p<0,05$ ).

При этом C'3-SS+ позитивные пациенты характеризовались более выраженным иммуновоспалительным ответом в ранние ( $p<0,05$ ) сроки после ЧКВ. У C'3 SS+ положительных индивидуумов показатель СРБ после ЧКВ оказался в 3 раза выше параметров C'3 SS-негативных больных и составил соответственно  $14,4\pm2,1$  мг/л и  $5,5\pm1,6$  мг/л ( $p<0,05$ ). В случаях развития рестеноза фенотип C'3 SS также оказался

ассоциированным с исходно повышенным уровнем СРБ в сравнении с гр. C'3 SS-негативных больных.

При наличии фенотипа C'3 FS+ уровень СРБ как исходный ( $4,1\pm1,0$  мг/л), так и индуцированный эндоваскулярным вмешательством ( $5,6\pm1,7$  мг/л) был достоверно ниже в сравнении с показателями C'3 FS-негативных лиц.

У C'3 SS-позитивных больных с повышенным уровнем СРБ регистрируются достоверно большие показатели QTd, JTd и их скорректированные значения (таблица 6).

Корреляционный анализ обнаружил при этом прямую связь между уровнем СРБ и значениями показателей дисперсии QTd ( $r=0,49$ ,  $p<0,05$ ), развивающуюся в соответствии с описанным выше математическим уравнением у лиц с фенотипом SS, чего не наблюдалось в гр. пациентов с фенотипом FS локуса C'3.

В гр. больных с коронарным рестенозом после ЧКВ прямая корреляционная связь обнаружена при сопоставлении уровня СРБ и параметрами тех же фрагментов, выявленных в ассоциации с C'3 SS+ фенотипом - QTd ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ) и QTcd ( $r=0,49$ ,  $p<0,05$ ).

Обращает на себя внимание рост QTd, по сравнению с данными ГК, у больных ИБС с C'3 SS-фенотипом с неизменными показателями иммуновоспалительного маркера. Эти сведения не исключают принадлежность роста QTd к дополнительным признакам активности атеросклеротического процесса и предполагают существование иных генетически обусловленных механизмов реализации предрасположенности к возникновению электрической нестабильности миокарда при ИБС. Данные литературы по существу поднятой проблемы немногочисленны. В качестве одной из причин электрофизиологических нарушений показана значимость мутации генов HERG, KvLQTI, SCN5A, ответственных за выработку белков, входящих в структуру калиевых и натриевых каналов мембран миокардиальных клеток [27].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют в пользу существования при ИБС генетически детерминированного пути развития иммуновоспалительного процесса, предопределяющего риск прогрессирования атеросклероза в КА в условиях эндоваскулярных вмешательств и поддерживающего высокую степень электрической дестабилизации миокарда, что требует разработки соответствующих превентивных фармакотерапевтических мер.

## Литература

1. Чукаева И. И., Богова О. Т., Алешкин В. А. и др. Сопоставление прогностического влияния острофазовых белков (СРБ, орозомиоид, гаптоглобин) при инфаркте миокарда. Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: тезисы докладов. Москва 2001; 500 с.
2. Пузырев В. П., Пузырев К. В. Кандидатные гены сердечно-сосудистых заболеваний. Сиб мед ж 1998; 1: 75–81.
3. Петрова М. А., Линцов А. Е. Генетические факторы, участвующие в формировании воспаления. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб «Нармomed-Издат» 1998; Гл.12: 562–77.
4. Спицын В. А., Титов Н. В. Субтипы группспецифического компонента сыворотки крови в норме и при патологии. Генетика 1990; 26 (4): 749–58.
5. Коряков А. И. Прогностическая оценка неблагоприятного коронарного атеросклероза. Клини мед 2005; 12: 25–8.
6. Балановская Е. В., Балановский О. П., Спицын В. А. и др. Русский генофонд. Геногеография сывороточных генных

- маркеров (HP, GC, PI, TF). Генетика 2001; 37 (8): 1125–37.
7. Спицын В.А. Биохимический полиморфизм человека. Москва: Изд-во Москов ун-та 1985; 216 с.
8. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). М 2008; 9–20.
9. Гааль Э., Медьеша Г., Верецкий Л. Электрофорез в разделении биологических макромолекул: пер. с англ. Москва: «Мир» 1982; 40–8.
10. Попов В.В. Комплексный подход к оценке электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца. РКЖ 2006; 4 (60): 83–90.
11. Макаров Л.М., Чупрова С.Н., Кисилева И.И. Сравнение способов измерения интервала QT и их клиническое значение. Кардиология 2004; 5: 71–3.
12. Bazett HS. Analysis of Time Relation of Electrocardiogram. Heart 1920; 7: 353–67.
13. Фурман Н.В., Шматова С.С., Довгалецкий П.Я. и др. Анализ факторов, влияющих на величину дисперсии интервала QT, у пациентов со стабильной стенокардией. Клин мед 2009; 7: 20–3.
14. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Halawa B. QT dispersion and myocardial viability in patients after acute myocardial infarction. Int J Cardiol 2004; 94 (2): 249–54.
15. Mulay DV, Quadri SM. QT dispersion and early arrhythmic risk in acute myocardial infarction. Indian Heart J 2004; 56 (6): 636–41.
16. Ueda H, Hayashi T, Tsumura K, et al. QT dispersion and prognosis after coronary stent placement in acute myocardial infarction. Clin Cardiol 2007; 30: 229–33.
17. Радзевич А.Э., Сметнев А.С., Попов В.В. и др. Электрокардиографические маркеры риска внезапной сердечной смерти. Влияние ишемии и реваскуляризации миокарда. Кардиология 2001; 6: 99–103.
18. Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, et al. Excessive increase in QT interval and dispersion of repolarization predict recurrent ventricular tachyarrhythmia after amiodarone. Pacing Clin Electrophysiol 2004; 27: 901–9.
19. Breidhardt T, Christ M, Matti M, et al. QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilised heart failure. Heart 2007; 93: 1093–7.
20. Cleland JGF, Tageldien A, Maarouf N, Hobson N. Patients with heart failure who require an implantable defibrillator should have cardiac resynchronisation routinely. Heart 2008; 94: 963–6.
21. Van Huysduynen BH, Swenne CA, Bax JJ, et al. QRS duration, QRS complexity and repolarization heterogeneity in biventricular pacing in chronic heart failure. Heart Rhythm 2005; 2 (5): 42.
22. Sampson KJ, Henriquez CS. Electrotonic influences on action potential duration dispersion in small hearts: a simulation study. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 1 (289): 350–60.
23. Лещинский Л.А., Мультиановский Б.Л., Пономарев С.Б. и др. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: клинико-эхокардиологические аспекты. Клин мед 2003; 11: 42–6.
24. Ляпкова Н.Б., Ардашев В.Н., Михеев А.А. и др. Возможности ранней хирургической коррекции постинфарктного ремоделирования сердца. Кардиология 2007; 4: 90–2.
25. Пшеничников И., Шипилова Т., Кайк Ю. и др. Дисперсия интервала Q-T и артериальная гипертензия при разных вариантах геометрии левого желудочка (популяционное исследование). Кардиология 2003; 3: 20–3.
26. Burton FL, Cobbe SM. Dispersion of ventricular repolarization and refractory period. Cardiovas Res 2001; 50: 10–23.
27. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А., Малютина С.К. Связь некоторых клинических показателей с параметрами длительности и вариабельности интервалов Q-T и R-R на ЭКГ (по материалам эпидемиологического популяционного исследования). Тер архив 2002; 3: 72–5.
28. Кузнецов А.Б., Глезер М.Г., Иванов Г.Г. и др. Показатели гетерогенности желудочковой реполяризации как диагностические критерии гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии. Анализ вариабельности амплитуд T-волны и реполяризационных интегралов. Cons med. Артер гиперт 2003; 9 (6): 20–2.
29. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, et al. American Society of Echocardiography: recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2007; 20 (9): 1021–41.
30. Sporton S, Taggart P, Sutton PM, et al. Acute ischaemia: a dynamic influence on Q-T dispersion. Lancet 1997; 349: 306–9.
31. Burton FL, Cobbe SM. Dispersion of ventricular repolarization and refractory period. Cardiovas Res 2001; 50: 10–23.
32. Coumel PP, Maison-Blanche P, Badilini A. Dispersion of ventricular repolarization: reality? illusion? significance? Circulation 1998; 97: 2491–3.
33. Zaidi M, Robert A, Fesler R, et al. Dispersion of ventricular repolarization: a marker of ventricular arrhythmias in patients with previous myocardial infarction. Am J Cardiol 1997; 17: 275.
34. Lin R, Cedres L, Stamler J, et al. Relationship of education to major risk factors and death from CHD. Circulation 1982; 66: 1308–14.
35. Сумароков А.Б. Риск-стратификация больных ишемической болезнью сердца. РМЖ 1998; 6 (14): 5.
36. Макаров Л.М. Особенности динамики и измерения интервала Q-T при холтеровском мониторировании. Кардиология 2002; 1: 98–102.
37. Кузнецов А.Б., Глезер М.Г., Иванов Г.Г. и др. Показатели гетерогенности желудочковой реполяризации как диагностические критерии гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии. Анализ вариабельности амплитуд T-волны и реполяризационных интегралов. Cons med. Артер гиперт 2003; 9 (6): 20–2.
38. Рузов В.И., Гимаев Р.Х., Разин В.А. и др. Вегетативная регуляция ритма сердца и показатели сигнал-усредненной ЭКГ у больных гипертонической болезнью. Cons med. Артер гиперт 2005; 11 (1): 52–4.
39. Шляхто Е.В., Конради А.О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии. Артер гиперт 2003; 9 (3): 81–4.
40. Болдуева С.А., Жук В.С., Леонова И.В. и др. Диагностическое значение поздних потенциалов желудочков, вариабельности сердечного ритма и дисперсии интервала QT у больных инфарктом миокарда. Кардиология 2002; 1: 70–5.
41. Сумароков А.Б. Риск-стратификация больных ишемической болезнью сердца. РМЖ 1998; 6 (14): 5.
42. Бузиашвили, Ю.И., Кабулова Р.И., Хананашвили Е.М. Дисперсия интервала Q-T у больных ишемической болезнью сердца при физической нагрузке. Кардиоваск тер профил 2003; 2: 69–74.
43. Макаров Л.М. Особенности динамики и измерения интервала Q-T при холтеровском мониторировании. Кардиология 2002; 1: 98–102.
44. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death – executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Eur Heart J 2006; 27: 2099–140.

Поступила 15/05–2010