МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

НАСЫРОВА З.А.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО

Самарканд-2024

Насырова З.А.
Ишемическая болезнь сердца и психоэмоциональное расстройство [текст]: Монография / И.Р. Насырова З.А.- Самарқанд:....., 2024. – 224 б.

В современных исследованиях представлены данные, в которых отмечается высокая распространенность депрессии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Все чаще, среди психических факторов риска развития соматических заболеваний называют стресс, негативные эмоции и депрессию. Последнее наиболее часто рассматривается как причина развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Отечественными и зарубежными исследователями было доказано наличие у пациентов с ишемической болезнью сердца высокой личностной тревожности со склонностью к соматизации проявлений, хронического стресса, трудностей дифференциации и вербализации эмоций, неотрегированных аффективных переживаний, эмоциональных нарушений тревожного, ипохондрического, депрессивного типов, коррелирующих с тяжестью заболевания. В связи с этим особую актуальность приобретает ранняя психологическая диагностика депрессии.

В данной монографии представлены современные представления о психоэмоциональном состоянии и о её роли на развитие ишемической болезни сердца. Приведены современные литературные источники как стран СНГ, так и зарубежных стран. Изученные литературные данные позволили авторам рассмотреть некоторые молекулярно-генетические аспекты предрасположенности к дестабилизации ИБС. На основании собственных клинико-лабораторных, инструментальных исследованиях описаны особенности течения нестабильных вариантов стенокардии в зависимости от психоэмоционального состояния.

Modern studies provide data that indicate a high prevalence of depression in patients with cardiovascular diseases. Increasingly, stress, negative emotions and depression are cited as mental risk factors for the development of somatic diseases. The latter is most often considered as the cause of the development of diseases of the cardiovascular system. Domestic and foreign researchers have proven the presence in patients with coronary heart disease of high personal anxiety with a tendency to somatize manifestations,

chronic stress, difficulties in differentiating and verbalizing emotions, unresolved affective experiences, emotional disorders of anxious, hypochondriacal, depressive types, correlating with the severity of the disease. In this regard, early psychological diagnosis of depression is of particular relevance.

This monograph presents modern ideas about the psycho-emotional state and its role in the development of coronary heart disease. Modern literary sources from both CIS countries and foreign countries are presented. The studied literature data allowed the authors to consider some molecular genetic aspects of predisposition to destabilization of coronary artery disease. Based on our own clinical, laboratory and instrumental studies, the features of the course of unstable variants of angina are described depending on the psycho-emotional state.

© НАСЫРОВА З.А. 2024 г.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

IL-	Интерлейкин
HADS-	Госпитальная шкала
HADS-A-	Тревожность
HADS-D-	Депрессия
MPQ -	Шкала Мак-Гилла
eNOS -	Эндотелиальная NO – система
NO -	Оксид азота
SNP-	Single Nucleotide Polymorphism (Однонуклеотидный полиморфизм)
ААС-	Американская ассоциация сердца
АКК-	Американский колледж кардиологов
АБ-	Атеросклеротическая бляшка
АВ-	Апостериорная вероятность
АГ -	Артериальная гипертензия
БГУ -	Бессимптомная гиперурикемия
ВТК -	Ветвь тупого края
ГГФТ-	Гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза
ГТР-	Генерализованное тревожное расстройство
ДАД -	Диастолическое артериальное давление
ДГВ -	Диагональная ветвь
ДЭ -	Дисфункция эндотелия
ИБС -	Ишемическая болезнь сердца
ИМпST-	Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИМбпST-	Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
КА-	Коэффициент атерогенности
КА-	Коронарная артерия
КБЗ-	Коронарная болезнь сердца
КДР -	Конечный диастолический размер
КСР -	Конечный систолический размер
ЛП -	Левое предсердие
ЛТ-	Личностная тревожность
МК -	Мочевая кислота
МЖП -	Межжелудочковая перегородка
НС-	Нестабильная стенокардия
ОГВ -	Огибающая ветвь
ОИМ -	Острый инфаркт миокарда
ОКС-	Острый коронарный синдром

ПИКС-	Постинфарктный кардиосклероз
ПКА -	Правая коронарная артерия
ПМЖА -	Передняя межжелудочковая артерия
ПЭР-	Психоэмоциональное расстройство
САД -	Систолическое артериальное давление
СД-	Сахарный диабет
СС -	Стабильная стенокардия
ССЗ -	Сердечно сосудистые заболевания
ССС -	Сердечно-сосудистая система
СТ-	Ситуативная тревожность
ПЭР-	Тревожно-депрессивный синдром
ТрТ-	Традиционная терапия
УМК-	Уровень мочевой кислоты
ФВЛЖ-	Фракция выброса левого желудочка
ФНО-α-	Фактор некроза опухоли
ФР-	Факторы риска
ХСН -	Хроническая сердечная недостаточность
ЧСС -	Частота сердечных сокращений
ЧКВ -	Чрескожное коронарное вмешательство
ЭТ–1 -	Эндотелин – 1

ПРЕДИСЛОВИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — это тип сердечно-сосудистого заболевания, которое возникает, когда бляшки накапливаются внутри артерий, снабжающих кровью сердечную мышцу. Это накопление бляшек, называемое **атеросклерозом**, может привести к сужению или закупорке артерий, уменьшая приток крови к сердцу. В результате сердце может не получать кислород и питательные вещества, необходимые ему для правильного функционирования, что может привести к боли или дискомфорту в груди (стенокардия), сердечному приступу или даже смерти. ИБС — распространенное и серьезное заболевание, от которого страдают миллионы людей во всем мире и которое является основной причиной смертности во всем мире. Факторы риска развития ИБС включают высокое кровяное давление, высокий уровень холестерина, курение, диабет, ожирение, семейный анамнез заболевания и малоподвижный образ жизни. Лечение ИБС обычно включает изменение образа жизни (например, здоровое питание и физические упражнения), прием лекарств для контроля факторов риска и, в некоторых случаях, медицинские процедуры или хирургическое вмешательство. Недавние исследования подчеркнули роль **психологических факторов** в развитии и прогрессировании заболевания. Было показано, что психологические факторы, такие как депрессия, тревога, стресс и особенности личности, оказывают существенное влияние на риск развития ИБС и на результаты после постановки диагноза заболевания. Таким образом, растет потребность в эффективных психологических вмешательствах, которые могут решить сложное взаимодействие между биологическими, психологическими и социальными факторами, влияющими на ИБС. Такие вмешательства могут помочь людям с ИБС лучше справляться с заболеванием, улучшить качество жизни и снизить риск неблагоприятных последствий для здоровья.

В последние годы в Республике Узбекистан проводятся научные исследования, посвященные психосоматическим вопросам при кардиальной патологии ведущими

специалистами в данной области, академиком Р.Д. Курбановым 2020г., профессором Н.М. Нуриллаевой 2020г. и профессором Н.Х. Хамидовым 2013 г. Данные работы посвящены изучению роли тревожно-депрессивных расстройств на развитие и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний.

К сожалению, до сих пор недостаточно изученным остается вопрос о ранних проявлениях тревожно-депрессивного синдрома и прогрессирования нестабильных вариантах стенокардии, подбора индивидуального лечения, прогнозирования неблагоприятных осложнений сердечно-сосудистых осложнений с учетом молекулярно-генетического предиктора полиморфизма генов TNF-α 308 G/A, IL-1β T/C 511, IL-4 C/T 589 и IL-10 C/T 819, выраженных тревожно-депрессивных состояний, гиперурикемии, цитокинового дисбаланса, что определило важность и актуальность данной монографии.

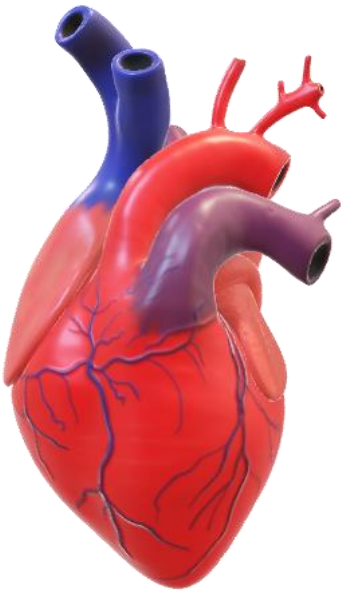
Всеобъемлющие исследования, проведенные во всем мире, свидетельствуют о высокой распространенности психосоматических факторов риска в общемедицинской и кардиологической практике. По данным EUROASPIRE IV (2017) распространенность тревожно-депрессивного синдрома среди больных ИБС может достигать в различных популяциях от 30 до 40%. При литературном поиске выявлено, что активно ведутся обсуждения прогностических значений ПЭР в отношении развития ИБС и его дестабилизации, а также риска низкой приверженности пациентов к долгосрочной терапии.

За последние два десятилетия исследования генетической основы ишемической болезни сердца активизировались, хотя четкие данные о наследственности сложных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), отсутствуют. Удивительно, но, по наблюдениям Libby и соавт. почти 75% однонуклеотидных полиморфизмов ИБС возникают в генах или рядом с ними, не имея прямой связи с атеротромботическими механизмами, что затрудняет понимание функций соответствующих генов. Совсем недавно исследования были сосредоточены на эпигенетической изменчивости (т.е. вариациях экспрессии генов без вариаций в структуре генома) и важности активации/ингибирования различных

эпигенетических сайтов, связанных с иммунными процессами, участвующими в патогенезе ИБС.

В связи с этим исследование Bing-Jian Wang и его соавторов были посвящены изучению гена противовоспалительного интерлейкина IL-10 C/T 819, который чаще встречается среди больных с ИБС, гипертонической болезнью, гиперурикемией, сахарным диабетом, язвенной болезнью, заболеваниями печени, а также ученые отметили, что среди больных в возрасте старше 57 случаи полиморфизма отмечаются чаще. Ученые Mona Hussein Kandil и его соавторы отметили полиморфизм гена IL-1 T/C 511 связан с атеросклерозом у населения Египта при наличие выраженной почечной патологии. Исследование, проведенное Ma L. et al. показали, что присутствие аллеля 511T в промоторной области человеческого IL-1 было связано с развитием воспалительного процесса в кровеносных сосудах, что усугубляет клинику ишемической болезни сердца.

Однако отсутствие статистической мощности недавних метаанализов не позволяет идентифицировать тип психосоциальных факторов, которые можно рассматривать как независимые факторы риска серьезных кардиоваскулярных событий. А также изучение в данных генов совокупности позволят выявить взаимосвязь полиморфизмов генов в комплексе, что будет способствовать своевременному выявлению и прогнозированию дестабилизации коронарных болезней сердца, которые могут привести к острым сердечно-сосудистым осложнениям, вплоть до фатальных исходов.



ГЛАВА 1. Психоэмоциональное нарушение как главный фактор дестабилизации ИБС

1.1. ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, ТЯЖЕСТИ И ФАКТОРОВ РИСКА ДЕПРЕССИВНЫХ СИМПТОМОВ СРЕДИ БОЛЬНЫХ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Депрессивные расстройства являются ведущей и растущей причиной инвалидности, от которой, по оценкам, страдают более 264 миллионов человек во всем мире. С изложением позиции Американской кардиологической ассоциации и Европейского общества кардиологов признают, что депрессия может быть модифицируемым прогностическим фактором ишемической болезни сердца (ИБС), что способствует улучшению ее распознавания и лечения [103,188].

Однако существуют неопределенности в эпидемиологических данных, лежащих в основе этой возможной связи. Во-первых, в нескольких исследованиях использовались широкие психологические показатели дистресса, что оставляет сомнения относительно того, связаны ли депрессивные симптомы сами по себе с риском сердечно-сосудистых заболеваний. Во-вторых, большинство

исследований имели ограниченную статистическую мощность, что не позволяло получить достоверную характеристику взаимосвязей по всему спектру тяжести депрессивных симптомов. В-третьих, в исследованиях использовались различные подходы для корректировки потенциальных искажающих факторов, что не позволяло сделать надежный вывод о независимости ассоциаций от установленных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В-четвертых, в исследованиях используются непоследовательные определения заболеваний, что препятствует стандартизированному анализу подтипов ССЗ или прямому сравнению ассоциаций депрессивных симптомов при множественных состояниях [94,95].

Депрессия является распространенным заболеванием во всем мире, которым, по оценкам, страдает 3,8% населения, в том числе 5,0% среди взрослых и 5,7% среди взрослых старше 60 лет. Приблизительно 280 миллионов человек в мире страдают депрессией.

Несмотря на известные эффективные методы лечения психических расстройств, более 75% людей в странах с низким и средним уровнем дохода не получают никакого лечения [39].

Во время депрессивного эпизода человек испытывает подавленное настроение (чувство печали, раздражительности, опустошенности) или потерю удовольствия или интереса к деятельности большую часть дня, почти каждый день, по крайней мере, две недели. Также присутствуют некоторые другие симптомы, которые могут включать плохую концентрацию, чувство чрезмерной вины или низкой самооценки, безнадежность в отношении будущего, мысли о

смерти или самоубийстве, нарушение сна, изменения аппетита или веса, а также чувство особой усталости или подавленности [29,45].

В некоторых культурных контекстах некоторые люди могут с большей готовностью выражать свои изменения настроения в форме телесных симптомов (например, боли, усталости, слабости). Тем не менее, эти физические симптомы не связаны с другим заболеванием [79,81].

Во время депрессивного эпизода человек испытывает значительные трудности в личной, семейной, социальной, образовательной, профессиональной и других важных областях жизнедеятельности.

Депрессивный эпизод может быть классифицирован как легкий, умеренный или тяжелый в зависимости от количества и тяжести симптомов, а также влияния на функционирование человека [100,107].

Существуют различные модели расстройств настроения, в том числе:

- депрессивное расстройство с единичным эпизодом, то есть первый и единственный эпизод у человека);
- рекуррентное депрессивное расстройство, означающее, что у человека в анамнезе было как минимум два депрессивных эпизода;
- биполярное расстройство, означающее, что депрессивные эпизоды чередуются с периодами маниакальных симптомов.

ВОЗ разработала краткие руководства по психологическому вмешательству при депрессии, которые

непрофессионалы могут распространять среди отдельных лиц и групп [183].

Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) часто имеют несколько хронических заболеваний и состояний, которые можно лечить для улучшения общих результатов. К ним относятся гипертония, гиперлипидемия, сахарный диабет, ожирение, никотиновая зависимость и отсутствие физической активности. Целью каждого клинического визита является включение фармакологических и немедикаментозных вмешательств для лечения этих состояний и снижения сердечно-сосудистого риска. Кроме того, депрессия является еще одним заболеванием, которое необходимо выявлять и лечить у пациентов с ИБС. Исследования показывают, что клинически значимой депрессией страдают от 20% до 40% пациентов с ИБС. У пациентов с ИБС частота депрессии выше, чем в общей популяции.

Более 25 лет назад основополагающее исследование Frasure-Smith et al. определили, что депрессия является значимым предиктором смертности у пациентов с ИБС после инфаркта миокарда (ИМ)[121]. После этого первоначального исследования многочисленные исследования показали, что у пациентов с сопутствующими заболеваниями ИБС и депрессией исходы для здоровья хуже. В 2014 г. Американская кардиологическая ассоциация представила научное заявление с рекомендацией о том, что депрессию после острого коронарного синдрома следует рассматривать как фактор риска сердечной заболеваемости и смертности.

Исследование TRIUMPH (трансляционное исследование основных различий в состоянии здоровья пациентов с острым

инфарктом миокарда) было первым исследованием, в котором оценивалась связь между пациентами с острым инфарктом миокарда и депрессией, получавшими лечение от депрессии, по сравнению с теми, кто не получал лечения от депрессии. В общей сложности 4062 пациента были зарегистрированы в 24 больницах США. Результаты показали, что у пациентов с острым ИМ и не леченной депрессией риск смерти в течение 1 года был на 70-90% выше, чем у пациентов без депрессии или с леченной депрессией. Основываясь на этих выводах, исследовательская группа TRIUMPH рекомендует включить скрининг на депрессию в качестве протокола ухода за пациентами с ОИМ, чтобы можно было осуществлять раннее вмешательство для снижения риска смертности[194].

Рандомизированное исследование ENRICHD (Ускорение выздоровления при ишемической болезни сердца) выявило пациентов с недавно перенесенным ИМ, которые соответствовали критериям малой или большой депрессии[87]. Пациенты были рандомизированы для обычной медицинской помощи или когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), дополненной лечением селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС), если это было показано. Всего был зарегистрирован 2481 пациент из 8 клинических центров. Результаты показали, что у пациентов, получавших когнитивно-поведенческую терапию, уменьшилась депрессия и социальная изоляция. Однако при сравнении групп обычного медицинского ухода и КПТ не было снижения смертности или частоты повторных инфарктов. Основываясь на этих выводах, исследователи исследования ENRICHD рекомендуют обследовать пациентов на наличие депрессии после инфаркта

миокарда и, в случае выявления, получать последующее наблюдение и лечение по мере необходимости[87].

Исследование CREATE (Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy) было направлено на определение того, может ли лечение циталопрамом, СИОЗС и межличностная психотерапия пациентов с ИБС и большой депрессией уменьшить депрессивные симптомы. Всего в исследовании приняли участие 284 пациента из 9 канадских академических центров. Результаты показали, что циталопрам превосходил плацебо в уменьшении депрессивных симптомов, а межличностная психотерапия не давала никаких дополнительных преимуществ по сравнению с обычным клиническим лечением. Основываясь на этих результатах, исследовательская группа CREATE рекомендует в качестве первого шага лечения пациентов с ИБС и большой депрессией рассматривать циталопрам или сертралин в сочетании с клиническим лечением[87,194].

Недавнее исследование, проведенное Межгорным институтом сердца, показало, что у пациентов с диагнозом депрессии в любой момент после постановки диагноза ИБС риск смерти в два раза выше, чем у пациентов с ИБС без диагноза депрессии. В это исследование было включено 24 137 пациентов с ангиографически определенной ИБС (стеноз ≥70%). Кроме того, было обнаружено, что депрессия является более сильным предиктором смерти, чем любой другой фактор риска или сопутствующая патология, и не зависела от исходных характеристик и тяжести ИБС. Основываясь на этих выводах, исследователи из Intermountain Heart Institute рекомендуют во

время последующего наблюдения за пациентами с ИБС регулярно проводить скрининг на депрессию[160].

Значительные успехи в развитии методов лечения пациентов с ИБС многочисленны. Вмешательства, такие как хирургическая реваскуляризация, разработка лекарств и лечение факторов риска, способствовали общему снижению смертности у пациентов с ИБС. Однако, несмотря на эти улучшения, по-прежнему необходимо уделять больше внимания диагностике и лечению пациентов с ИБС и депрессией для улучшения результатов в отношении здоровья. Как уже говорилось, рекомендации, основанные на научных испытаниях и исследованиях, включают следующее:

Регулярный скрининг на депрессию как протокол для пациентов с ИБС;

Рассмотрение когнитивно-поведенческой терапии и добавление СИОЗС (циталопрама или сертралина) по мере необходимости для лечения пациентов с большой депрессией и ИБС[210].

Эффективные инструменты скрининга депрессии, которые можно применять в клинических условиях, включают опросник депрессии Бека, рейтинговую шкалу депрессии Гамильтона, опросник здоровья пациента и сквозной уровень I. В дополнение к стандартным измерениям артериального давления, липидов, индекса массы тела и уровней A1C, которые проводятся для пациентов с ИБС, следует проводить скрининг депрессии, чтобы гарантировать выявление и лечение этого важного фактора риска, поскольку его лечение может способствуют снижению заболеваемости и смертности [210].

1.2. ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПРИ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ВРЕМЯ СКРИНИНГА ПОМИМО ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ

Психоэмоциональные факторы риска (ПЭФР) — это широко используемый термин, обозначающий как наличие дистресса, так и отсутствие положительных психологических ресурсов. ПЭФР влияют на прогноз ишемической болезни сердца (ИБС) и значительно ухудшают качество жизни пациентов, связанное со здоровьем (КЖСсЗ) [12,16]. Недавние исследования показывают, что ряд ПЭФР, таких как депрессия, тревога, жизненное истощение, гнев и враждебность, рабочий стресс, тип D личность, социальная изоляция и низкий социально-экономический статус повышают риск повторных сердечных событий, а также сердечной смертности и смертности от всех причин у пациентов с ИБС. И наоборот, положительные психологические ресурсы, такие как высокая социальная поддержка, были описаны как защитные факторы от ИБС. ПЭФР оказывают неблагоприятное влияние на сердечные исходы, пропагандируя нездоровый образ жизни и снижая шансы на успешную модификацию сердечных факторов риска. Они также способствуют снижению приверженности схемам лечения и смягчают эффекты кардиореабилитации. Кроме того, недавнее исследование показало, что одиночество связано с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализацией в связи с ними. Эта ассоциация была признана независимой от других факторов риска, что позволяет предположить, что она влияет на сердечно-сосудистые заболевания через свои собственные пути, включающие иммунную систему, симпатическую систему и ось гипоталамо-гипофиз-надпочечники. Более конкретно, предполагается, что существует вегетативная коактивация, увеличение количества провоспалительных цитокинов, высокая реактивность и увеличение суточного выброса [112,123]. Личность типа D была описана как причинный фактор отказа от кардиореабилитации и появления симптомов тревоги и депрессии [114,126]. Вполне возможно, что воспаление также может быть одним из механизмов,

связывающих личность типа 2 с риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Основываясь на этих и других результатах, европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике рекомендуют оценивать ПЭФР и рассматривать возможность индивидуального клинического ведения для улучшения качества жизни и прогноза ИБС [123,134]. Методы оценки включают клинические интервью, анкеты и стандартизированные структурированные интервью [144,147]. В рекомендациях, выпущенных Европейскими и Американскими кардиологическими обществами и ассоциациями, рекомендуется использовать проверенные шкалы, такие как Анкета о состоянии здоровья пациента (PHQ), Опросник депрессии Бека (BDI), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) и Опросник тревожности по состоянию. (SSAI) для оценки наличия депрессии и тревоги; Инструмент социальной поддержки ENRIIHD (ESSI) для оценки социальной поддержки; шкала гнева по состоянию (STAS) и шкала враждебности Кука и Медли (Ho) для измерения гнева и враждебности; шкала типа D 14; и HeartQoL для оценки качества жизни [124]. Другими типами рекомендуемых инструментов являются структурированные интервью, такие как Комплексное клиническое международное диагностическое интервью ВОЗ (CIDI) для диагностики депрессии и тревоги [25].

Комплексный скрининг ПЭФР при кардиореабилитации еще не является рутинным и в лучшем случае включает несколько ПЭФР, таких как депрессия, тревога или качество жизни HRoL. Хотя инструменты для скрининга ПЭФР широко используются, они обычно применяются специализированными специалистами в области психического здоровья, и их использование не является обычным явлением среди других медицинских работников, лечащих пациентов с ИБС. Более того, оценка и интерпретация этих шкал могут быть сложными и могут потребовать значительного количества времени и ресурсов, которые не могут себе позволить специалисты, работающие в переполненных медицинских

учреждениях. Важным недостатком клинического применения является большое разнообразие форматов отображения и ответов в различных опросниках ПЭФР, что делает их использование в повседневной жизни непривлекательным, если не сказать громоздким. Сегодня основное внимание при скрининге ПЭФР уделяется тревоге и депрессии [137,179]. Существует много других хорошо известных ПЭФР, но аспекты взаимодействия между этими ПЭФР и их важность для краткосрочного и долгосрочного успеха кардиореабилитации, а также для заболеваемости и смертности менее известны.

1.3. ОЦЕНКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ С ДЕСТАБИЛИЗАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА СРЕДИ УЗБЕКСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

Одной из задач данной диссертационной работы явилась выявление распространенности психоэмоционального дистресса у больных с дестабилизацией ИБС. Для этого в исследование были включены 429 больных с ИБС, в том числе 309 больных с НС (1-я гр.), 120 больных со СС (2-я гр.), и 80 практически здоровых лиц (контроль).

Были выбраны несколько методов выявления психоэмоционального дистресса. Одним из важных методов определения психоэмоционального состояния явилась шкала HADS, она была использована для оценки степени тревоги и депрессии у пациентов с дестабилизацией хронической коронарной болезни сердца.

При детальном анализе психоэмоционального статуса 429 пациентов на момент включения в исследование с помощью опросника HADS определили, что частота встречаемости ПЭР среди больных ИБС составила 58,5% (n=251) случаев и соответствовала высокой степени встречаемости аффективных состояний при кардиальной патологии.

Учитывая вышеуказанные данные, исследуемые больные ИБС в зависимости от наличия психоэмоциональных состояний, которое определялось с помощью госпитальной шкалы HADS-A/D, у пациентов с ИБС набравших ≥7 баллов по обеим подшкалам опросника верифицировалось ПЭР и в

зависимости от этого каждая группа была разделена на две подгруппы: пациенты с НС и ПЭР – 183 (59,2%), и пациенты с НС без ПЭР – 126 (40,8%), соответственно среди больных со стабильной стенокардией: 31 (25,8%) и 89 (74,2%). По результатам анкетирования, основная группа в среднем набрала 11,47±2,93 баллов по подшкале HADS-A и 10,8±3,42 баллов по HADS-D, что достоверно преобладало над средними значениями группы сравнения (p<0,001), т.е. 8,0±2,31 и 8,25±0,44 баллов, соответственно. В контрольной группе средние баллы составили по HADS-A 4,5±1,73 и по HADS-D 4,26±1,98 балла, что также исключало наличие ПЭР у здоровых лиц (рис.3.1).

Таблица 3.1.

Показатели тревоги и депрессии по шкале HADS-D/A

Показатели HADS	**Больные с НС (n=309)**		**Больные со СС (n=120)**		**P-value**
	Больные с ПЭР, n=183	Больные без ПЭР, n= 126	Больные с ПЭР, n=31	Больные без ПЭР, n=89	
Тревожность	11,47±2,93	4,57±1,73	8,0±2,31	4,26±1,98	P<0,001
Депрессия	10,80±3,42	4,26±1,98	8,25±0,44	4,57±1,71	P<0,001

При исследовании степени тяжести ПЭР, нами были выявлены 44,2% (n=81) случаев субклинической депрессии и 55,7% (n=102) клинической депрессии среди больных с НС и ПЭР, тогда как среди больных со СС и ПЭР 25,8 % (n=31) больных имели субклиническую депрессию, клинически выраженной не было выявлено, а также 35,5% (n=65) субклинической тревоги и 59,0% (n=108) клинической тревоги среди больных с НС и ПЭР, соответственно 17,5% (n=21) субклинической тревоги и 2,5% (n=3) клинически выраженной тревоги среди больных со стабильной стенокардией (таблица 3.2, 3.3). Следует отметить, что среднее значение показателей тревоги и депрессии был недостоверно выше среди больных с НС и ПЭР, т.е. субклиническая депрессия была равна 8,9±0,44 баллу, клиническая депрессия 13,7±0,56 балла и субклиническая тревога составила 8,9±0,42 балла, клиническая тревога 13,8±0,45 балла. Тогда как среди больных со СС

субклиническая тревога составила 8,68±0,32 балла, клиническая тревога 12,4±0,44 балла, субклиническая депрессия 8,4±0,33 балла, клиническая депрессия 12,4±0,48 балла.

Таблица 3.2.

Выявление степени тяжести ПЭР по шкале HADS-D

Степень тяжести по шкале HADS-D	**Больные с НС и ПЭР, n=183**	**Больные со СС и ПЭР, n=31**	**P-value**
Субклиническая депрессия	44,2% (n=81)	25,8% (n=31)	0,018
Клиническая депрессия	55,7% (n=102)	0% (n=0)	∞

Таблица 3.3.

Выявление степени тяжести ПЭР по шкале HADS-A

Степень тяжести по шкале HADS-A	**Больные с НС и ПЭР, n=173**	**Больные со СС и ПЭР, n=24**	**P-value**
Субклиническая тревога	35,5% (n=65)	17,5% (n=21)	0,001
Клиническая тревога	59,0% (n=108)	2,5% (n=3)	0,001

При изучении показателей госпитальной шкалы среди мужчин и женщин нами было выявлено, что среди мужчин ПЭР встречается часто как при стабильности, так и при нестабильности ИБС, но средние показатели между ними были статистически не значимы (таблица 3.4).

Таблица 3.4

Показатели госпитальной шкалы HADS среди больных НС и ПЭР в зависимости от пола

Показатели	**Женщины с НС (n=137)**	**Мужчины с НС (n=172)**	**P-value**
HADS-D (балл)	9,5±1,71	9,5±2,11	0,982
HADS-A(балл)	8,8±1,11	8,9±1,08	0,993

Показатели	Женщины со СС (n=57)	Мужчины со СС (n=63)	P-value
HADS-D (балл)	5,3±0,58	5,7±0,64	0,372
HADS-A (балл)	5,1±0,39	5,3±0,58	0,532

Для определения вида тревожности была использована шкала Спилбергера-Ханина. Данная шкала позволила определить присутствие ситуативной (СТ) и личностной тревожности (ЛТ), а также степень тяжести. И так, данный опросник показал, что среди больных ИБС в период дестабилизации и в период стабильности достоверно часто встречается ситуативная тревожность (n=251). Но по степени тяжести среди больных с дестабилизацией ИБС достоверно часто встречается средняя и тяжелая степень тревожности, в отличие от пациентов со СС (таб. 3.5.).

Таблица 3.5.

Степень тяжести ситуативной и личностной тревожности по опроснику Спилбергера- Ханина

Ситуативная тревожность	**Пациенты с НС, n=309**	**Пациенты со СС, n=120**	**P-value**
Легкая степень	58 (18,7%)	57 (47,4%)	0.211
Среднетяжелая степень	163 (52,7%)	53 (44,1%)	0.001
Тяжелая степень	88 (28,4%)	10 (8,3%)	0.001
Личностная тревожность	Пациенты с НС, n=309	Пациенты со СС, n=120	P-value
Легкая степень	75 (23,1%)	70 (58,3%)	0.001
Среднетяжелая степень	162 (20,0%)	41 (34,1%)	0.001
Тяжелая степень	72 (23,3%)	9 (7,5%)	0.001

Кроме того, был использован опросник Айзенка, данный опросник самооценки психических состояний предназначен для диагностики таких состояний как тревожность,

фрустрация, агрессивность, ригидность, а также степень их выраженности. Стоит отметить, тот факт, что среди больных с нестабильными вариантами стенокардии часто выявлялись тревожность средней степени (45,5%) и тяжелей степени выраженности (26,0%), агрессивность высокой степени выраженности (50,8%) и сильна выраженная ригидность (35,9%). Среди больных со стабильной стенокардией больше всего были отмечены легкая тревожность (24,6%) и агрессивность (23,2%).

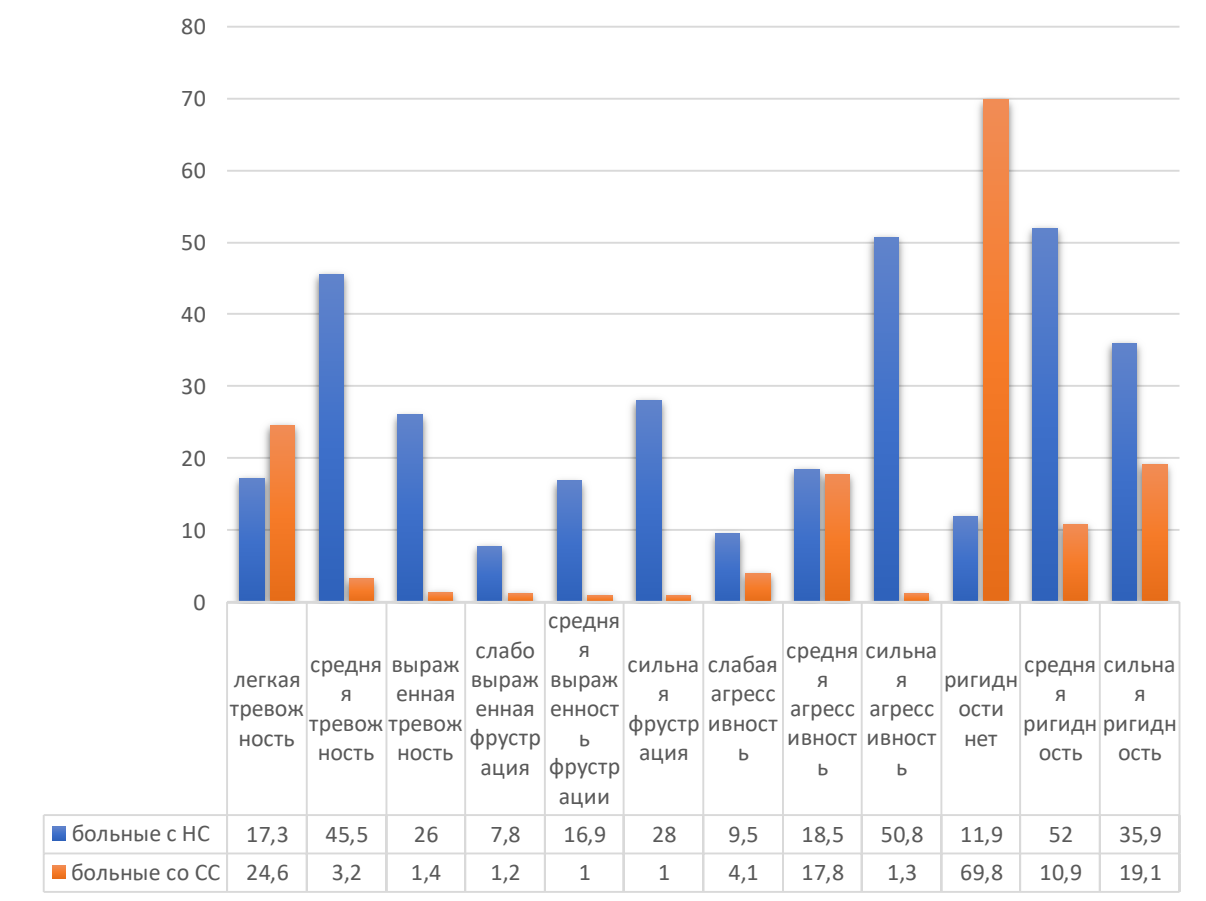


Рисунок 3.1 Распределение психоэмоционального состояния у больных с НС и СС по шкале Айзенка

Сравнительный анализ социально-демографической характеристики в зависимости от психоэмоционального статуса у больных ИБС выявил разнонаправленный характер. Пациенты ИБС с ПЭР имели достоверно более низкий уровень образованности, у 100 (39,8%) пациентов было высшее, у 151 (60,2%) среднее ($p<0,07$) и среди больных без ПЭР чаще были лица с высшем образованием, 122 (68,5%) и 56 (31,4%) соответственно ($p<0,01$). При опросе по шкале Айзенка среди больных с ПЭР у 34 (10,8%) больных без образования отмечалась

сильная выраженная фрустрация, тогда как среди больных с высоким образованием у 9 (2,8%) больных была слабо выраженная фрустрация.

Таблица 3.6.

Характеристика больных ИБС с присутствием и отсутствием ПЭР

Показатели	**Группа с ИБС и ПЭР, n=251**	**Группа с ИБС без ПЭР, n=178**	**P value**
Возраст, (лет) (M±m)	63,4±4,2	60,1±3,8	0,871
Мужской пол, n (%)	172 (68,5%)*	85 (47,7%)	0,028
Образование:			
высшее, n (%)	100 (39,8%)	122 (68,5%)	0,07
среднее специальное, n (%)	151 (60,2%)**	56(31,4%)	0,01
Социальный статус:			
работающие, n (%)	56 (22,3%)	116 (65,1%)	0,075
неработающие, n (%)	69 (27,4%)	62 (34,8%)	0,974
пенсионеры, n (%)	183 (72,9%)	113 (63,5%)	0,875
инвалиды, n (%)	24 (9,6%)	32 (17,9%)	0,352
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, n (%)	132 (52,5%)	106 (59,6%)	0,095
Продолжительность ИБС, (лет) (M±m)	5,3±0,8	5,5±0,61	0,863

Примечание: *P<0,05, **P<0,01-достоверность различий между группами больных ИБС.

В ходе клинического сбора анамнестических данных пациентов, определили, что среди больных ИБС без ПЭР статистически значимо преобладал отягощенный семейный анамнез по ССЗ в более чем 59,6% случаев, по сравнению с больными основной группы, что составило 52,5% случаев (p<0,095).

Была проведена сравнительная оценка встречаемости модифицируемых ФР ССЗ таких как курение, ожирение, малоподвижный образ жизни, АГ, бессимптомная гиперурикемия, стресс у пациентов с ИБС на фоне ПЭР (табл. 3.7.).

Таблица 3.7.

Сравнительный анализ встречаемости модифицируемых ФР ССЗ в зависимости от наличия ПЭР

Основные ФР	**Группа ИБС с ПЭР, n=251**	**Группа ИБС без ПЭР, n=178**	**P value**
Курение, n (%)	69 (27,4%) ***	21 (11,8%)	<0,001
Малоподвижный образ жизни, n (%)	92 (36,7%) ***	63 (35,4%)	<0,001
ИМТ, (кг/м^2)	32,8±3,2**	30,1±3,17	0,022
Мочевая кислота в крови	462,2±7,42 *	348,5±5,38	0,03
Избыточная масса тела, n (%) **1 степень, n (%)** **2 степень, n (%)** **3 степень, n (%)**	164 (65,3%) *** 44 (17,5%) * 68 (27,1%) ** 52 (20,7%)	82 (46,1%) 26 (14,6%) 25 (14,0%) 72 (40,4%)	<0,001 0,041 0,039 0,004
АГ (степень) **1 степень, n (%)** **2 степень, n (%)** **3 степень, n (%)**	172 (68,5%)*** 106 (42,2%)*** 42 (16,7%)*** 24 (9,6%)	89 (50,0%) 66 (37,0%) 11 (6,2%) 12 (6,7%)	<0,001 <0,001 <0,001 <0,001
Уровень стресса, (баллы) (M±m)	12,06±2,17***	4,68±1,92	<0,001

Примечание: *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001-достоверность различий между группами больных ИБС

Так, курильщики в 2 раза чаще встречались среди больных ИБС с ПЭР в 27,4% случаев против 11,8% в группе сравнения (p<0,001). Физическая активность у пациентов без ПЭР была достоверно выше (p<0,001), относительно основной группы,

кроме того, средние значения ИМТ отличались среди основной и сравниваемой группы, и составили 32,8±1,14 и 30,1±1,00 кг/м^2 , соответственно (p<0,022). Тогда как, степень ожирения у больных ИБС с тревожно-депрессивным синдромом имела тенденцию к повышению с преобладанием 3 степени в 1,9 раз (p<0,004) по отношению к группе сравнения. При изучении особенности клинического состояния пациентов в зависимости от степени АГ, в момент осмотра у больных ИБС с ПЭР в 42,2% регистрировалась 1 степень АГ, 2 степень у 16,7% и 3- я степень АГ у 9,6%, тогда как у больных ИБС без ПЭР АГ первой степени регистрировалась у 37,0% пациентов, вторая степень в 6,2% и третья степень АГ в 6,7%, соответственно. При исследование среднего уровня мочевой кислоты (МК) в крови среди больных ИБС с ПЭР средний уровень составил 462,2±7,42 мкмоль/л, тогда как среди больных с ИБС без ПЭР этот показатель был равен 348,5±5,38 мкмоль/л, данные были статистически значимы (P=0,03). Что показывает на связь развития ПЭР не только с вышеперечисленными факторами, но и с бессимптомной гиперурикемией.

Для выявления дестабилизации коронарной болезни сердца среди больных с ПЭР и без ПЭР мы провели сравнительную оценку кардиальных показателей по данным ЭКГ и ЭХОКГ.

Как показали результаты гемодинамических показателей ФВЛЖ у больных с НС была статистически снижена, чем у пациентов со СС (P=0,042). У пациентов с НС и ПЭР, ФВЛЖ была незначительно снижена, чем у пациентов НС без ПЭР. А также случаев с депрессией сегмента ST на 28,2 % чаще встречается у пациентов с НС и ПЭР, в отличие от пациентов без ПЭР (P=0,032).

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что коморбидность с психоэмоциональными нарушениями приводят к дестабилизации ИБС, что в свою очередь приводило к ухудшению состояния данных больных и их качества жизни.

Для определения интенсивности боли среди пациентов с НС мы использовали опросник Мак Гилла (MPQ).

Опросник боли Мак Гилла (MPQ) представляет собой список из 73 слов, разделенных на три домена (сенсорный,

аффективный и оценочный) и 6-ти слов для обозначения текущей интенсивности боли. Всего в трех доменах имеется до 20 подкатегорий, каждая из которых содержит от 3 до 6 описательных слов. Первый домен (сенсорный), содержащий подкатегории с 1 по 13, включает 52 дескриптора; второй домен (аффективный), содержащий из 6 разделов и 16 дескрипторов; третий домен (оценочный), состоящий из одного раздела и включает 5 дескрипторов. Каждая подкатегория получает числовую оценку, равную порядку ранжирования самого высокого выбранного дескриптора. Хотя достоверность доменов и MPQ была поставлена под сомнение некоторыми авторами, наше исследование показывает обратное и указывает на его наиболее практически значимую ценность, что подтверждает мнение большинства ученых.

При проведении опроса пациентов с целью определения интенсивности боли во время приступов стенокардии было выявлено, что 197 (63,7%) пациентов с НС описывали боль по всем шкалам опросника Мак-Гила как интенсивную, следует подчеркнуть, что из 197 пациентов 176 (89,3%) имели психоэмоциональные нарушения различной степени тяжести, что свидетельствует о прямой зависимости между возникновением болевого синдрома и психоэмоциональными нарушениями.

Ранговый индекс боли (РИБ) пациента по ПЭР составил 18,9±2,78, что указывает на среднюю интенсивность боли. Результаты по этому показателю у пациентов со стенокардией без ПЭР были достоверно ниже ($p<0,001$), что свидетельствует о меньшей интенсивности боли у пациентов этой категории.

Пациенты с ПЭР субъективно оценивали свою боль по трем шкалам опросника McGill и описывали свою боль более высокоранговыми описательными терминами, чем пациенты без ПЭР. Индекс числа выбранных дескрипторов (ИЧВД) шкалы McGill Pain Inventory Scale также был достоверно выше ($p<0,001$) у пациентов с ПЭР (7,4±0,7 против 3,5±0,4). Пациенты с ПЭР выбирали значительно больше описательных слов при описании болевых синдромов, чем пациенты без ПЭР.

Таким образом, изучение частоты встречаемости и степени выраженности клинических проявлений ПЭР у

пациентов с ишемической болезнью сердца в период дестабилизации показало, что практически у каждого второго пациента имеется ПЭР, при этом у 1/3 пациентов отмечается клинически выраженный уровень тревоги и депрессии. Больные ИБС с ПЭР имели существенные различия по некоторым социально-демографическим параметрам: пациенты этой группы чаще имели среднее образование в 151 (60,2%) случае и не имели работы в 69 (27,4%) случаях, по сравнению с пациентами без психоэмоциональных нарушений. Результаты анализа распространенности факторов риска ССЗ показали, что независимые психоэмоциональные факторы риска ССЗ, такие как тревога и депрессия у пациентов с ишемической болезнью сердца, часто сочетаются с курением 69 (27,4%), гиперурикемией (66,1%), высокой степенью артериальной гипертензии 172 (68,5%) и избыточной массой тела 164 (65,3%), но не имели прямой связи с возрастом, полом, наследственной отягощенностью и низкой физической активностью и вызвал интерес на изучение состояния коронарного русла у больных с дестабилизацией ИБС.

ГЛАВА 2. Роль коронароангиографии в прогнозирование коронарной болезни сердца

2.1. Роль коронароангиографии в прогнозирование коронарной болезни сердца

Ишемическая болезнь сердца известна как «первый убийца здоровья человека». Согласно данным, опубликованным ВОЗ в 2019 году, число людей, ежегодно умирающих от сердечно-сосудистых заболеваний, составляет 31% от общего числа смертей во всем мире, больше, чем любая другая причина смерти. Однако диагностика сердечно-сосудистых заболеваний по-прежнему стоит дорого, что препятствует широкому

применению современных технологий во всем мире, особенно в некоторых развивающихся областях. Поэтому необходимо срочно найти метод, позволяющий быстро и эффективно диагностировать ишемическую болезнь сердца при небольших затратах[8,9,40].

В настоящее время распространенным методом диагностики ишемической болезни сердца является коронароангиография, инвазивная операция, которая считается «золотым стандартом» диагностики ишемической болезни сердца. Однако для пациентов коронарография имеет следующие недостатки:

1. Вызывает аритмию. Фибрилляция желудочков является наиболее серьезным осложнением, которое может быть вызвано многими сопутствующими факторами, среди которых основными являются: доза вводимого контрастного вещества, длительность процесса и глубина введения катетера в устье коронарной артерии. Если коронарный кровоток блокируется слишком долго, операция может привести к ишемии миокарда, электрической нестабильности сердца, тампонаде перикарда, расслоению коронарной артерии и даже к острому инфаркту миокарда.

2. Побочные реакции контрастных веществ, в основном аллергические реакции и почечная токсичность.

3. Блуждающий рефлекс . Это чаще встречается при коронарографии, возникающей после операции или при удалении артериальной оболочки. Различные стимулирующие факторы воздействуют на корковый центр и гипоталамус. Внезапно увеличивая напряжение вегетативных нервов холиналипидов, вызывает сильное рефлекторное расширение мелких сосудов во внутренних органах и мышцах. Больные бледнеют, артериальное давление падает, частота сердечных сокращений замедляется, появляется зевота, холодный пот, тошнота, рвота, нарушение зрения и даже остановка сердца.

4. Инспекция является инвазивной. В месте пункции возникает кровотечение, гематома, псевдоаневризма и артериовенозная фистула. Также требуется длительное время, чтобы остановить кровотечение после операции.

5. Пациенты с пункцией бедренной артерии нуждаются в кратковременной госпитализации примерно на три дня.

6. Облучение во время коронарографии оказывает определенное воздействие на организм человека.

7. Стоимость коронарографии высока, что является большими экономическими затратами для бедных пациентов.

Показатели биохимического анализа крови могут иллюстрировать степень обструкции коронарных артерий [47,51,169]. После повреждения миокарда в кровь выделяются сердечные тропониновые комплексы, причем содержание этого вещества в крови постепенно увеличивается и сохраняется длительное время. Поэтому при появлении у больного симптомов сердечно-сосудистых заболеваний часто необходимо сдать анализы крови для наблюдения за уровнем тропонина. Врачи могут сказать, страдает ли пациент заболеванием сердца по результатам теста и в какой степени. Таким образом, анализы крови можно использовать для прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний. С другой стороны, отчеты о доплеровской эхокардиографии по цвету сердца также очень полезны для диагностики ишемической болезни сердца. Он использует принцип Доплера и ряд электронных технологий для отображения спектрограммы кровотока определенного объема (SV) в определенной точке сердца или крупных кровеносных сосудов в режиме реального времени в условиях двумерного позиционирования эхокардиограммы. Коронарная атеросклеротическая болезнь сердца — разновидность атеросклеротического поражения коронарных артерий, вызывающая стеноз или закупорку сосудистой полости, что приводит к ишемии, гипоксии или некрозу миокарда[30,44,50].

Ишемическая болезнь сердца привлекла широкое внимание в научном сообществе. Академическое сообщество провело углубленное исследование моделей прогнозирования риска ишемической болезни сердца с разных сторон и добилось определенных результатов. Framingham впервые применил традиционные факторы риска сердечных заболеваний для создания прогностической модели, основанной на уравнениях множественной регрессии, для прогнозирования сердечных

заболеваний. Впоследствии он опубликовал ряд моделей прогнозирования риска сердечных заболеваний для прогнозирования различных типов сердечных заболеваний. В дополнение к модели Framingham исследователи также разработали SCORE, PROCAM, Reynolds, QRISK и другие модели оценки риска для прогнозирования сердечных заболеваний в разных странах и регионах. Тян цзиньская лаборатория считывания информации и интеллектуального управления использовала корреляцию между сигналами движения сердца и сигналами ЭКГ (электрокардиограммы) для разработки модели прогнозирования регрессии для предсказания сердечных заболеваний. Однако эти модели прогнозирования сердечных заболеваний основаны на моделях статистической регрессии и имеют ограничения при прогнозировании сердечных заболеваний [135, 162].

В вышеупомянутых исследованиях в большинстве экспериментов использовалось несколько показателей для оценки риска ишемической болезни сердца и не учитывалось общее состояние пациентов. Точность прогноза ИБС в большинстве литературных источников ниже 90%, что не может отвечать требованиям клинической практики. В литературе с использованием алгоритмов глубокого обучения большинство из них анализируют изображения коронарографии. Поскольку коронарография имеет ряд недостатков, упомянутых выше, многие врачи и пациенты не хотят использовать коронарографию. Поэтому необходимо срочно найти метод, позволяющий быстро, эффективно и точно диагностировать ишемическую болезнь сердца при небольших затратах.

2.2. Среди госпитализированных пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, наблюдались тревога и депрессия, независимо от того, поступили ли они в неотложном состоянии или через амбулаторное отделение. Было показано, что хроническая тревога и депрессия влияют на здоровье сердца [1]. Реакция миокарда на эмоции по-своему делает его

восприимчивым к физиологическим и анатомическим изменениям [1].

Было доказано, что тревога увеличивает психологическую и физиологическую активность организма, такую как сердцебиение, артериальное давление и сердечный выброс, и это подвергает риску сердечно-сосудистую систему. Повышенная активность симпатической нервной системы увеличивает вероятность развития атеросклероза и последующей ишемической болезни сердца (ИБС) [2].

Различные механизмы, такие как факторы поведения и образа жизни, гиперактивность симпатической нервной системы, повышенная активация тромбоцитов, а также аутоиммунные и воспалительные механизмы, объясняют, как депрессия увеличивает риск ИБС [3]. Повышенный уровень серотонина тромбоцитов, способствующий свертыванию крови, может быть связан с депрессией и возникновением ИБС [4]. Было показано, что у пациентов с депрессией наблюдаются повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ) и провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза тканей, интерлейкин-1, интерлейкин-2 и интерлейкин-6 [4]. Было высказано предположение, что воспаление вызывает усиление атеросклероза, тем самым увеличивая риск ИБС [4].

И тревога, и депрессия могут играть значительную роль в развитии различных сердечных заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца. Но эта связь может быть двунаправленной [5]. Исследования, проведенные в Индии и других местах, показали высокую распространенность психических расстройств, особенно тревоги и депрессии, у пациентов с ИБС [6 , 7]. Кроме того, было обнаружено, что депрессия и тревога ухудшают прогноз и качество жизни пациентов с ИБС [3]. Психологические проблемы способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний, а также развиваются как их осложнения [4]. У человека со временем могут возникнуть хронические симптомы тревоги или депрессии, не соответствующие клиническим критериям тревожного или депрессивного расстройства соответственно [3]. Есть вероятность, что простое знание о наличии ишемической

болезни сердца может повлиять на психическое здоровье человека. В Индии, где психическое здоровье является малозаметной темой, обследование пациентов на тревожность и депрессию, когда у них наблюдаются признаки ишемической болезни сердца, может быть поздним, но полезным вмешательством.

Связь уровня тревоги и депрессии с количеством вовлеченных крупных коронарных артерий может иметь влияние на метод лечения таких пациентов. В связи с этим настоящее исследование было проведено с целью определить уровень тревоги и депрессии у пациентов, перенесших катетеризацию сердца, и их связь с количеством крупных коронарных артерий, вовлеченных в стеноз.

3.2. СОСТОЯНИЕ КОРОНАРНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ С НС ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КОРОНАРНОЙ АНГИОГРАФИИ

Одной из задач нашего исследования явилась оценка степени поражения коронарных артерий у больных ИБС в зависимости от присутствия психоэмоционального состояния. После поступления в стационар больным с нестабильной стенокардией была проведена диагностическая коронарная ангиография. Для диагностирования локализации и степени поражения КА нами было проведено коронарная ангиография путем катетеризации бедренной артерии (25,2%) и лучевой артерии (74,8%). С этой целью нами обследовано 269 больных с НС, у 96 больных (35,7%) не было обнаружено гемодинамически значимых поражений коронарных артерий (КА). Поражение одной КА были выявлены у 47 (17,5%) больных, поражение двух КА у 39 (14,4%), трех КА у 21 (7,8%) и более 3-х КА были выявлены 66 (24,5%) больных (Рис.3.1.).

Рисунок 3.1. Распределение больных с НС по числу поражений коронарных артерий.

Нужно отметить, при исследование пораженных ветвей КА было выявлено, что поражение передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) встречалось больше всех и было выявлено у 141 (52,4%) больных НС, поражение правой КА было обнаружено у 86 (31,9%) больных, тогда как поражение ЛКА всего было обнаружено у 14 (5,2%) больных, поражение диагональной ветви (ДГВ) также часто встречалось и было выявлено у 90 (33,4%) больных, поражение огибающей ветви встречалось у 72 (26,7%) больных, ветви тупого края у 56 (20,8%) больных, и у 13 (4,8%) больных поражение задней межжелудочковой артерии (Рис.3.2.).

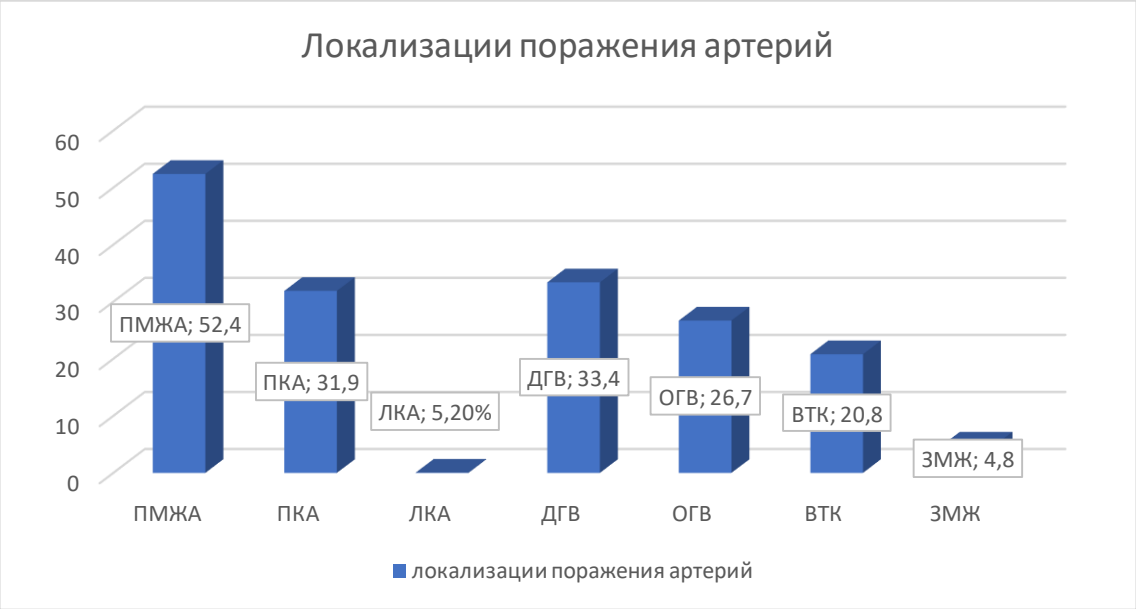


Рисунок 3.2. Локализации поражения КА.

Таким образом, наиболее уязвимыми коронарными артериями оказались ПМЖКА, правая КА, диагональные и циркумфлекторные артерии.

При сравнении поражений КА среди пациентов с НС с ПЭР (n=180) и пациентов с НС без ПЭР (n=89) было выявлено значительно частое и множественное поражение КА, так если среди пациентов с НС и ПЭР поражение 1-ой КА имело место у 31 (17,2%) пациента, поражение 2-х КА у 29 (16,1%), 3-х КА у 19 (10,6%) и поражение более 3-х КА у 59 (32,7%) пациентов, то среди пациентов без ПЭР поражение 1-ой КА было выявлено у 16 (17,9%) пациентов, поражение 2 КА у 11 (12,3%) пациентов, поражение 3 КА у 2 (2,2%) пациентов и поражение более 3 коронарных артерий выявлено у 7 (7,8%) пациентов, что свидетельствует о прямой связи между атеросклеротическим поражением коронарных артерий и развитием ПЭР и требует дальнейшего рассмотрения для выявления основных этиологических факторов их взаимосвязи.

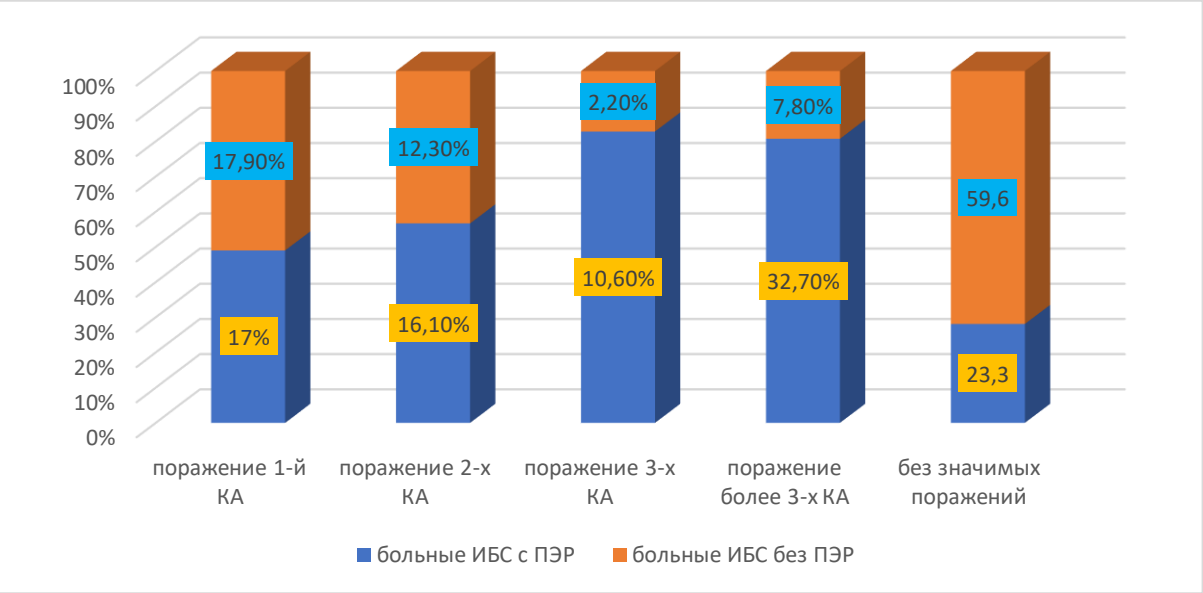


Рисунок 3.3. Распределение больных с НС с ПЭР по числу поражений коронарных артерий.

Для выявления взаимосвязи поражения КА и ПЭР мы решили рассмотреть модифицированные и немодифицированные факторы риска прогрессирования ИБС среди данных больных.

Таблица 3.1.

Распространенность факторов риска в группах больных НС с ПЭР и без ПЭР

Фактор риска	с ПЭР n=183	Без ПЭР n=86	P
Мужчины	96 (52,4%)	47 (54,6%)	0,405
Возраст (лет)	63,4±11,13***	59,4±10,98	<0,001
Гиперхолестеринемия	130 (71,1%)	56 (67,4%)	0,241
Арт. гипертензия	126 (68,8%)*	44 (51,1%)	0,022
Сахарный диабет	48 (26,2%)	11 (12,7%)	0,411
Ожирение	88 (48,0%)	33 (38,4%)	0,362
Гиперурикемия	97 (53,0%)***	21 (24,4%)	<0,001
Курение	40 (21,8%)***	22 (25,5%)	<0,001
Отягощ. наследств.	107 (58,4%)	47 (54,6%)	0,143
Низкая физ.активность	87 (47,5%)	22 (25,5%)	0,295
Число сочетающихся ФР	4,6±1,2***	3,2±1,5	<0,001

Примечание: *P<0,05, **P<0,01, **P<0,001-достоверность различий между группами больных НС.

В таблице 3.1. представлены данные сравнительного анализа между пациентами с НС и ПЭР и НС без ПЭР, соответственно. Как видно, частота встречаемости мужского пола была выше среди пациентов с ПЭР 53,3% против 52,8% соответственно, но различия были достоверно незначимыми (p=0,405). Кроме того, не было выявлено значимой ассоциации ПЭР с такими факторами риска, как сахарный диабет (p=0,41), ожирение (p=0,36), семейный анамнез (p=0,14) и гиподинамия (p=0,29). Статистически значимые показатели были выявлены при сравнении артериальной гипертензии (p=0,022), общего холестерина (p<0,001), уровня мочевой кислоты в крови (p<0,001), курения (p<0,001) и частоты встречаемости сочетания факторов риска (p>0,001). Несмотря на отсутствие достоверности, ожирение часто встречалось у пациентов с ПЭР - в 48,8% случаев, хотя в группе пациентов без ПЭР оно также не было редкой находкой и составило 37,0%. Также были выявлены статистически значимые показатели гиперхолестеринемии (p<0,001) и бессимптомной гиперурикемии (p<0,001), что согласуется с ранее проведенными исследованиями. Уровень общего холестерина был несколько выше у пациентов с ПЭР, в отличие от пациентов без ПЭР, и составил 6,9±1,88 ммоль/л, уровень МК у пациентов с ПЭР составил 464,6±150 мкмоль/л, тогда как среди пациентов без ПЭР 348,5±90,5 мкмоль/л.

При изучении среднего уровня артериального давления среди пациентов с ПЭР и без ПЭР были выявлены статистически незначимые показатели, но, тем не менее, среди

пациентов с ПЭР средний уровень артериального давления был выше, чем среди пациентов без ПЭР, 151,2±25,12 мм. рт. ст. и 140,5±28,34 мм. рт. ст., соответственно (p>0,232).

Таким образом, ишемическую болезнь сердца с психоэмоциональными расстройствами рассматривалась как проявление сложной комбинации 4-х и более факторов риска (21,8% - курение, 47,5%- малоподвижный образ жизни, 71,1%- гиперхолестеринемия, 53,0% - гиперурикемия, 68,8%- артериальная гипертензия). Изолированная гиперхолестеринемия сама по себе не способна влиять на развитие ишемической болезни сердца и ПЭР, но при сочетании её с курением, гиперурикемией и гипертонией может сыграть негативную роль, что определяет каскад патологических процессов и в итоге ведет к дестабилизации коронарной болезни.

Для выявления взаимосвязи между факторами риска и количеством пораженных коронарных артерий пациенты были разделены на 3 группы (n=173): 1 группа - поражение одной коронарной артерии (n=49); 2 группа - поражение двух КА (n=38); 3 группа - поражение трех и более КА (n=86).

При сравнении распространенности факторов риска и количества пораженных КА статистически значимая связь была выявлена при исследовании частоты встречаемости артериальной гипертензии (АГ). АГ была выявлена у 21 (12,1%) пациента 1-й группы, 30 (17,3%) пациентов 2-й группы и 51 (29,4%) пациента 3-й группы (рис. 3.4.). Разница между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й группами была статистически значимой (p = 0,01 и p ≤ 0,01, соответственно).

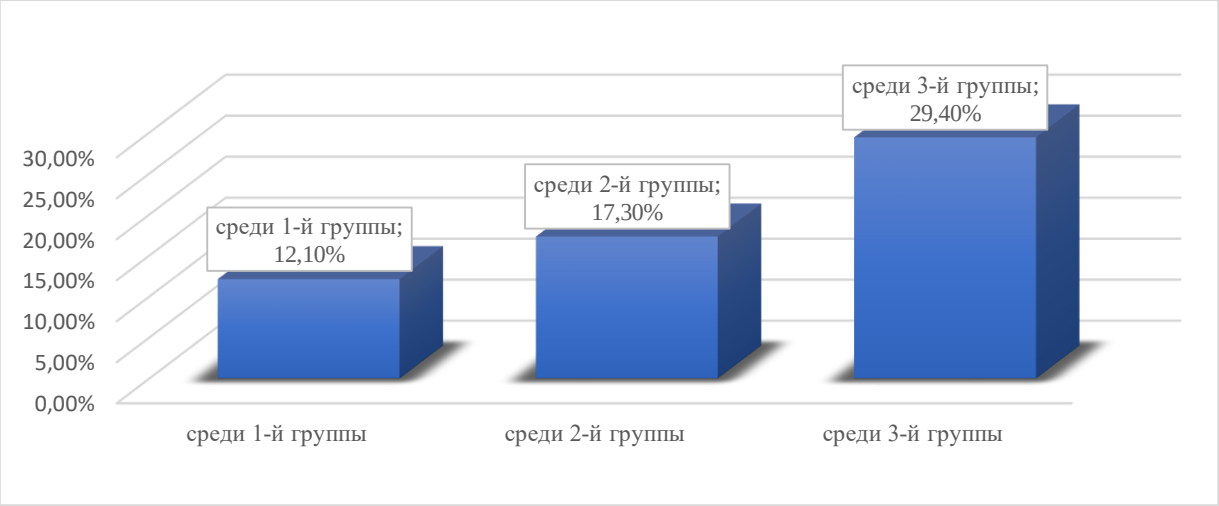


Рисунок 3.3. Частота встречаемости АГ среди больных НС

При исследовании количества поражений КА с такими факторами риска, как мужской пол, курение и низкая физическая активность (p>0,05), значимых показателей выявлено не было. В отличие от вышеперечисленных факторов риска, сахарный диабет выявлялся значительно чаще у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий (5,2%, 6,9% и 13,3% соответственно). А также при исследовании частоты встречаемости тревожно-депрессивного синдрома среди пациентов 3 групп были выявлены статистически значимые показатели, которые составили 17,9%, 16,7% и 45,1% соответственно (рис. 3.4.).

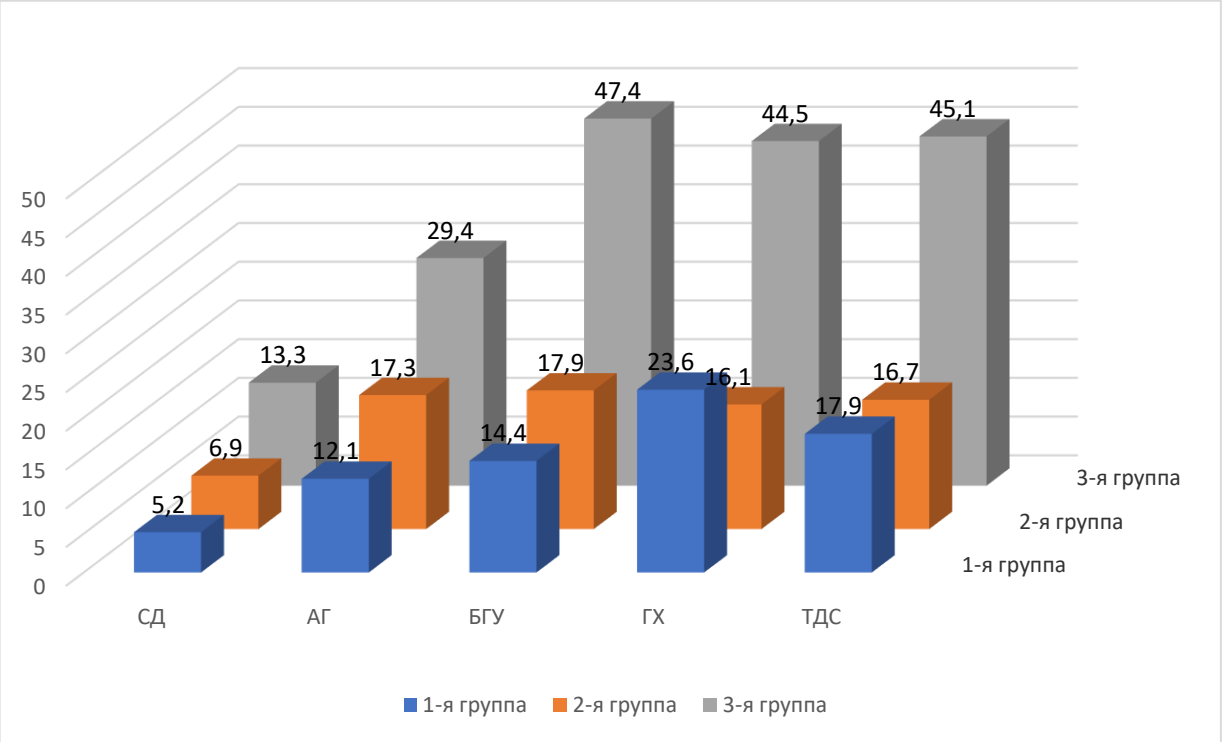


Рисунок 3.4. Частота встречаемости коморбидных состояний в зависимости от количества поражений КА.

Гиперхолестеринемия (ГХ) выявлялась значительно чаще, чем в других группах у пациентов с трехсосудистым поражением коронарных артерий и составила 44,5% (n=77), незначительная разница отмечена при сравнении пациентов 1-й и 2-й групп (рис. 3.4.).

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что из всех изученных нами факторов риска артериальная гипертензия, сахарный диабет, тревожно-депрессивный синдром, бессимптомная гиперурикемия, гиперхолестеринемия показали значимую взаимосвязь с количеством поражений коронарных артерий. Однако механизм этого эффекта недостаточно ясен.

Таблица 3.3.

Факторы риска, включенные в многофакторный анализ

Фактор риска	Поражение 1-й КА (n=49)	Поражение 2-х КА (n=38)	Поражение 3-х и более КА (n=86)	Р
Возраст (лет)	58±10	68,5±12**	64,8±13	Р=0,007 F(2,85)=5,24
САД(мм.рт.ст)	138,7±28	141±24	152±37	0,432
ДАД (мм.рт.ст)	86±14	86±15	91±22	0,671
Депрессия (балл)	4,53±1,7	4,50±2,12	5,25±1,73	0,534
Тревожность (балл)	4,26±2,06	4,30±1,76	4,50±1,69	0,948
ГХ(ммоль/л)	5,99±2,02	5,62±2,38	5,69±2,27	0,828
БГУ (мкмоль/л)	406,7±21	507,2±17	547,2±25	0,791

Примечание: *Р<0,05, **Р<0,01, **Р<0,001-достоверность различий между группами больных НС.

Многомерный анализ проводился с использованием модели логистической регрессии. В нее были включены все факторы риска, которые показали статистически значимую взаимосвязь с количеством пораженных коронарных артерий по предварительным расчетам, полученным в результате исследования. Для многомерного анализа использовалась модель логистической регрессии, в результате которой была выявлена независимая связь трехсосудистого поражения коронарных сосудов с возрастом, наличием ПЭР, СД, БГУ, АГ и гиперхолестеринемией.

3.3. ОЦЕНКА ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ С ПОМОЩЬЮ КАЛЬКУЛЯТОРА SYNTAX Score

Для оценки поражения КА с помощью калькулятора SYNTAX Score (Synergy between Percutaneous Coronary

Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) были выделены 91 больных с гемодинамически значимым стенозом.

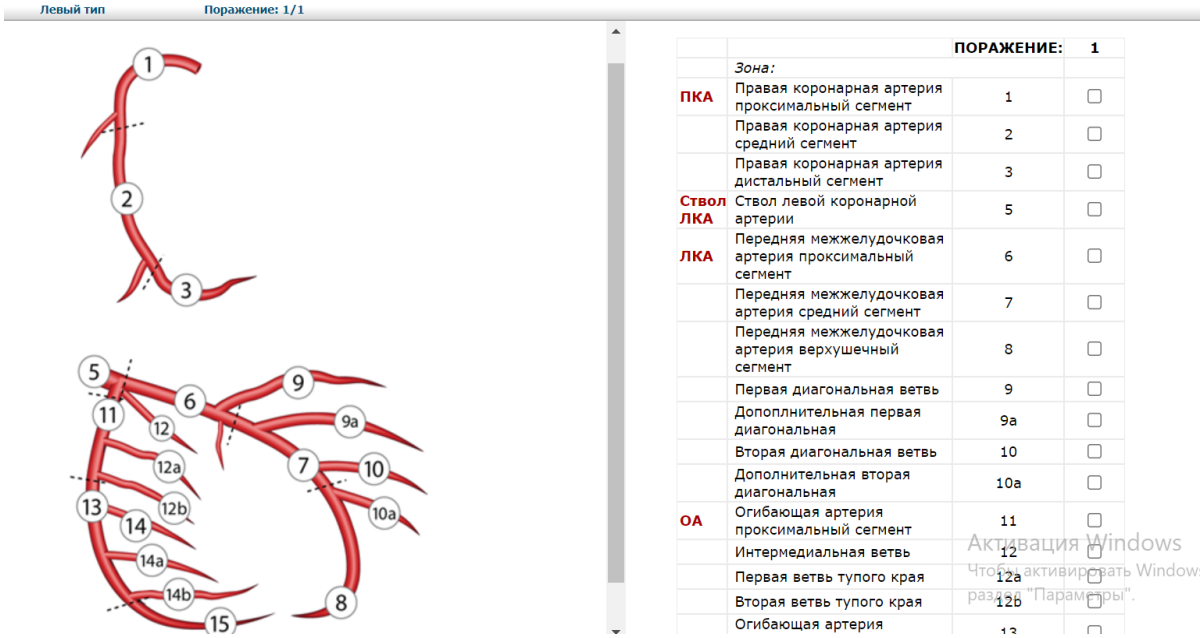


Рисунок 3.1. Калькулятор SYNTAX Score

Используя, калькулятор SYNTAX Score, мы смогли оценить анатомическую сложность существующих поражений коронарных артерий у пациентов, а также сравнить вероятность развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события (включая внезапную сердечную смерть, инфаркт миокарда, инсульт, повторную реваскуляризацию).

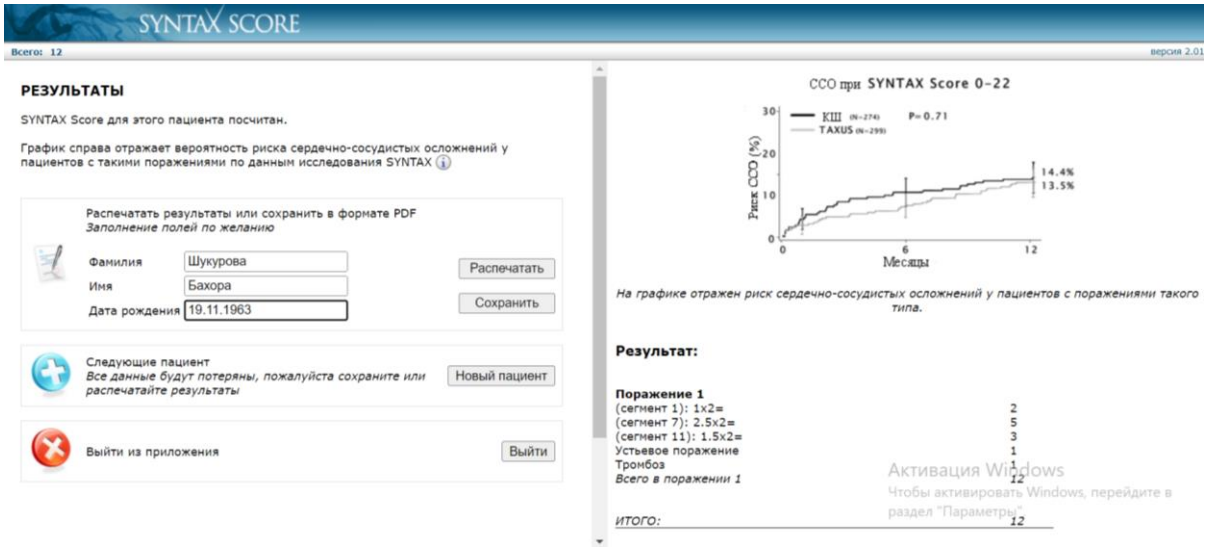


Рисунок 3.2. Результаты высчитывания риска сердечно-сосудистого осложнения у больных с ИБС на калькуляторе SYNTAX Score

Каждое поражение коронарных артерий оценивалось в баллах. Полученные результаты суммировались для интерпретации степени тяжести поражения коронарных сосудов. В зависимости от результатов теста Syntax пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа (n=42), пациенты, набравшие ≤ 22 баллов, 2-я группа (n=26), пациенты, набравшие 23-32 балла, и 3-я группа (n=23), набравшие ≥33 баллов. Однако проведенный нами сравнительный анализ не выявил существенных различий между группами. В связи с этим мы решили разделить пациентов на 2 группы с последующим сравнением распространенности факторов риска в них: группа 1 (n=42), пациенты с умеренной ишемической болезнью сердца, в этой группе пациентов SYNTAX Score был в пределах ≤22 баллов; группа 2 (n=49) пациенты с тяжелой ишемической болезнью сердца, SYNTAX Score был выше 22 баллов (рис. 3.3).

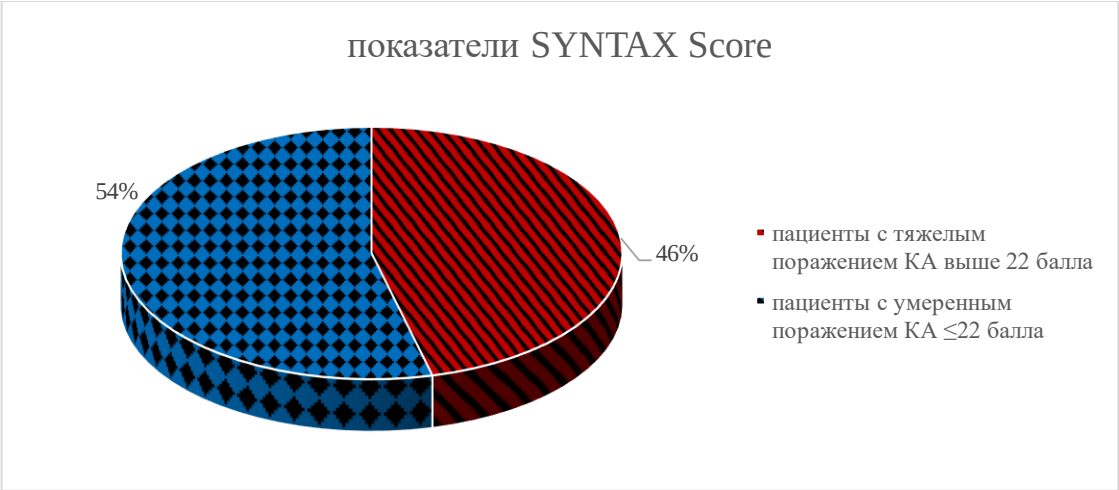


Рисунок 3.3. Распределение больных по тяжести поражения по шкале Syntax Score

При рассмотрении взаимосвязи факторов риска с группами пациентов, разделенных с помощью калькулятора SYNTAX Score, были выявлены статистически значимые показатели среди таких факторов риска, как ПЭР (p=0,001), гиперхолестеринемия (p>0,05), БГУ (p>0,05), артериальная гипертензия (p=0,001) и сахарный диабет (p=0,006) (табл. 3.1).

При сравнении по полу частота мужчин в первой группе (Syntax >22) составила 28 (66,7%), во второй группе (Syntax ≤22) - 33 (67,3%). Однако анализ с помощью теста x2 не показал статистически значимой разницы между этими группами (p>0,05). Курящих пациентов среди первой группы было больше, чем во второй и составило 47,6%, но данные не были статистически значимыми (p>0,05). В первой группе было выявлено 23 (54,7%) физически неактивных пациента, а во второй группе их было 29 (59,1%). По данному фактору различия между группами были незначительными (p>0,05). Во второй группе артериальная гипертензия выявлялась достаточно часто 36 (73,4%), чем в первой группе 25 (59,5%), данные оказались статистически значимыми (p=0,001). При сравнении показателей психоэмоциональных нарушений также встречалась у 38 (77,6%) пациентов во второй группе, у 26 (61,9%) пациентов в первой группе. При опросе по шкале Айзенка у пациентов с сильной степенью выраженности ригидности составило 26,1% у больных первой группы и 28,6% у второй группы, а агрессивность высокой степени встречалась статистически значимо чаще, что составило 45,2% и 65,3%, соответственно. Распространенность гиперхолестеринемии в первой группе составила 42,8%, во второй 53,1%, данные были достоверно значимы (p<0,05). Сахарный диабет был выявлен у

8 (19,1%) пациентов первой группы и 17 (34,7%) второй группы. БГУ была выявлена у 19 (45,2%) пациентов первой группы и 33 (67,3%) пациентов второй группы. Разница между группами статистически значима (p<0,01).

Таблица 3.1.

Распространенность факторов риска среди больных распределенных с помощью калькулятора SYNTAX Score ≤ 22 балла (группа 1) и SYNTAX Score > 22 баллов (группа 2)

Факторы риска	**Syntax Score**		**P**
	≤22баллов n=42	>22баллов n=49	
Мужской пол (%)	28 (66,7%)	33 (67,3%)	0,123
Аретриальная гипертензия (%)	25(59,5%)***	36(73,4%)	<0,001
Курение (%)	20(47,6%)***	22(44,9%)	<0,001
Гиперхолестеринемия (%)	18(42,8%)***	26(53,1%)	<0,001
Бессимптомная гиперурикемия	19(45,2%)***	33(67,3%)	<0,001
Сахарный диабет (%)	8(19,1%)***	17(34,7%)	<0,001
Отягощенная наследств (%)	11(26,1%)	13(26,5%)	0,192
Сильно выраженная ригидность(%)	11(26,1%)	14(28,6%)	0,09
Агрессивность(%)	19(45,2%)***	32(65,3%)	<0,001
Низкая физ. активность (%)	23(54,7%)***	29(59,1%)	<0,001

Примечание: *P<0,05, **P<0,01, **P<0,001-достоверность различий между группами больных НС.

Таким образом, проведенное исследование с помощью шкалы Syntax показала не только на тяжесть поражения, но и на их связь с числом поражения коронарных артерий, артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией, БГУ, ПЭР и сахарным диабетом. Данное исследование еще раз

подтвердило влияние сочетанных факторов риска на распространенность поражения коронарных артерий.

Заключение по главе 3.

Таким образом, изучение частоты встречаемости и степени выраженности клинических проявлений психоэмоциональные нарушения у пациентов с ишемической болезнью сердца в период стабильности и дестабилизации показало, что практически у каждого второго пациента имеется ПЭР, при этом у 1/3 пациентов отмечается клинически выраженный уровень тревоги и депрессии. Больные ИБС с ПЭР имели существенные различия по некоторым социально-демографическим параметрам: пациенты этой группы чаще имели среднее образование в 151 (60,2%) случаев и не имели работы в 69 (27,4%) случаях, по сравнению с пациентами без психоэмоциональных нарушений. Результаты анализа распространенности факторов риска ССЗ показали, что независимые психоэмоциональные расстройства такие как тревога и депрессия у пациентов с ишемической болезнью сердца, часто сочетаются с курением 69 (27,4%), гиперурикемией 97 (53,0%), высокой степенью артериальной гипертензии 172 (68,5%) и избыточной массой тела 164 (65,3%), но не имели прямой связи с возрастом, полом, наследственной отягощенностью и низкой физической активностью. Многомерный анализ показал статистически значимую взаимосвязь с количеством пораженных коронарных артерий по предварительным расчетам, полученным в результате исследования.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

§1.1. ИННОВАЦИИ В ОБЛАСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Инновации в области здравоохранения относятся к преднамеренному внедрению и применению в роли, группе или организации идей, процессов, продуктов или процедур, новых для соответствующей единицы внедрения, предназначенных для того, чтобы принести значительную пользу человеку, группе или обществу в целом [5]. Три основные характеристики инноваций включают в себя новизну, прикладной компонент и предполагаемую выгоду. Несмотря на продолжающиеся усилия по остановке ССЗ, распространенность продолжает расти почти во всех странах. Необходимо изучить инновационные пути решения этой проблемы. Достижения в области здравоохранения, которые охватывают новые знания и технологии, потенциально могут модернизировать лечение сердечно-сосудистых заболеваний [133].

В Малайзии распространенность ишемической болезни сердца увеличилась в три раза за последние 40 лет. В 2006 г. распространенность артериальной гипертензии достигла ошеломляющей отметки в 42,6%, а распространенность диабета увеличилась с 14,9% в 2006 г. до 20,6% в 2011 г. Эта

тенденция роста сердечно-сосудистых заболеваний и основных факторов риска вызывает озабоченность и подчеркивает необходимость новых вмешательств для противодействия этой проблеме.

Современная медицина изначально сосредоточилась на лечении симптомов сердечно-сосудистых заболеваний. После выявления многогранной основы заболевания основополагающим Фремингемским исследованием акцент постепенно сместился в сторону профилактики. Первоначально усилия были нацелены на отдельные факторы риска, такие как гипертония, гиперлипидемия и диабет. Впоследствии медицина приняла подход глобального фактора риска. В настоящее время исследования поддерживают новые подходы, такие как комбинированные таблетки и калькуляторы пожизненного риска. Технологические достижения в области мониторинга вторглись на рынок с устройствами для домашнего мониторинга, такими как глюкометры и устройства для измерения артериального давления. Такие устройства сразу же изменили подход врачей к работе с пациентами. Инновации произошли в диагностическом тестировании и состояли из тестов на месте, таких как тест Troponin T/I для оценки острой боли в груди. Многие технологические достижения в области медицины произошли в кардиологии, чтобы снизить смертность и заболеваемость от ишемической болезни сердца [144,161].

В области сердечно-сосудистых заболеваний существует несколько потенциальных областей для развития инноваций в области здравоохранения.

Генетическая семейная история сердечно-сосудистых заболеваний представляет собой один из основных факторов риска развития заболевания и иллюстрирует взаимодействие между генами и окружающей средой в патофизиологии заболевания. В области фармакогенетики в онкологии врачи уже могут отличить лиц с вероятным ответом на конкретный препарат от пациентов, не ответивших на лечение. Потенциал фармакогенетики остается огромным с точки зрения выбора лекарств на основе генетического профиля для контроля факторов риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями[132].

Современные технологии позволяют экстраполировать прогнозирование индивидуального риска только на основе популяционных исследований. Новые биомаркеры и новые диагностические инструменты (сканирование сердца) лишь в минимальной степени помогают в прогнозировании риска и ранней диагностике. Перевод оценки текущего риска означает, что из 100 пациентов с аналогичным профилем риска у 20 разовьется серьезное сердечно-сосудистое событие в течение десяти лет, а у 80 пациентов из 100 - нет. Тем не менее, все они попадают в категорию высокого риска и получают управление. Инновации в области здравоохранения, способные выявлять тех, кто находится в группе риска, позволят направить ресурсы на людей, которым действительно угрожает высокий риск, и уменьшить чрезмерное лечение ложноположительных результатов[158].

Изменение поведения пациентов по-прежнему остается сложной и пугающей задачей. Одно исследование показало, что 62% курильщиков возобновили курение в течение года после

инфаркта миокарда. Лица, продолжающие курить, подвергаются в три раза большему риску смерти по сравнению с теми, кто бросил курить. Доказательства подтверждают эффективность вмешательств в образ жизни, но профессионалам нужны новые стратегии и методы, чтобы успешно вмешиваться в изменение дисфункционального образа жизни.

Более чем каждый пятый пациент прекратил прием аспирина, бета-блокаторов или статинов, а каждый восьмой прекратил прием всех трех препаратов в течение одного месяца после инфаркта миокарда. Несмотря на то, что медицинские работники испробовали множество различных методов повышения приверженности, обзор показал, что улучшения не привели к умеренному повышению даже при использовании самых эффективных методов. Медицинские работники нуждаются в эффективных медицинских инновациях в вопросах самопомощи пациентов[178].

Доказательства и эпидемиологические данные в области сердечно-сосудистых заболеваний получены в основном из исследований, проведенных в развитых странах с высоким уровнем дохода. Тем не менее, страны с низким и средним уровнем дохода все чаще ощущают непосильное бремя ССЗ. Заболевание чаще встречается у бедных, а также способствует бедности, создавая порочный круг, препятствующий развитию. Развивающимся странам срочно нужны рентабельные инновации в области здравоохранения. При переносе низкозатратных вмешательств, основанных на фактических данных, на бедные ресурсами страны, исследования должны

показать возможность успешного внедрения рентабельных инноваций в бедных ресурсами странах[211].

Существуют пробелы в знаниях и подходах к лечению ССЗ у конкретных групп населения, таких как женщины, коренные народы и молодежь. Представление о том, что ССЗ является болезнью пожилых мужчин, сохраняется, несмотря на данные о повышенной распространенности среди женщин и определенных этнических групп. Инновации в области здравоохранения должны включать в себя план включения этих уязвимых групп населения, чтобы гарантировать отсутствие маргинализации тех, кто подвергается риску [198].

Инерция к изменениям остается распространенным препятствием для инноваций в области здравоохранения, особенно в отношении существующей системы и политики здравоохранения. Эти факторы наряду с финансовыми проблемами препятствуют внедрению инноваций в области здравоохранения. Например, нездоровый образ жизни продолжает оставаться основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, однако врачи и пациенты осознают необходимость изменения нездорового поведения. Несмотря на понимание этих фактов, врачи часто ссылаются на барьеры системы здравоохранения, такие как нехватка времени или ресурсов, в качестве основной причины, по которой они не продвигают меры по изменению образа жизни. Инновации в области здравоохранения в будущем потребуют использования сложных стратегий вмешательства для преодоления многочисленных барьеров, чтобы добиться успеха [178].

В силу своей природы инновации в области здравоохранения требуют оценки на практике до их

внедрения. Экономическая эффективность, приемлемость и доступность остаются неизвестными до проведения испытаний. Точно так же негативные аспекты или неблагоприятные последствия инноваций в области здравоохранения могут не проявляться на начальных этапах в течение нескольких месяцев или лет после их внедрения, о чем свидетельствуют такие лекарства, как талидомид, используемые во время беременности от утренней тошноты, из-за которой дети рождались без конечностей в 1960-х годах. Новые методы требуют постоянного постмаркетингового наблюдения для выявления любого роста заболеваемости и смертности. Технологические инновации в области здравоохранения потенциально могут также обезличить уход за пациентами. Могут возникнуть непредвиденные последствия, например, пациент применяет неправильные методы самообслуживания, находя неверную информацию в Интернете через поисковые системы. Клиническая практика может чрезмерно полагаться на технологии, что приводит к потере основных навыков, например хирургического опыта. Поставщики медицинских услуг должны всегда обеспечивать соблюдение таких этических принципов, как конфиденциальность пациента, автономия, благодеяние и не причинение вреда при внедрении технологических изобретений в области здравоохранения. Любой ценой профессионал должен сохранить заботу и принятие решений, ориентированные на пациента [165,201].

XXI век представляет собой захватывающую эпоху для развития инноваций в области здравоохранения. Новаторы в области здравоохранения готовы противостоять эпидемии

сердечно-сосудистых заболеваний. Пробелы в существующих знаниях и практике ССЗ необходимо рассматривать как возможности для улучшения идей, практики и технологий. Тем не менее, медицинские работники должны осознавать ограничения изобретений нового века и заботиться о благополучии пациентов.

§ 1.2. ИММУНООПОСРЕДОВАННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ПАТОГЕНЕЗ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Молекулярными механизмами атеросклероза являются отложение холестерина и агрегация иммунных клеток в артериальной стенке. Врожденные и адаптивные иммунные клетки, обладающие как провоспалительным, так и противовоспалительным действием, регулируют последующее прогрессирование атеросклероза. Переход стабильных бляшек в нестабильные с последующим разрывом или эрозией и образованием тромбов способствует ОКС [2, 22, 27]. Связь между иммуноопосредованным воспалением и прогрессированием ИБС сложна, и основные механизмы ИБС до конца не изучены. Патогенез ИБС можно разделить на разрыв бляшки с системным воспалением и красным тромбом, разрыв бляшки с низким системным воспалением, эрозию бляшки с белым тромбом и ИБС без тромба или стеноза эпикардиальной коронарной артерии [57,72,98]. Обычно в местах разрыва бляшки активированные макрофаги и Т-клетки секретируют цитокины, которые запускают самовоспроизводящуюся реакцию порочного круга, что в конечном итоге приводит к хрупкости и тонкости фиброзной оболочки, а также к накоплению центрального липидного ядра

[6,8]. Следовательно, системные и местные воспалительные реакции являются важными причинами ИБС. Разрыв бляшки с вялым системным воспалением характеризовался отсутствием накопления макрофагов в разорванных бляшках и вялотекущим системным воспалением. Этот вид разрыва бляшки вызывается *психологическим стрессом* или локальным напряжением стенки сосуда. Точно так же эрозия коронарных бляшек с белыми тромбами связана не с воспалением, опосредованным макрофагами, а с агрегацией тромбоцитов. Хотя считается, что эрозия коронарных бляшек не имеет явной связи с системным воспалением, было показано, что иммунные клетки и воспалительные факторы участвуют в этом процессе [30, 32]. ИБС без тромба или стеноза эпикардиальной коронарной артерии может быть результатом коронарного вазоспазма или микрососудистых заболеваний.

Иммуноопосредованные воспалительные заболевания, включая ревматические заболевания, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), ревматоидный артрит (РА) и системную красную волчанку (СКВ), также тесно связаны с острыми сердечно-сосудистыми событиями независимо от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. ИБС очень часто встречается у молодых женщин с ВЗК, у которых часто наблюдается высокий уровень СРБ [9, 20]. Следовательно, основной причиной этих острых сердечно-сосудистых событий является иммуноопосредованное воспаление, а не традиционные факторы риска. Однако ретроспективное когортное исследование 300 пациентов с ВЗК без традиционных факторов риска в университетской больнице Норт-Шор не выявило связи между ВЗК и острыми сердечно-

сосудистыми событиями [108,120,135]. Возможно, что уровень воспаления недостаточен для разрыва бляшки. Однако активность воспаления важнее продолжительности воспалительных нарушений. Эта причинно-следственная связь не ограничивается ревматическими заболеваниями и ИБС. Любые нарушения, связанные с системным воспалением, могут повредить коронарные артерии и впоследствии вызвать ОКС [145,162]. Этот иммунологический патогенез может обеспечить теоретическую основу для потенциальных клинических применений и вмешательств.

Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что сосудистое воспаление играет ключевую роль в патогенезе ИБС, и, таким образом, ИБС считается заболеванием, связанным с воспалением. После системной или местной воспалительной активации эндотелиальные клетки усиливают прикрепление и миграцию Т-лимфоцитов и макрофагов в артериальную стенку за счет активированных молекул адгезии. Во время этого процесса активируются как проатерогенные, так и антиатерогенные иммунные сети. Как только баланс нарушается различными традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска, возникает ИБС, который перерастает в острые коронарные события [181,210,212].

Врожденная иммунная система является первым барьером для самозащиты человека, который активирует неспецифические иммунные клетки для ответа на патогены [120,143], и иммунные клетки ограничены для проникновения в эндотелий сосудов в нормальных физиологических условиях [191,197]. Тромбоциты не только важны для образования тромбов, но также способствуют атеросклеротическому

воспалению. Тромбоциты могут индуцировать миграцию и рекрутирование моноцитов с образованием бляшек.

Тонкая фиброзная капсула характерна для нестабильных бляшек [27,71] и связана с нарушением метаболизма интерстициального коллагена [43,110]. Как правило, растянутый интерстициальный коллаген устойчив к деградации под действием большинства протеаз, за исключением матриксных металлопротеиназ (ММП) [203,108]. Макрофаги являются одним из основных источников синтетических ММР [37]. Повышенная активность или обилие ММР способствует разрушению артериального внеклеточного матрикса и разрыву бляшки [39]. Недавнее исследование показало, что ингибирование ММР-13, полученного из макрофагов, у мышей увеличивало количество интерстициального коллагена и впоследствии стабилизировало бляшки [96,99].

Связывающая нуклеотиды богатая лейцином повтор-содержащая инфламмасома пиринового рецептора 3 (NLRP3) является критическим компонентом врожденной иммунной системы и запускает высвобождение иммунными клетками воспалительных цитокинов [24, 37,184]. При ОКС активированная инфламмасома NLRP3 продуцирует биоактивные IL- *1β* и IL-18 через активированную каспазу 1 у пациентов с атеросклерозом [18]. Как IL- *1β*, так и IL-18 дестабилизируют бляшку, активируя VCAM, тем самым индуцируя дифференцировку Т-клеток и стимулируя последующие провоспалительные реакции [160,171]. Помимо интерлейкиноподобных проатерогенных цитокинов, TNF- *α*, высвобождаемый макрофагами, индуцирует сосудистую

эндотелиальную дисфункцию, способствуя тромбозу и постоянно активируя CD47 [25, 108]. Чрезмерный некротический фагоцитарный мусор стимулирует Toll-подобные рецепторы (TLR) через молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMP), чтобы усилить развитие воспаления [84]. Таким образом, развивается петля положительной обратной связи, в которой все проатерогенные цитокины различными путями усугубляют повреждение эндотелия, и, как следствие, к атеромному очагу притягивается все большее количество иммунных клеток [98].

§ 1.3.

§ 1.4. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ АРХИТЕКТУРА ПРИЗНАКОВ РАЗВИТИЯ ИБС

Генетическая архитектура фенотипического признака (биологического признака, поддающегося количественной оценке) относится к генам и их вариантам, которые определяют интересующий признак или связь с ним.

Прежде чем приступить к изучению генетической архитектуры признака, важно сначала определить, важен ли генетический компонент? Несколько когортных исследований показали, что семейный анамнез ИБС связан с повышенным риском развития болезни, предполагая, что важны генетические факторы; однако также важно учитывать, что семейное происхождение передает не только генетическую информацию, но также отношение и образ жизни. Наследственность признака является показателем его процентной изменчивости, связанной с генетической изменчивостью популяции [161]. Опубликованные оценки наследуемости ИБС варьируются от 35% до 55% [150, 161].

Как только важность генетического компонента будет установлена, можно будет разработать исследования для выявления генов и генетических вариантов, связанных с ИБС. В отношении генетической передачи можно выделить 2 широкие группы фенотипов или заболеваний [199]:

✓ Моногенный (или олигогенный), при котором риск развития заболевания связан с наличием вариантов в одном гене или небольшом количестве генов. Хорошим примером является семейная гиперхолестеринемия, появление которой определяется вариантами последовательностей в дискретной группе генов (*LDLR, APOB, PCSK9* и *LDLRAP1*).

✓ Полигенный или сложный, при котором риск заболевания определяется множеством генов, множеством вариантов этих генов и их взаимодействием с факторами окружающей среды. ИБС - яркий пример полигенного или сложного признака [199].

Генетическую архитектуру фенотипического признака можно изучить с помощью 4 подходов:

1. *Анализ связей*. Этот тип анализа оказался полезным при изучении моногенных и олигогенных заболеваний. Исследования сцепления проводятся в семьях, в которых заболевание первоначально диагностировано как минимум у 1 члена (пробанда), а другие члены семьи с этим заболеванием также обнаруживаются более чем у 1 поколения. Члены семьи анализируются на предмет нескольких сотен генетических маркеров, распределенных по геному, и передача этих маркеров от поколения к поколению анализируется для выявления любой связи с появлением болезни (сегрегацией). Цель состоит в том, чтобы определить

местонахождение области генома, в которой находится ген, и определить вызывающий заболевание генетический вариант. После идентификации области генома выполняются дальнейшие исследования, включая генотипирование и обычно секвенирование, для более точной идентификации гена и варианта, вызывающего заболевание. Этот тип анализа оказался очень полезным при изучении моногенных и олигогенных заболеваний. Например, при семейной гиперхолестеринемии анализ сцепления идентифицировал область в хромосоме 1, содержащую ген *PCSK9*, и последующий анализ секвенирования идентифицировал варианты последовательности *PCSK9*, вызывающие заболевание. Хотя анализ сцепления менее полезен при изучении сложных заболеваний, в *генах*
ALOX5AP и *MEF2A* идентифицировано вариантов последовательностей, связанных с ИБС [199, 187].

2.*Исследования ассоциации генов-кандидатов*. Этот тип анализа обычно использует схему «случай-контроль», чтобы определить, более или менее часто встречаются один или несколько вариантов определенного гена у пациентов с этим заболеванием, чем у здоровых людей из контрольной группы. В этом подходе к проверке гипотез ген-кандидат выбирается в соответствии со знанием патофизиологии заболевания, и анализируемые генетические варианты обычно являются общими (частота аллелей> 5%). Исследования ассоциации генов-кандидатов мало что помогли в изучении генетической архитектуры ИБС или других сложных фенотипов [175, 189]. Основная проблема этого подхода - плохая воспроизводимость, обычно связанная с небольшим размером выборки в этих исследованиях, что приводит к недостаточной

статистической мощности для выявления слабо связанных вариантов.

3. *Полногеномные исследования ассоциации (GWAS).* За последние 20 лет новые технологии секвенирования генома и генотирования нескольких вариантов последовательностей в одном образце расширили наши знания о генетической основе сложных заболеваний. Более того, публикация исследования HapMap выявили, что многие общие варианты последовательностей связаны на уровне популяции (они находятся в неравновесном сцеплении) [137, 199]. Вместе с технологическими достижениями знание картины неравновесия сцепления в геноме человека привело к разработке лабораторных наборов, способных обнаруживать от 100 000 до 500 000 вариантов последовательности. Этот тип анализа охватывает большую часть общих генетических вариаций в геноме человека и позволил разработать подходы GWAS, которые используются для исследования сотен тысяч генетических особенностей и их взаимосвязи с фенотипическим признаком без гипотез. Отсутствие руководящей гипотезы имеет два основных последствия для проектирования и интерпретации GWAS:

а) в образце открытия идентифицируется ряд вариантов последовательности, которые показывают потенциальную связь с интересующим признаком, и результаты этого исходного образца подтверждаются путем репликации в независимом образце;

б) одновременный анализ сотен тысяч вариантов последовательностей генерирует огромное количество

множественных сравнений, и значение *P* для присвоения статистической значимости имеет тенденцию быть $<1 \times 10^{-8}$.

Ранняя работа с GWAS показала, что общие генетические варианты показывают только слабую связь со сложными интересующими признаками, с отношением шансов (OR) в пределах от 1,1 до 1,4. Необходимость идентифицировать слабо ассоциированные варианты с такими маленькими значениями *P* и воспроизвести результаты в независимых выборках породила международное сотрудничество, в результате которого были собраны образцы, включающие тысячи людей [199].

Первые 2 GWAS ИБС дали последовательные результаты, выявив варианты последовательностей в хромосоме 9, связанные с повышенным риском заболевания. С тех пор было опубликовано несколько GWAS, и в 2015 году метаанализ накопленных результатов выявил 55 локусов, ассоциированных с ИБС, каждый с 1 или более вариантами последовательности (Таблица 1) [199]. Эти варианты объясняют примерно 15% наследственности ИБС; более того, некоторые из них также связаны с метаболизмом липидов, артериальным давлением и воспалением, что подтверждает важность этих факторов риска в этиологии и патогенезе ИБС. Более поздние подходы к системной биологии выявили чрезмерную представленность генов, связанных с ИБС, в нескольких процессах и метаболических путях, включая метаболизм липидов, метаболизм серосодержащих аминокислот, метаболизм полиаминов, врожденный иммунитет, деградацию внеклеточного матрикса и семейство белков-медиаторов коллапсинового ответа [174]. Более того, большинство этих

вариантов расположены в межгенных регионах, близких к промоторам генов, что указывает на возможное влияние на экспрессию и подчеркивает важность экспрессии генов и эпигенетики в определении риска ИБС. Все результаты GWAS, относящиеся к ИБС, ее факторам риска и другим сложным характеристикам, были каталогизированы, чтобы обеспечить легкий доступ исследователям и клиницистам [175, 199].

Таблица 1.

Краткое изложение основных результатов недавнего метаанализа полногеномных ассоциативных исследований, изучающих варианты последовательностей ДНК, связанные с ишемической болезнью сердца

SNP	**Ближайший ген**	**Хромосома**	**Аллель риска/ отсутствия риска**	**Частота аллеля риска**	***n***	**ИЛИ (95% ДИ)**
rs11206510	PCSK9	1	T / C	0,848	2.34 E-08	1,08 (1,05 – 1,11)
rs9970807	PPAP2B	1	C / T	0,915	5.00 E-14	1,13 (1,10 – 1,17)
rs7528419	*SORT1*	1	A / G	0,786	1,97 E-23	1,12 (1,10 – 1,15)
rs6689306	*IL6R*	1	A / G	0,448	2.60 E-09	1,06 (1,04 – 1,08)
rs67180937	*MIA3*	1	G / T	0,663	1.01 E-12	1,08 (1,06 – 1,11)

SNP	**Ближайший ген**	**Хромосома**	**Аллель риска/ отсутствия риска**	**Частота аллеля риска**	***n***	**ИЛИ (95% ДИ)**
rs16986953	*AK097927*	2	A / G	0,105	1,45 E-08	1,09 (1,06 – 1,12)
chr2: 21378433: D	*APOB*	2	D / I	0,746	2,89 E-08	1,07 (1,04 – 1,10)
chr2: 44074126: D	*ABCG5-ABCG8*	2	I / D	0,745	2.60 E-08	1,06 (1,04 – 1,09)
rs7568458	*VAMP5-VAMP8-GGCX*	2	B	0,449	3.62 E-10	1,06 (1,04 – 1,08)
rs17678683	*ZEB2-ACO74093.1*	2	G / T	0,088	3.00 E-09	1,10 (1,07 – 1,14)
chr2: 203828796: I	*WDR12*	2	I / D	0,108	2.15 E-18	1,15 (1,11 – 1,18)
chr3: 138099161: I	*MRAS*	3	I / D	0,163	2,89 E-09	1,08 (1,05 – 1,10)
rs4593108	*EDNRA*	4	C / G	0,795	8,82 E-10	1,07 (1,05 – 1,10)
rs72689147	*GUCY1A3*	4	G / T	0,817	6.07 E-09	1,07 (1,05 – 1,10)

SNP	**Ближайший ген**	**Хромосома**	**Аллель риска/ отсутствия риска**	**Частота аллеля риска**	***n***	**ИЛИ (95% ДИ)**
rs17087335	*ОТДЫХ-NOA1*	4	T / C	0,210	4.60 E-08	1,06 (1,04 – 1,09)
rs273909	*SLC22A4-SLC22A5*	5	G / A	0,117	1,24 E-04	1,06 (1,03 – 1,09)
rs6903956	*ADTRP-C6orf105*	6	A / G	0,354	0,96	1,00 (0,98 – 1,02)
rs9349379	*PHACTR1*	6	G / A	0,432	1.81 E-42	1,14 (1,12 – 1,16)
rs17609940	*ANKS1A*	6	G / C	0,824	0,03	1,03 (1,00 – 1,05)
rs56336142	*KCNK5*	6	T / C	0,807	1.85 E-08	1,07 (1,04 – 1,09)
rs12202017	*TCF21*	6	A / G	0,700	1.98 E-11	1,07 (1,05 – 1,09)
rs55730499	*SLC22A3-LPAL2-LPA*	6	T / C	0,056	5,39 E-39	1,37 (1,31 – 1,44)
rs4252185	*PLG*	6	C / T	0,060	1,64 E-32	1,34 (1,28 – 1,41)

SNP	**Ближайший ген**	**Хромосома**	**Аллель риска/ отсутствия риска**	**Частота аллеля риска**	***n***	**ИЛИ (95% ДИ)**
rs2107595	*HDAC9*	7	A / G	0.200	8.05 E-11	1,08 (1,05 – 1,10)
rs10953541	*7q22*	7	C / T	0,783	1.02 E-05	1,05 (1,03 – 1,08)
rs11556924	*ZC3HC1*	7	C / T	0,687	5.34 E-11	1,08 (1,05 – 1,10)
rs17087335	*NOS3*	7	T / C	0,060	1,70 E-09	1,14 (1,09 – 1,19)
rs264	*LPL*	8	G / A	0,853	1.06 E-05	1,06 (1,03 – 1,09)
rs2954029	*TRIB1*	8	A / T	0,551	2.61 E-06	1,04 (1,03 – 1,06)
rs2891168	*9n21*	9	G / A	0,489	2.29 E-98	1,21 (1,19 – 1,24)
rs2891168	*9n21*	9	G / A	0,489	2.29 E-98	1,21 (1,19 – 1,24)
rs2519093	*ABO*	9	T / C	0,191	1.19 E-11	1,08 (1,06 – 1,11)

SNP	**Ближайший ген**	**Хромосома**	**Аллель риска/ отсутствия риска**	**Частота аллеля риска**	***n***	**ИЛИ (95% ДИ)**
rs2487928	*KIAA1462*	10	A / G	0,418	4.41 E-11	1,06 (1,04 – 1,08)
rs1870634	*CXCL12*	10	G / T	0,637	5.55 E-15	1,08 (1,06 – 1,10)
rs1412444	*LIPA*	10	T / C	0,369	5.15 E-12	1,07 (1,05 – 1,09)
rs11191416	*CYP17A1-CNNM2-NT5C2*	10	T / G	0,873	4.65 E-09	1,08 (1,05 – 1,11)
rs2128739	*PDGFD*	11	A / C	0,324	7.05 E-11	1,07 (1,05 – 1,09)
rs964184	*ZNF259-APOA5-APOA1*	11	G / C	0,185	5.60 E-05	1,05 (1,03 – 1,08)
rs10840293	*SWAP70*	11	A / G	0,550	1.38 E-08	1,06 (1,04 – 1,08)
rs2681472	*ATP2B1*	12	G / A	0,201	6.17 E-11	1,08 (1,05 – 1,10)
rs3184504	*SH2B3*	12	T / C	0,422	1.03 E-09	1,07 (1,04 – 1,09)

SNP	**Ближайший ген**	**Хромосома**	**Аллель риска/ отсутствия риска**	**Частота аллеля риска**	***n***	**ИЛИ (95% ДИ)**
rs1180803	*KSR2*	12	G / T	0,360	3.12 E-09	1,12 (1,08 – 1,16)
rs9319428	*FLT1*	13	A / G	0,314	7.13 E-05	1,04 (1,02 – 1,06)
rs11838776	*COL4A1 / A2*	13	A / G	0,263	1.83 E-10	1,07 (1,05 – 1,09)
rs10139550	*HHIPL1*	14	G / C	0,423	1.38 E-08	1,06 (1,04 – 1,08)
rs4468572	*ADAMTS7*	15	C / T	0,586	4.44 E-16	1,08 (1,06 – 1,10)
rs17514846	*FURIN-FES*	15	Кондиционер	0,440	3.10 E-07	1,05 (1,03 – 1,07)
rs56062135	*SMAD3*	15	C / T	0,790	4.50 E-09	1,07 (1,05 – 1,10)
rs8042271	*MFGE8-ABHD2*	15	G / A	0,900	3.70 E-08	1,10 (1,06 – 1,14)
rs216172	*SMG6*	17	C / G	0,350	5.07 E-07	1,05 (1,03 – 1,07)

SNP	**Ближайший ген**	**Хромосома**	**Аллель риска/ отсутствия риска**	**Частота аллеля риска**	***n***	**ИЛИ (95% ДИ)**
rs12936587	*RAI1-PEMT-RASD1*	17	G / A	0,611	8.24 E-04	1,03 (1,01 – 1,05)
rs46522	*UBE2Z*	17	T / C	0,513	1.84 E-05	1,04 (1,02 – 1,06)
rs7212798	*BCAS3*	17	C / T	0,150	1.90 E-08	1,08 (1,05 – 1,11)
rs663129	*PMAIP1-MC4R*	18	A / G	0,260	3.20 E-08	1,06 (1,04 – 1,08)
rs56289821	*LDLR*	19	G / A	0,900	4.44 E-15	1,14 (1,11 – 1,18)
rs4420638	*APOE-APOC1*	19	G / A	0,166	7.07 E-11	1,10 (1,07 – 1,13)
rs12976411 *	*ZNF507-LOC400684*	19	T / A	0,090	1.18 E-14	1,49 (1,35 – 1,67)
rs28451064	*KCNE2*	21 год	A / G	0,121	1.33 E-15	1,14 (1,10 – 1,17)
rs180803	*POM121L9P-ADORA2A*	22	G / T	0,970	1.60 E-10	1,20 (1,13 – 1,27)

A, аденин; C, цитозин; D, удаление; G, гуанин; I, прошивка; ИЛИ - отношение шансов; SNP - однонуклеотидный полиморфизм; T, тимин; 95% ДИ, 95% доверительный интервал

В таблице 1. показаны наиболее информативные SNP в каждом идентифицированном локусе, ближайший ген, хромосома, на которой он расположен, аллель риска и его частота, значение *P* и величина ассоциации [199].

Основными преимуществами GWAS являются согласованность полученных результатов, создание межгруппового сотрудничества и предоставление данных в распоряжение научного сообщества. Доступные базы данных GWAS включают Европейский архив генома-фенома, американскую базу данных генотипов и фенотипов (dbGaP) и совокупную базу данных генетических вариантов, связанных с ИБС, от консорциума CARDIoGRAMplusC4D, которая включает данные более чем 60000 пациентов и более 123 000 контрольных участников [199].

Основные ограничения GWAS заключаются в том, что идентифицированные варианты последовательностей не обязательно должны быть причинно связаны с рассматриваемым фенотипом (они могут находиться в неравновесном сцеплении с причинным вариантом) и что они не предоставляют информации о связанном патофизиологическом механизме, который, следовательно, должен быть определен с помощью конкретных функциональных исследований. Более того, эти исследования в основном нацелены на выявление общих вариантов последовательностей с небольшими эффектами и менее

подходят для выявления редких вариантов с большими эффектами [175].

Характеристика еще не обнаруженного наследственного компонента - одна из основных проблем генетики сложных заболеваний. Эта наследственность может быть связана с еще не обнаруженными вариантами последовательностей генов, связанных с заболеванием. С другой стороны, это может быть связано с изменениями в другом месте, которые не влияют на последовательность оснований интересующего гена, а вместо этого модулируют его структуру ДНК, влияя на его экспрессию посредством эпигенетических изменений [187].

4.*Исследования секвенирования генома*. Методология секвенирования традиционно использовалась для изучения моногенных и олигогенных заболеваний, которые демонстрируют четкую семейную сегрегацию. Исследования секвенирования могут быть сосредоточены на отдельном гене, группе генов, экзоме (части генома, кодирующей белки) или всему геному. Геном человека содержит около 3100 миллионов нуклеотидов, а экзом - всего 30 миллионов нуклеотидов и около 23 000 генов. Массовые исследования по секвенированию ИБС могут выявить редкие генетические варианты, которые теоретически будут иметь больший эффект, чем более распространенные варианты. В недавнем исследовании за открытием секвенирования экзома последовало целевое секвенирование экзонов примерно у 6700 пациентов и 6700 контрольных пациентов; анализ выявил редкие *варианты* последовательностей *LDLR* и *APOA5* , связанные с более высоким риском острого инфаркта миокарда (OR от 1,5 до 4,5), что вновь подтверждает важное влияние

липидных метаболитов (холестерин липопротеинов низкой плотности и триглицеридов на сердечно-сосудистый риск). Другие исследования были сосредоточены на конкретных генах, а также идентифицировали редкие связанные с ИБС варианты генов, участвующих в метаболизме липидов: *APOC3*, *NPC1L1*, *SCARB1* и *ANGPTL4*, *LPL* и *SVEP1* [175, 182, 193].

На сегодняшний день подходы GWAS идентифицировали 55 локусов генов, ассоциированных с ИБС. Из них только одна треть связана с классическими факторами риска, что свидетельствует о возможности выявления новых механизмов и терапевтических целей. В давнем метаанализе 361 GWAS, опубликованном до февраля 2001 г., 991 ген, связанный с признаками, был идентифицирован как потенциальная мишень для лекарств. В том же исследовании было обнаружено, что у 63 пациентов идентифицированный ген был мишенью для лекарства, которое уже применялось для лечения или профилактики рассматриваемого заболевания. Более того, у других 92 пациентов ген, связанный с признаком, был мишенью лекарственного средства или лекарств, используемых для лечения другого заболевания, что предполагает возможность репозиции лекарственного средства.

Несмотря на эти обнадеживающие результаты, идентификация варианта последовательности, ассоциированного с заболеванием, не подтверждает, что ген является терапевтической мишенью. Примером идентифицированного гена, который стал мишенью для лекарства, является *PCSK9*. Анализ сцепления показал, что этот ген связан с семейной гиперхолестеринемией, а

последующие исследования показали, что кодируемый фермент PCSK9 увеличивает уровни ЛПВП, запуская деградацию рецептора ЛПНП. Было показано, что специально разработанные антитела против PCSK9 снижают уровни ЛПНП, и эти ингибиторы PCSK9 в настоящее время проходят оценку в клинических испытаниях фазы III на предмет их эффективности в предотвращении клинических событий.

Чаще выявленная ассоциация с заболеванием не приводит к новому лечению, что свидетельствует о необходимости определения механизма ассоциации между вариантом последовательности и признаком заболевания. Примером может служить область 9p21, которая, как было показано, связана с ИБС в первых отчетах GWAS, опубликованных в 2007 году [93]. Варианты последовательности, связанные с ИБС, расположены в межгенной области, близкой к кластеру генов, который кодирует клетку регуляторы - *цикла* (*CDKN2A* и *CDKN2B*) и некодирующая РНК *CDKN2BAS* (также называемая *ANRIL*). Было предложено несколько объяснений связи с ИБС, но основной механизм остается неясным препятствует разработке новых лекарств для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

§ 1.5. РОЛЬ КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ишемическая болезнь сердца известна как «первый убийца здоровья человека». Согласно данным, опубликованным ВОЗ в 2019 году, число людей, ежегодно умирающих от сердечно-сосудистых заболеваний, составляет 31% от общего числа смертей во всем мире, больше, чем любая другая причина смерти. Однако диагностика сердечно-сосудистых заболеваний

по-прежнему стоит дорого, что препятствует широкому применению современных технологий во всем мире, особенно в некоторых развивающихся областях. Поэтому необходимо срочно найти метод, позволяющий быстро и эффективно диагностировать ишемическую болезнь сердца при небольших затратах[8,9,40].

В настоящее время распространенным методом диагностики ишемической болезни сердца является коронароангиография, инвазивная операция, которая считается «золотым стандартом» диагностики ишемической болезни сердца. Однако для пациентов коронарография имеет следующие недостатки:

8. Вызывает аритмию. Фибрилляция желудочков является наиболее серьезным осложнением, которое может быть вызвано многими сопутствующими факторами, среди которых основными являются: доза вводимого контрастного вещества, длительность процесса и глубина введения катетера в устье коронарной артерии. Если коронарный кровоток блокируется слишком долго, операция может привести к ишемии миокарда, электрической нестабильности сердца, тампонаде перикарда, расслоению коронарной артерии и даже к острому инфаркту миокарда.

9. Побочные реакции контрастных веществ, в основном аллергические реакции и почечная токсичность.

10. Блуждающий рефлекс . Это чаще встречается при коронарографии, возникающей после операции или при удалении артериальной оболочки. Различные стимулирующие факторы воздействуют на корковый центр и гипоталамус. Внезапно увеличивая напряжение вегетативных

нервов холиналипидов, вызывает сильное рефлекторное расширение мелких сосудов во внутренних органах и мышцах. Больные бледнеют, артериальное давление падает, частота сердечных сокращений замедляется, появляется зевота, холодный пот, тошнота, рвота, нарушение зрения и даже остановка сердца.

11. Инспекция является инвазивной. В месте пункции возникает кровотечение, гематома, псевдоаневризма и артериовенозная фистула. Также требуется длительное время, чтобы остановить кровотечение после операции.

12. Пациенты с пункцией бедренной артерии нуждаются в кратковременной госпитализации примерно на три дня.

13. Облучение во время коронарографии оказывает определенное воздействие на организм человека.

14. Стоимость коронарографии высока, что является большими экономическими затратами для бедных пациентов.

Показатели биохимического анализа крови могут иллюстрировать степень обструкции коронарных артерий [47,51,169]. После повреждения миокарда в кровь выделяются сердечные тропониновые комплексы, причем содержание этого вещества в крови постепенно увеличивается и сохраняется длительное время. Поэтому при появлении у больного симптомов сердечно-сосудистых заболеваний часто необходимо сдать анализы крови для наблюдения за уровнем тропонина. Врачи могут сказать, страдает ли пациент заболеванием сердца по результатам теста и в какой степени. Таким образом, анализы крови можно использовать для прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний. С другой стороны, отчеты о доплеровской

эхокардиографии по цвету сердца также очень полезны для диагностики ишемической болезни сердца. Он использует принцип Доплера и ряд электронных технологий для отображения спектрограммы кровотока определенного объема (SV) в определенной точке сердца или крупных кровеносных сосудов в режиме реального времени в условиях двумерного позиционирования эхокардиограммы. Коронарная атеросклеротическая болезнь сердца — разновидность атеросклеротического поражения коронарных артерий, вызывающая стеноз или закупорку сосудистой полости, что приводит к ишемии, гипоксии или некрозу миокарда[30,44,50].

Ишемическая болезнь сердца привлекла широкое внимание в научном сообществе. Академическое сообщество провело углубленное исследование моделей прогнозирования риска ишемической болезни сердца с разных сторон и добилось определенных результатов. Framingham впервые применил традиционные факторы риска сердечных заболеваний для создания прогностической модели, основанной на уравнениях множественной регрессии, для прогнозирования сердечных заболеваний. Впоследствии он опубликовал ряд моделей прогнозирования риска сердечных заболеваний для прогнозирования различных типов сердечных заболеваний. В дополнение к модели Framingham исследователи также разработали SCORE, PROCAM, Reynolds, QRISK и другие модели оценки риска для прогнозирования сердечных заболеваний в разных странах и регионах. Тяньцзиньская лаборатория считывания информации и интеллектуального управления использовала корреляцию между сигналами движения сердца

и сигналами ЭКГ (электрокардиограммы) для разработки модели прогнозирования регрессии для предсказания сердечных заболеваний. Однако эти модели прогнозирования сердечных заболеваний основаны на моделях статистической регрессии и имеют ограничения при прогнозировании сердечных заболеваний[135, 162].

В вышеупомянутых исследованиях в большинстве экспериментов использовалось несколько показателей для оценки риска ишемической болезни сердца и не учитывалось общее состояние пациентов. Точность прогноза ИБС в большинстве литературных источников ниже 90%, что не может отвечать требованиям клинической практики. В литературе с использованием алгоритмов глубокого обучения большинство из них анализируют изображения коронарографии. Поскольку коронарография имеет ряд недостатков, упомянутых выше, многие врачи и пациенты не хотят использовать коронарографию. Поэтому необходимо срочно найти метод, позволяющий быстро, эффективно и точно диагностировать ишемическую болезнь сердца при небольших затратах.

ГЛАВА 4. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ

4.1. ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕКОТОРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Как известно, одной из задач настоящего диссертационного исследования является изучение сывороточного уровня провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β и противовоспалительных IL-4 и IL-10 цитокинов у больных НС с ПЭР (1-я группа) и НС без ПЭР (2-я группа), а также анализ взаимосвязей с факторами риска.

Для начала мы сравнили среднее значение провоспалительных цитокинов среди больных ИБС с ПЭР и без ПЭР. Результаты определения провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1β пг/мл у больных НС с и без ПЭР свидетельствуют о ее статистически значимом повышении по сравнению с группой со СС (табл. 4.1). В группе с нестабильной стенокардией уровень TNF-α и IL-1β был достоверно выше, чем в группе со стабильной стенокардией ($P \leq 0,05$). При сравнении показателей TNF-α и IL-1β среди больных с НС и ПЭР, а также среди больных с НС и без ПЭР было выявлено, что среди больных с ПЭР уровень TNF-α был равен 68,9±2,3 пг/мл, уровень IL-1β был равен 101,0±4,6 пг/мл, тогда как у больных без ПЭР показатели TNF-α и IL-1β были равны 66,7±2,1 пг/мл и 90,3±3,7 пг/мл соответственно, данные были достоверно значимы ($P<0,05$).

Таблица 4.1.

Уровень некоторых цитокинов у больных ИБС с ПЭР

Показатель	НС+ПЭР (n=183)	НС (n=126)	СС (n=120)	P-value
TNF-α пг/мл	68,9±2,3	66,7±2,1	60,4±2,2	P=0,047
IL-1β пг/мл	101,0±4,6	90,3±3,7	77,6±2,1	P=0,031
IL-4 пг/мл	22,8±1,2	23,8±1,0	23,7±1,4	P=0,154
IL-10 пг/мл	12,1±0,6	12,7±0,7	12,6±0,5	P=0,212

Показатели противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 среди больных с ПЭР были незначительно снижены по отношению к больным НС без ПЭР и СС. Показатели были недостоверными (p=0,154 и p=0,212, соответственно).

Затем мы разделили больных ИБС с ПЭР и без ПЭР на 2 группы в зависимости от уровня МК в крови, где обнаружили статистически достоверно высокие показатели провоспалительных цитокинов как TNF-α (p=004), так и IL-1β (p=0,07) среди больных ИБС с ПЭР с повышенным уровнем МК (таб.4.2.).

Таблица 4.2.

Показатели некоторых интерлейкинов у больных ИБС с ПЭР в зависимости от уровня МК

Показатели	НС + ПЭР (n=183)		СС (n=120)	P-value
	Пациенты с повышенным уровнем МК, n=128	Пациенты с нормальным уровнем МК, n=55		
TNF-α пг/мл	70,8±4,6	63,0±3,2	60,4±3,1	0,04
IL-1β пг/мл	102,3±2,8	97,5±3,3	77,6±4,2	0,07
IL-4 пг/мл	24,0±1,3	24,1±1,7	23,7±2,5	0,038
IL-10 пг/мл	12,3±2,0	12,1±1,4	12,6±1,8	0,029
МК мкмоль/л	532,7±21,7	290,7±7,2	373,4±5,2	0,018

Среди больных ИБС без ПЭР, но с повышенным уровнем

МК показатели провоспалительных цитокинов были достоверно выше (p=0,04 и p=0,07), чем среди больных с нормальным уровнем МК, а также при сравнении показателей цитокинов между больными с повышенным уровнем МК и стабильной стенокардией у больных с повышенным уровнем МК показатели TNF-α, IL-1β достоверно выше, а показатели противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 достоверно снижены (p=0,02 и 0,05, соответственно), стоит отметить, что бессимптомная гиперурикемия приводит не только к повышению провоспалительных цитокинов, но и снижению противовоспалительных цитокинов (таб.4.3).

Таблица 4.3.

Показатели некоторых интерлейкинов у больных ИБС без ПЭР в зависимости от уровня МК

Показатели	**НС без ПЭР (n=126)**		**СС (n=120)**	**P-value**
	Пациенты с повышенным уровнем МК, n=33	Пациенты с нормальным уровнем МК, n=93		
TNF-α пг/мл	68,2±2,5	66,2±2,0	60,4±3,4	0,020
IL-1β пг/мл	91,9±1,7	89,3±1,8	77,6±2,4	0,051
IL-4 пг/мл	24,3±2,2	23,5±2,8	23,7±1,1	0,074
IL-10 пг/мл	12,8±1,0	12,8±1,1	12,6±2,5	0,018
МК мкмоль/л	443,6±28,3	295,1±24,5	373,4±17	<0,001

Далее в каждой группе больные с ПЭР и без ПЭР были разделены на 2 подгруппы в зависимости от уровня ХС ЛПНП в крови: 1 – я подгруппа с низким (менее 4,0 ммоль/л), 2-я подгруппа с высоким (более 4,0 ммоль/л) содержанием ХС ЛПНП (табл. 4.4).

Таблица 4.4.

Показатели некоторых интерлейкинов у больных ИБС (стабильной и нестабильной стенокардией) в зависимости от уровня ХС ЛПНП в крови

Показатели	НС + ПЭР (n=183)		СС(n=120)	P-value
	Пациенты с повышенным уровнем ЛПНП (n=117)	Пациенты с нормальным уровнем ХС ЛПНП (n=66)		
TNF-α пг/мл	69,9±5,2	68,5±3,7	60,4±2,7	0,01
IL-1β пг/мл	103,7±15,1	99,6±7,9	77,6±6,2	0,025
IL-4 пг/мл	23,8±3,4	24,0±2,9	23,7±1,8	0,45
IL-10 пг/мл	12,3±1,5	12,4±1,1	12,1±1,4	0,2
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,1±0,93	2,8±0,37	4,1±0,62	<0,001

При исследовании уровней цитокинов в зависимости от уровня ХС ЛПНП выяснилось, что пациенты с нестабильной стенокардией и ПЭР имевшие высокие показатели ХС ЛПНП (выше 4,0 ммоль/л) имели статистически значимые показатели (p=0,01 и 0,025), т.е. показатели TNF-α был равен 69,9±5,2 пг/мл и IL-1β – 103,7±15,1 пг/мл в отличие от пациентов со стабильной стенокардией, что показывает о связи цитокинового дисбаланса не только с повышенным уровнем МК, но и с гиперлипидемией у данных больных. Но в ходе исследования показателей противовоспалительных цитокинов интерлейкин – 4 и -10, связи с гиперлипидемией не было выявлено (p=0,45 и 0,2).

При исследовании связи уровня ХС ЛПНП с интерлейкинами среди больных без психоэмоционального нарушения достоверные показатели были выявлены при исследовании уровня TNF-α- 67,2±4,9 пг/мл и IL-1β – 91,7±4,9 пг/мл. При исследовании показателей противовоспалительных

цитокинов было выявлено достоверное снижение IL-4 и IL-10 (p=0,029 и p=0,017), что показывает связь цитокинового дисбаланса не только с ПЭР, но и нарушением липидного обмена.

Таблица 4.5.

Показатели интерлейкинов TNF-α, IL-1β, IL-4 и IL-10 у больных ИБС ХС ЛПНП в крови

Показатели	**НС без ПЭР (n=126)**		**СС(n=120)**	**P-value**
	Пациенты с повышенным уровнем ХС ЛПНП (n=52)	Пациенты с нормальным уровнем ХС ЛПНП (n=74)		
TNF-α, пг/мл	67,2±4,9	66,5±3,8	60,4±3,1	0,047
IL-1β пг/мл	91,7±4,9	88,3±6,1	77,6±5,3	0,039
IL-4 пг/мл	23,8±2,7	23,9±3,0	23,7±1,9	0,171
IL-10 пг/мл	12,5±1,1	13,2±1,5	12,1±1,7	0,029
ХС ЛПНП ммоль/л	4,8±0,7	2,72±0,36	4,1±0,9	0,017

Мы решили выявить связь поражения коронарных артерий с проявлениями дисбаланса в эндотелиальной системе путем изучения цитокинового дисбаланса.

При исследовании уровней про- и противовоспалительных цитокинов с количественным поражением КА не были выявлены достоверные связи, хотя у больных НС с поражением 3-х КА и более, показатели провоспалительных цитокинов (TNF-α-73,6±4,1 пг/мл, IL-1β-103,5±14,1 пг/мл) были выше по сравнению с пациентами с поражением одной и двух КА, однако при сравнении показателей уровня МК и ЛПНП в крови с количеством пораженных КА нами была обнаружена достоверная связь поражения коронарных артерий с уровнем

МК и ЛПНП. Так пациенты с поражением 3-х и более КА в среднем имели уровень МК равный 547,1±28,4 мкмоль/л, тогда как пациенты с поражением одной КА уровень МК был равен 406,9±27,5 мкмоль/л (P<0,001), что на 140,2±0,9 мкмоль/л было выше по сравнению больными с поражением одной КА. Уровень ЛПНП у пациентов с поражением 3-х и более КА был равен 4,4±0,4 ммоль/л, тогда как у пациентов с поражением одной КА уровень ЛПНП равнялся 3,9±0,5 ммоль/л (P<0,023).

Таблица 4.6.

Показатели интерлейкинов TNF-α, IL-1β, IL-4 и IL-10 у больных ИБС в зависимости от поражения КА

Показатели	**Поражение 1-й КА с НС, n=47**	**Поражение 2-х КА с НС, n=135**	**Поражение 3-х КА с НС, n=87**	**P-value**
TNF-α, пг/мл	68,6±3,5	73,1±4,2	73,6±4,1	0,752
IL-1β пг/мл	99,7±9,7	100,1±12,8	103,5±14,1	0,258
IL-4 пг/мл	24,6±2,2	22,7±2,1	24,9±2,6	0,214
IL-10 пг/мл	12,9±1,2	11,7±1,2	12,5±1,3	0,117
МК, мкмоль/л	406,9±27,5	507,0±29,6	547,1±28,4	0,013
$ХС_{общ}$, ммоль/л	6,8±0,6	6,3±0,7	6,9±0,9	0,026
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,9±0,5	4,3±0,6	4,4±0,4	0,512
HADS-D	9,6±1,3	10,1±1,4	11,6±1,8	0,014
HADS-A	8,9±0,5	9,3±0,6	10,7±0,8	0,037

Для подтверждения результатов нашего исследования и выявления стратификации риска кардиоваскулярных катастроф, был проведен анализ сравнения показателей про-, противовоспалительных цитокинов среди больных раннее распределенных (3.3 глава) с помощью калькулятора SYNTAX Score≤ 22 балла (группа 1) и SYNTAX Score ≥ 22 баллов (группа 2).

Таблица 4.7.

Распределение больных ИБС по шкале SYNTAX Score в зависимости от показателей интерлейкинов TNF-α, IL-1β, IL-4 и IL-10

Показатели	**SYNTAX Score ≤22 балла, n=42**	**SYNTAX Score ≥ 22, n=49**	**P-value**
TNF-α, пг/мл	67,9±8,48	71,2±8,9	0,021
IL-1β пг/мл	100,46±12,5	106,8±13,25	0,074
IL-4 пг/мл	24,6±3,0	23,6±2,95	0,014
IL-10 пг/мл	12,8±1,6	12,5±1,56	0,048
МК, мкмоль/л	414,8±49,8	479,1±59,8	0,044
$ХС_{общ}$, ммоль/л	6,9±0,85	6,2±0,8	0,039
ЛПНП, ммоль/л	4,2±0,5	4,6±0,6	0,051
HADS-D	8,9±0,5	10,3±0,9	0,040
HADS-A	8,4±0,4	10,1±0,9	0,032

Как показали результаты исследования у больных с SYNTAX Score ≥ 22 баллов показатели провоспалительных цитокинов были достоверно выше, чем показатели противоспалительных цитокинов, что еще раз подтверждает на воспалительный характер поражения КА. Показатель мочевой кислоты был значительно достоверным среди больных, набравших SYNTAX Score ≥ 22 балла, что также говорит о взаимосвязи гиперурикемии и воспалительным процессом в эндотелии сосудов. Учитывая все вышесказанное, появилась необходимость подтвердить нашу гипотезу на молекулярно-генетическом уровне с учётом ПЭР.

§4.2. ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОГЕНОВ УЧАСТВУЮЩИХ В ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ ИБС

АССОЦИИРОВАННОЙ С ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ

В данной подглаве мы исследовали распределение частот аллелей и генотипов локуса -308 G/A (rs 1800629) гена TNF-α и гена IL-1β в позиции 511 C/T (rs16944) у больных ИБС с коморбидными состояниями для установления “неблагоприятного” сочетания, приводящего к высокой вероятности развития заболевания в нашем регионе.

Для выявления связи прогрессирование ишемической болезни сердца, в частности среди пациентов с ПЭР нами были изучена частота встречаемости аллелей C/T в локусе 511 гена IL-1β и гена TNF-α в позиции 308 G/A у 198 больных с НС и 80 здоровых доноров узбекской популяции, с отсутствием клинических проявлений заболевания.

В таблице 4.1 продемонстрировано, что среди больных ИБС аллель T полиморфизма C511T гена IL-1β на 26,1% встречается чаще, чем среди здоровых индивидов. Аллель C в отличие от аллеля T встречается у 49,5% больных, тогда как в контрольной группе встречался у 75,6%.

Таблица 4.1.

Распределение частот аллелей полиморфизма C511T (rs16944) гена IL-1β и G308A(rs1800629) гена TNF-α у больных НС и здоровых индивидов

Аллель	Частота (%)		χ2	P-value	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	Основ. гр. (n=198)	Контроль (n=80)					
C511T (rs16944) гена IL-1β							
C	49,5	75,6	10,8	<0,001	0,19	0,08	0,46
T	50,5	24,4	5,23	0,022	5,24	2,19	12,54
G308A (rs1800629) гена TNF-α							
G	45,5	67,5	17,13	0,031	1,018	0,981	1,218
A	55,1	32,5	11,32	0,715	1,541	0,995	1,913

При распределении частот аллеля полиморфизма G308A (rs1800629) гена TNF-α у больных НС и здоровых индивидов было выявлено, что частота мажорного, т.е. доминантного аллеля G среди больных с НС составило 45,5%, среди контрольной группы 67,5%, частота встречаемости минорного (рецессивного) аллеля A составило 55,1% среди основной группы и 32,5 % среди контрольной группы, соответственно.

При исследовании частоты встречаемости различных генотипов полиморфизма G-308A (rs1800629) гена TNF-α было обнаружено, что гомозиготный генотип G/G на 27,7% чаще встречался среди контрольной группы, гомозиготный генотип A/A на 17,3% чаще был выявлен среди больных НС. Гетерозиготный вариант G/A полиморфизма G-308A (rs1800629) гена TNF-α среди основной группы был выявлен в 35,4% случаев (таб.4.2).

У больных НС по отношению к контрольной группе гомозиготный вариант C/C в позиции полиморфизма C511T гена IL-1β встречался на 31,4% меньше ($x2=21,29$; $p<0,001$), а гомозиготный вариант T/T на 20,9% и гетерозиготный вариант C/T на 10,5% больше ($x2=10,87$;$p<0,001$) (таб. 4.2).

Таблица 4.2.

Распределение полиморфного локуса G-308A (rs1800629) гена TNF-α и 511 C/T (rs16944) гена IL-1β у больных ИБС и здоровых индивидов

Генотип	Частота (%)		χ2	P	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	НС (n=198)	Контроль (n=80)					
C511T (rs16944) гена IL-1β							
C/C	34,8	66,2	21,29	<0,001	0,985	0,845	1,029
C/T	29,3	18,8	3,27	0,071	1,127	0,915	1,284
T/T	35,9	15	10,87	<0,001	2,184	1,472	2,810
G-308A (rs1800629) гена TNF-α							
G/G	27,3	55,0	18,21	0,017	0,845	0,741	1,052
G/A	35,4	25,0	17,14	0,715	1,122	0,989	1,239
A/A	37,3	20,0	24,91	0,491	0,772	0,621	0,875

Проведен анализ полиморфизма исследуемого гена IL-1β T/C 511 (rs16944) у здоровых лиц, и у пациентов НС в зависимости от присутствия психоэмоционального нарушения, где были взяты больные с тревожно-депрессивным синдромом, которые выделены с помощью шкалы HADS- A/D.

Таблица 4.3.

Распределение частот аллелей полиморфизма C511T (rs16944) гена IL-1β и G-308A (rs1800629) гена TNF-α больных НС и здоровых индивидов в зависимости от ПЭР

Аллель	Частота (%)		x2	P-value	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	НС+ПЭР (n=134)	Контроль (n=80)					
C511T (rs16944) гена IL-1β							
C	18,7	75,6	18,55	0,019	0,975	0,894	1,161
T	81,3	24,4	11,74	0,715	1,612	1,225	1,842
G-308A (rs1800629) гена TNF-α							
G	56,7	67,5	14,91	0,011	0,815	0,711	0,981
A	43,3	32,5	21,82	0,105	1,318	1,109	1,596

Исследование распределения частот аллелей C и T полиморфизма (T511C) гена IL-1β в группе больных ИБС в коморбидности с ПЭР и без него, в группе практически здоровых лиц показали, что аллели C и T полиморфизма T511C гена IL-1β встречались с разной частотой (таб.4.3). Носительство SNP полиморфизма T511C IL-1β у пациентов НС

и ПЭР и здоровых лиц также оказалось различным. Среди больных превалировала минорная аллель Т с частотой 81,3%, а мажорная аллель С – с частотой 18,7%, что в 4 раза реже, чем в контрольной группе (x2=18,55; p<0,001) (табл.4.3).

Установлено, что среди пациентов НС с ПЭР носителей гомозиготных и гетерозиготных аллелей полиморфизма G-308A (rs1800629) гена TNF-α было достоверно выше показатели группы контроля. При распределении средних значений по шкалам тревожности по данным таб. 4.4 видно, что пациенты с гомозиготным вариантом A/A и гетерозиготным вариантом G/A полиморфизма G-308A (rs1800629) гена TNF-α имели высокие показатели тревожности и депрессии, что показывает взаимосвязь ПЭР с минорным аллелем А.

Таблица 4.4.

Среднее значение показателей психоэмоционального расстройства по шкалам HADS и Спилбергера –Ханина в зависимости от полиморфного локуса 511 C/T (rs16944) гена IL-1β и G-308A (rs1800629) гена TNF-α

511 C/T IL-1β	**Аллели**	**HADS-D**	**HADS-A**	**СТ**	**ЛТ**	**P-value**
	C/C	7,6±0,95	7,3±0,91	43,6±4,2	42,4±4,1	0,017
	C/T	11,8±1,4	11,1±1,38	53,0±6,62	51,3±5,1	0,274
	T/T	13,28±1,66	13,31±1,7	54,7±6,8	53,4±4,4	0,624
G308A TNF-α	G/G	9,37±1,9	8,4±1,6	51,4±4,4	51,1±4,1	0,004
	G/A	10,5±2,0	10,2±1,8	52,9±5,0	52,3±4,2	0,018
	A/A	12,5±2,1	11,3±1,7	53,4±5,2	53,1±4,4	0,148

Установлено, что в группах пациентов с НС и ПЭР носителей гомозиготных и гетерозиготных аллелей – значения гена интерлейкина-1 были достоверно выше показателей группы контроля. Так, у пациентов НС с ПЭР при носительстве гомозитотного варианта Т/Т аллеля, определялись наиболее высокие показатели психоэмоциональных нарушений, что в

среднем составило по шкале HADS-D 13,28±1,66 балла; HADS-A 13,31±1,7 балла. При распросе пациентов с гомозиготным вариантом T/T генотипа гена SNP IL-1β (T511C) по шкале Спилбергера – Ханина средний балл составил СТ- 54,7±5,1, ЛТ- 53,4±5,2. Результаты шкалы Айзенка выявили, что у 17,5% носителей гомозиготного генотипа T/T была выявлена ригидность, тогда как среди носителей гетерозиготного генотипа C/T их было 8,2%, среди носителей гомозиготного носителей C/C ригидности вовсе и не было обнаружено.

В ходе исследования нас заинтересовала достоверная взаимосвязь между показателями уровня мочевой кислоты в крови и поражения КА, в связи был проведен анализ связи гиперурикемии с полиморфизмом 511 C/T (rs16944) гена IL-1β и полиморфизма G-308A (rs1800629) гена TNF-α среди больных НС и ПЭР.

Таблица 4.5.

Распределение частот аллелей полиморфизма 511 C/T (rs16944) гена IL-1β и полиморфизма G-308A (rs1800629) гена TNF-α у больных НС и здоровых индивидов в зависимости от уровня МК в крови

Аллель	**Частота (%)**		**x2**	**P-value**	**OR**	**Нижн. гр. 95% CI**	**Верхн. гр. 95% CI**
	МК выше 360 мкмоль/л (n=123)	Контроль (n=80)					
C/T 511 гена IL-1β							
C	50,0	75,6	14,27	0,001	0,985	0,725	1,215
T	50,0	24,4	20,85	0,458	1,121	0,957	1,351
G/A 308 гена TNF-α							
G	39,9	67,5	22,71	0,041	0,751	0,512	0,971
A	60,1	32,5	18,11	0,728	2,417	1,843	3,111
Аллел	Частота (%)		x2	P-	OR	Нижн.	Верхн

ь	МК ниже 360 мкмоль/л (n=75)	Контроль (n=80)		value		гр. 95% CI	. гр. 95% CI
C/T 511 гена IL-1β							
C	48,6	75,6	23,02	0,002	0,912	0,875	0,988
T	51,4	24,4	24,18	0,847	2,401	1,725	2,946
G/A 308 гена TNF-α							
G	60,0	67,5	27,95	0,001	0,876	0,616	1,020
A	40,0	32,5	13,51	0,625	1,718	1,205	2,008

Для изучения связи между аллелями полиморфизма 511 T/C (rs16944) гена IL-1β с уровнем МК, пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=50) пациенты с повышенным уровнем (≥360,0 мкмоль/л) МК; 2-я группа (n=47) пациенты с нормальным уровнем (≤360,0 мкмоль/л) МК.

В таблице 4.5. продемонстрировано, что среди больных с повышенным уровнем МК аллель T полиморфизма T511C (rs16944) гена IL-1β встречалась почти с одинаковой частотой с нормальным и повышенным уровнем МК, т.е. 50,0% и 51,4% соответственно.

Результаты молекулярно-генетического исследования, показали важность полиморфного локуса G-308A (rs1800629) гена TNF-α в формировании генетической предрасположенности к ИБС ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией в узбекской популяции. Полученные данные свидетельствуют, что маркерами повышенного риска дестабилизации ИБС с бессимптомной гиперурикемией у лиц узбекской этнической популяции является генотип TNF-α (A308A) и аллель -308A, маркерами пониженного риска генотип – TNF-α (G308G) и аллель -308G.

Изучение степени взаимосвязи полиморфизма гена TNF-α G-308A rs1800629 с концентрацией ХС ЛПНП, МК сыворотки крови и присутствием психоэмоциональных нарушений пациентов ИБС представляет особый интерес на процессы прогрессирования ИБС и атеросклеротического процесса.

При формировании групп пациентов НС в зависимости от концентрации МК в крови нами была зарегистрирована ассоциация его уровня с полиморфизмом G-308A (rs1800629) гена TNF-α, а именно среди больных ИБС с повышенным уровнем МК аллель А на 27,6% больше встречался, чем в контрольной группе, тогда как среди больных с нормальным уровнем МК эта разница была равна 7,5%. Приведенные данные на таблице 4.5. свидетельствуют о том, что присутствие в генотипе аллеля А гена TNF-α возможно приводит к нарушению пуринового обмена. Пациенты имевшие гомозиготный генотип А/А были более привержены к присутствию бессимптомной гиперурикемии и среднее значение МК в крови был равен 542,7±17,0 мкмоль/л, тогда как пациенты с G/G генотипом имели 387,2±8,4 мкмоль/л.

Таблица 4.6.

Среднее значение уровня МК в зависимости от полиморфного локуса G-308A (rs1800629) гена TNF-α

Показатели	**G/G (n=54)**	**G/A (n=70)**	**A/A (n=74)**		
МК, мкмоль/л	387,2±8,4	484,6±11,0	542,7±17,0	0,014 0,29 1,004	P1 P2 P3

Далее были изучена частота встречаемости аллеля С и Т полиморфизма Т511С (rs16944) гена IL-1β и полиморфизма G308A (rs1800629) гена TNF-α среди больных с нестабильной стенокардией в зависимости от уровня ХС ЛПНП в крови. В зависимости от уровня ХС ЛПНП в крови пациенты были

распределены на 2 группы: 1-я пациенты имевшие высокие показатели уровня (≥4,1 ммоль/л) ХС ЛПНП и 2-я пациенты с нормальным уровнем (≤4,1 ммоль/л) ХС ЛПНП. Выяснилось, что пациенты с повышенным уровнем ХС ЛПНП и с нормальным уровнем имели достоверно высокую встречаемость аллеля А, 56,5% и 51,6% соответственно (х2=17,35; Р=0,953; OR=1,296 и х2=19,01; Р=0,219; OR=1,085), в отличие от контрольной группы, т.е связи с повышением уровня ХС ЛПНП и полиморфизмом данного гена не было выявлено.

Таблица 4.7.

Распределение частот аллелей полиморфизма 511 C/T (rs16944) гена IL-1β и G-308A (rs1800629) гена TNF-α у больных НС и здоровых индивидов в зависимости от уровня ХС ЛПНП в крови

Аллель	**Частота (%)**		**х2**	**P-value**	**OR**	**Нижн. гр. 95% CI**	**Верх. гр. 95% CI**
	Пациенты с ≥4,1 ммоль/л ХС ЛПНП (n=137)	Контроль (n=80)					
C/T 511 гена IL-1β							
C	48,5	75,6	15,11	0,001	0,758	0,612	0,984
T	51,5	24,4	18,08	0,729	3,801	2,791	4,195
G/A 308 гена TNF-α							
G	43,5	67,5	24,51	0,001	0,985	0,712	1,025
A	56,5	32,5	17,35	0,953	1,296	1,095	1,711
Аллель	Частота (%)		х2	P-value	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	Пациенты с ≤4,1 ммоль/л ХС ЛПНП (n=61)	Контроль (n=80)					
C/T 511 (rs16944) гена IL-1β							
C	51,7	75,6	18,11	0,049	0,911	0,814	0,95

							6
T	48,3	24,4	13,11	0,841	1,251	1,020	1,601
G/A 308 (rs1800629) гена TNF-α							
G	48,4	67,5	17,44	0,954	0,915	0,801	0,984
A	51,6	32,5	19,01	0,219	1,085	0,945	1,196

Кроме всех перечисленных диагностических методов, была выявлена связь некоторых цитокинов с полиморфным локусом -511C>T (rs16944) гена IL-1β и полиморфизма G-308A (rs1800629) гена TNF-α.

Пациенты имевшие гомозиготный генотип T/T полиморфизма T511C (rs16944) гена IL-1β имели относительно высокие показатели концентрации цитокина TNF-α, т.е. 70,5±6.1 пг/мл, а также высокие показатели интерлейкина IL-1β, 107,8±8.4 пг/мл, соответственно. В отличие от провоспалительных, показатели противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 у пациентов с генотипами C/T и T/T полиморфизма T511C (rs16944) гена IL-1β были снижены, что показывает о значительном цитокиновом дисбалансе у носителей аллеля T гена IL-1β.

Таблица 4.8.

Уровень концентрации некоторых цитокинов в зависимости от полиморфизма локуса -511C>T (rs 16944) гена IL-1β у больных НС

Показатели концентрации цитокинов	Генотип IL-1 T/C 511			P-value	
	C/C, n=69	C/T, n=58	T/T, n=71		
	1	2	3		
TNF-α пг/мл	66,3±3,9	68,7±4,2	70,5±6,1	<0,001 0,094 0,21	P1 P2 P3
IL-1β пг/мл	98,0±7,1	96,7±6,5	107,8±8,4	0,001 0,103 0,856	P1 P2 P3
IL-4 пг/мл	23,6±2,2	23,4±2,1	24,9±2,5	0,502 0,529 0,311	P1 P2 P3
IL-10 пг/мл	12,5±1,1	12,2±1,7	12,3±1,9	0,014 0,194 0,830	P1 P2 P3

Показатели концентрации цитокинов	Генотип IL-1 T/C 511			P-value	
	C/C, n=69	C/T, n=58	T/T, n=71		
	1	2	3		
TNF-α пг/мл	66,3±3,9	68,7±4,2	70,5±6,1	<0,001 0,094 0,21	P1 P2 P3
IL-1β пг/мл	98,0±7,1	96,7±6,5	107,8±8,4	0,001 0,103 0,856	P1 P2 P3
IL-4 пг/мл	23,6±2,2	23,4±2,1	24,9±2,5	0,502 0,529 0,311	P1 P2 P3
IL-10 пг/мл	12,5±1,1	12,2±1,7	12,3±1,9	0,014 0,194 0,830	P1 P2 P3

Для подтверждения связи прогрессирования воспалительного процесса у носителей аллеля T локуса G-308A (rs1800629) гена TNF-α, нами были изучены среднее значение некоторых про- и противовоспалительных цитокинов. Как видно, в таблице 4.8 показатели провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β были статистически выше у пациентов с гомозиготным генотипом A/A, чем у пациентов с гомозиготным G/G и гетерозиготным G/A генотипом полиморфного локуса G-

308A (rs1800629) гена TNF-α.

Таблица 4.9.

Уровень концентрации цитокинов в зависимости от полиморфизма локуса G-308A (rs1800629) гена TNF-α у больных НС

Показатели концентрации цитокинов	TNF-α G-308A			Уровень значимости (P) между группами 1, 2, 3
	G/G	G/A	A/A	
	1	2	3	
TNF-α пг/мл	63,4±2,1	65,8±3,0	69,6±2,9	0,05 0,105 0,524
IL-1 пг/мл	99,1±4,8	95,2±5,1	106,5±6,3	0,008 0,018 0,405
IL-4 пг/мл	24,3±2,6	23,2±1,9	24,9±2,2	0,912 0,308 0,519
IL-10 пг/мл	12,7±1,3	12,2±1,1	12,1±1,0	0,003 0,197 0,752

При интерпретации результатов коронарной ангиографии среди 116 больных НС в зависимости от полиморфизма локуса-511C>T (rs16944) гена IL-1β, было выявлено, что у носителей гомозиготного T/T и гетерозиготного генотипа C/T достоверно значительное поражение КА в отличие от носителей гомозиготного генотипа C/C локуса -511C>T (rs16944) гена IL-1β, и так у 25 носителей гомозиготного генотипа T/T и у 22 носителей гетерозиготного генотипа C/T локуса -511C>T (rs16944) гена IL-1β было выявлено 3 и более 3-х поражения КА, тогда как у 16 больных носителей гомозиготного генотипа C/C было поражение 3-х КА.

Таблица 4.10.

Количество поражения КА в зависимости от полиморфизма локуса-511C>T (rs16944) гена IL-1β, n=116

Генотип IL-1 T/C 511	**Поражение 1-й КА, n=27**	**Поражение 2-х КА, n=26**	**Поражение 3-х КА, n=63**	**P-value**
C/C	16 (59,2%)	9(34,6%)	16(25,3%)	0,021
C/T	5 (18,5%)	8(30,8%)	25(39,7%)	0,041
T/T	6(22,3%)	9(34,6%)	22(35,0%)	0,853

В таблице 4.10 показано, что среди больных с поражением 3-х и более КА число больных с нарушением психоэмоционального состояния было достоверно больше, т.е. поражение КА возможно было не связано с полиморфизмом данного гена.

Таблица 4.11.

Частота поражения КА среди больных НС с ПЭР в зависимости от полиморфизма локуса -511C>T (rs16944) гена IL-1β, n=104

Генотип IL-1 T/C 511	**Поражение 1-й КА, n=20**	**Поражение 2-х КА, n=24**	**Поражение 3-х КА, n=60**	**P value**
C/C, n=32	10 (50%)	7 (29,1%)	15 (25,0%)	0,06 0,002 0,637
C/T, n=36	4 (20%)	8 (33,3%)	24 (40,0%)	0,391 0,056 0,917
T/T, n=36	6 (30%)	9 (37,5%)	21 (35,0%)	0,851 0,617

				0,327

При рассмотрение результатов исследования коронарной ангиографии среди больных НС, поражение одной КА было выявлено среди 22 больных, поражение 2-х КА было выявлено среди 22 больных и поражение 3-х КА было выявлено у 50 больных, носителей гомозиготного генотипа A/A среди данных больных составило 26 и гетерозиготного генотипа G/A составило 30 больных, тогда как носителей гомозиготного генотипа G/G составили 10 больных. И так к группе высокого риска поражения КА по этим данным можно отнести больных носителей гетерозиготного G/A генотипа и гомозиготного A/A генотипа полиморфизма G-308A (rs1800629) гена TNF-α (Рисунок 4.1.).

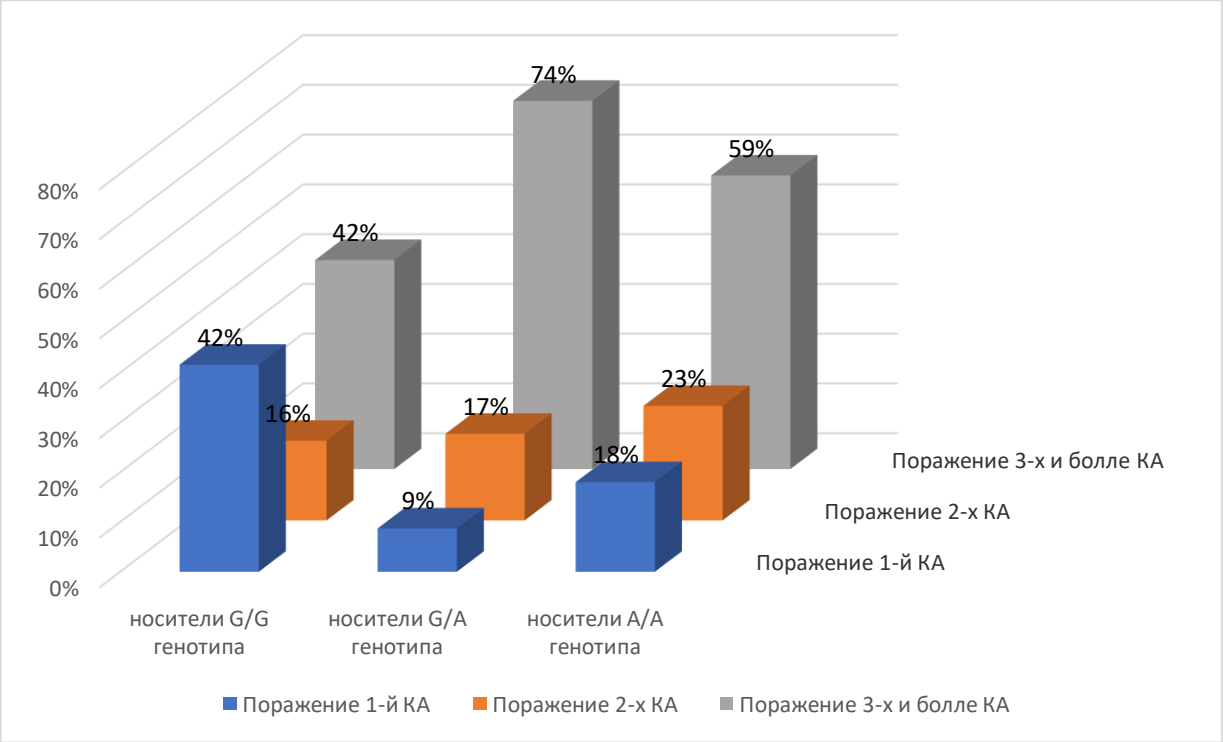


Рисунок 4.1. Количество поражения КА в зависимости от полиморфизма локуса G-308A (rs1800629) гена TNF-α.

При исследовании количества пораженных КА в зависимости от присутствия психического фактора, было выявлено, что у больных с ПЭР достаточно часто встречается

поражение 3-х и более КА среди всех трех носителей данного гена. Но следует отметить тот факт, что среди больных гомозиготного генотипа G/G поражение КА встречалось среди 14 (14,5%) больных, тогда как среди гетерозиготного генотипа G/A их было 42 (43,7%) и среди гомозиготного генотипа A/A 40 (41,7%) больных. Полученные данные еще раз доказывают, что носители аллея А имеют большой риск прогрессирования ИБС со значительным поражением КА.

Таблица 4.12.

Частота поражения КА среди больных НС с ПЭР (n= 96) в зависимости от полиморфизма локуса G-308A (rs1800629) гена TNF-α

Полиморфизм G-308A (rs1800629) гена TNF-α	**Поражение 1-й КА, n=14**	**Поражение 2-х КА, n=20**	**Поражение 3-х КА, n=62**	**P-value**
G/G, n=14	2 (12,5%)	2 (12,5%)	10 (62,5%)	0,01
G/A, n=42	4 (7,4%)	10 (18,5%)	28 (51,8%)	0,319
A/A, n=40	8 (20%)	8 (20%)	24 (60%)	0,864

И так при выявлении корреляционной связи по Пирсону между полиморфизмом провоспалительными и противовоспалительными цитогенами G-308A (rs1800629) гена TNF-α; -511C>T (rs16944) гена IL-1β; 589 C/T (rs2243250) гена IL-4; 819C/T (rs1800871) гена IL-10, а также такими факторами риска как ПЭР, гиперхолестеринемия, гиперурикемия и нарушение цитокинового баланса нами была обнаружена не простая картина (таб.4.12).

Таблица 4.13.

Корреляционная взаимосвязь по Пирсону между полиморфизмом некоторых провоспалительными и противовоспалительными цитогенами и факторами риска

Корреляции

		TNF-a 5 308	Уровень МК до лечения	Общий холестерин до лечения	ЛПВП до лечения	ЛПНП до лечения	А	СТ	ЛТ	IL-1 T/C 511	IL-4 C/T 589	IL-10 C/T 819
TNF-a 5 308	Корреляция Пирсона	1	,387**	,138	-,041	,114	,179	,123	,103	,314*	-,551**	,132
	знач. (двухсторонняя)		<,001	,172	,683	,262	,077	,227	,309	,017	<,001	,347
	N	99	99	99	99	99	99	99	99	58	81	53
Уровень МК до лечения	Корреляция Пирсона	,387**	1	,179*	,102	,219**	,324**	,276**	,237**	,153	-,010	,418**
	знач. (двухсторонняя)	<,001		,011	,151	,002	<,001	<,001	<,001	,056	,931	<,001
	N	99	199	199	199	199	199	199	199	158	81	121
Общий холестерин до лечения	Корреляция Пирсона	,138	,179*	1	,056	,124	,254**	,144*	,119	,119	,085	,041
	знач. (двухсторонняя)	,172	,011		,432	,081	<,001	,043	,095	,136	,452	,658
	N	99	199	199	199	199	199	199	199	158	81	121
ЛПВП до лечения	Корреляция Пирсона	-,041	,102	,056	1	-,020	-,069	-,069	-,023	-,096	,062	,091
	знач. (двухсторонняя)	,683	,151	,432		,775	,333	,335	,752	,230	,581	,320
	N	99	199	199	199	199	199	199	199	158	81	121
ЛПНП до лечения	Корреляция Пирсона	,114	,219**	,124	-,020	1	,128	,028	,028	,207**	,059	,211*
	знач. (двухсторонняя)	,262	,002	,081	,775		,072	,693	,697	,009	,603	,020
	N	99	199	199	199	199	199	199	199	158	81	121
А	Корреляция Пирсона	,179	,324**	,254**	-,069	,128	1	,641**	,576**	,571**	-,170	,311**
	знач. (двухсторонняя)	,077	<,001	<,001	,333	,072		<,001	<,001	<,001	,130	<,001
	N	99	199	199	199	199	199	199	199	158	81	121
СТ	Корреляция Пирсона	,123	,276**	,144*	-,069	,028	,641**	1	,807**	,657**	-,291**	,373**
	знач. (двухсторонняя)	,227	<,001	,043	,335	,693	<,001		<,001	<,001	,008	<,001
	N	99	199	199	199	199	199	199	199	158	81	121
ЛТ	Корреляция Пирсона	,103	,237**	,119	-,023	,028	,576**	,807**	1	,660**	-,127	,247**
	знач. (двухсторонняя)	,309	<,001	,095	,752	,697	<,001	<,001		<,001	,260	,006
	N	99	199	199	199	199	199	199	199	158	81	121
IL-1 T/C 511	Корреляция Пирсона	,314*	,153	,119	-,096	,207**	,571**	,657**	,660**	1	-,811**	,392**
	знач. (двухсторонняя)	,017	,056	,136	,230	,009	<,001	<,001	<,001		<,001	<,001
	N	58	158	158	158	158	158	158	158	158	58	104
IL-4 C/T 589	Корреляция Пирсона	-,551**	-,010	,085	,062	,059	-,170	-,291**	-,127	-,811**	1	-,283
	знач. (двухсторонняя)	<,001	,931	,452	,581	,603	,130	,008	,260	<,001		,073
	N	81	81	81	81	81	81	81	81	58	81	41
IL-10 C/T 819	Корреляция Пирсона	,132	,418**	,041	,091	,211*	,311**	,373**	,247**	,392**	-,283	1
	знач. (двухсторонняя)	,347	<,001	,658	,320	,020	<,001	<,001	,006	<,001	,073	
	N	53	121	121	121	121	121	121	121	104	41	121

**. Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

*. Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

Достоверная связь была выявлена между такими показателями как полиморфизом -511C>T (rs16944) гена IL-1β и показателями тревожности по шкале HADS и Спилбергеру Ханина (рис.4.2).

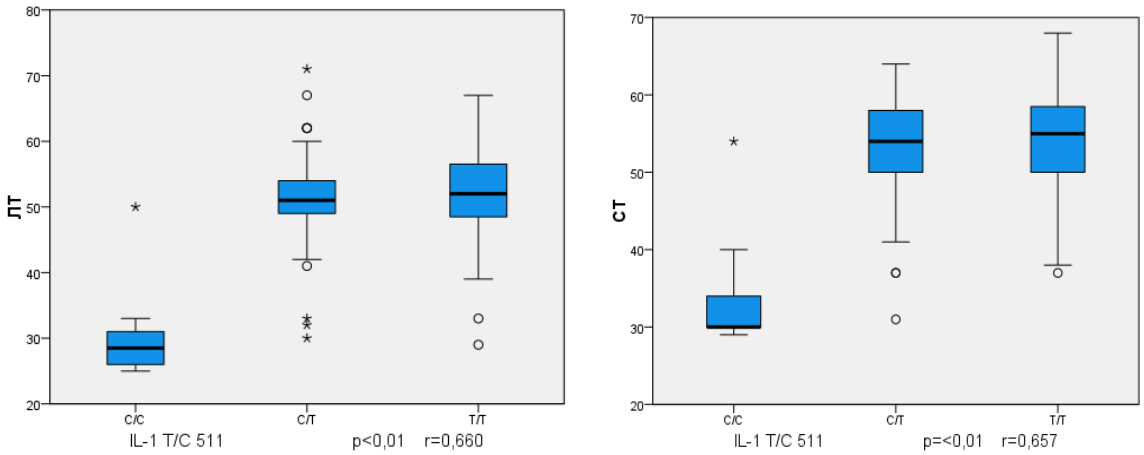


Рисунок 4.2. Связь полиморфизма -511C>T (rs16944) гена IL-1β с показателями тревожности по шкале HADS и Спилбергеру-Ханина

И так корреляционная связь по шкале HADS среди носителей гетерозиготного генотипа C/T полиморфизма 511C>T (rs16944) гена IL-1β была равна r=0,571, p≤0,01. Носители гомозиготного генотипа T/T и гетерозиготного генотипа C/T полиморфизма 511C>T (rs16944) гена IL-1β имели сильную корреляционную связь как при исследовании ситуативной тревожности (r=0,660, p≤0,01), так и при исследовании показателей личностной тревожности (r=0,657, p≤0,01) по шкале Спилбергера -Ханина.

При изучении связи полиморфизма G-308A (rs1800629) гена TNF-α с уровнем МК, была выявлена средняя связь (r=0,387, p≤0,01) с носителями гомозиготного генотипа A/A полиморфизма G-308A (rs1800629) гена TNF-α и гетерозиготным генотипом G/A полиморфизма G-308A (rs1800629) гена TNF-α и уровнем МК.

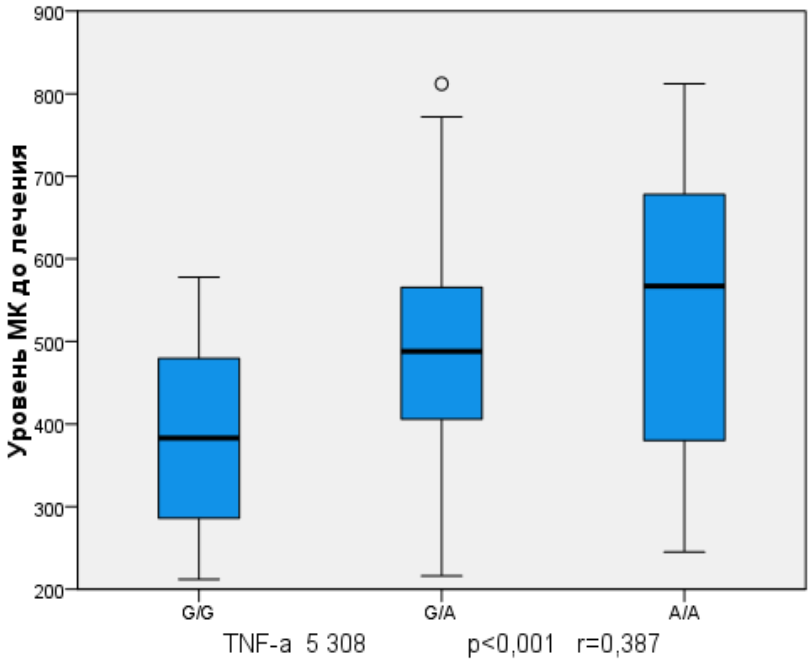


Рисунок 4.3. Связь полиморфизма G-308A (rs1800629) гена TNF-α с уровнем МК.

Таким образом, пациенты с C/T и T/T генотипами

полиморфизма T511C (rs16944) гена IL-1β более предрасположены к развитию ПЭР, нарушению цитокинового баланса и атеросклеротическому изменению, что подтверждается результатами исследования коронарной ангиографии, т.е. пациенты с C/T и T/T генотипами имели значительное поражение КА, особенно эта картина была выявлена у больных с психоэмоциональными нарушениями, что в свою очередь ухудшает клиническое течение основного заболевания и в связи с этим требует более тщательного контроля и лечения больных для улучшения прогноза ИБС. Установлено, что у пациентов НС с ПЭР носителей гомозиготных A/A и гетерозиготных G/A генотипов полиморфизма G-308A (rs1800629) гена TNF-α было достоверно выше, чем у группы контроля. При распределении средних значений по шкалам тревожности видно, что пациенты с гомозиготным вариантом A/A и гетерозиготным вариантом G/A полиморфизма G-308A (rs1800629) гена TNF-α имели высокие показатели тревожности и депрессии, что указывает на взаимосвязь ПЭР с минорным аллелем A. Но показатели провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β были статистически выше у пациентов с гомозиготным генотипом A/A, чем у пациентов с гомозиготным G/G и гетерозиготным G/A генотипом полиморфного локуса G-308A (rs1800629) гена TNF-α. При исследовании связи полиморфизма G-308A (rs1800629) гена TNF-α с уровнем МК была выявлена средняя корреляционная связь среди носителей гомозиготного генотипа G/G и G/A, что показывает о возможной связи прогрессирования ИБС с повышением уровня МК.

§ 4.3 ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОГЕНОВ ПРИ ИБС АССОЦИИРОВАННОЙ С ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ

Интерлейкин-4 является основным цитокином Th2-типа, может быть защитным от депрессии из-за его способности противодействовать воспалению и ингибировать активность переносчика серотонина. В 2017 году Simone Wachholz (https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.03.020) используя модель мыши с интерфероном-α, доказали, что снижение чувствительности микроглии к IL-4 было специфически связано с развитием депрессивного поведения. Или же в исследование Hyun-ju Lee продемонстрировано, что IL-4 продуцируется норадренергическими нейронами в желтоватом локусе (ЖЛ) головного мозга, и высвобождение IL-4 было снижено в ответ на стресс. (https://doi.org/10.1155/2016/3501905 Hyun-ju Lee, 1 Hyun-Jung Park, 1 Angela Starkweather, 2 Kyungeh An, 2 and Insop Shim 1,2). Учитывая влияние интерлейкина-4 на способность противодействовать воспалению и ингибировать активность серотонина, нами было проведено исследование выявления патогенного полиморфного локуса -589 C/T (rs2243250) гена IL-4 у больных ИБС с ПЭР, что даст нам возможность своевременно выявить предиктор развития нестабильных вариантов стенокардии. В связи с этим мы изучили частоту встречаемости генотипа C/T в локусе 589 гена IL-4 у 198 больных с НС и 80 практически здоровых доноров узбекской этнической популяции, с отсутствием клинических проявлений заболевания. Кроме того, IL-10 как противодействующий противовоспалительный цитокин был изучен непосредственно в связи с психоэмоциональными

расстройствами. Результаты, описывающие взаимосвязь между психическим состоянием и выработкой IL-10, до сих пор были противоречивыми, показывая повышенные, неизменные или сниженные уровни IL-10 у пациентов с депрессией, а также дифференцируя депрессивные подтипы. Было высказано предположение, что в случае повышенного уровня IL-10 это может указывать на компенсаторный противовоспалительный ответ против генерализованного воспалительного состояния при психоэмоциональном состоянии. В данном исследовании мы провели распределение частот аллелей и генотипов локуса -819 C/T (rs1800871) гена IL-10 у больных ИБС с коморбидными состояниями для установления “неблагоприятного” сочетания, приводящего к высокой вероятности развития заболевания в узбекской популяции. Были изучены особенности распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта 819 C/T (rs1800871) гена IL-10 у 198 больных с ИБС и 80 практически здоровых индивидов. У данных больных проведено генотипирование полиморфного локуса C819T (rs1800871) гена IL-10.

Были изучены частота встречаемости майорного аллеля C и минорного аллеля T полиморфизма 589 C/T (rs 2243250) гена IL-4 среди больных ИБС и контрольной группой (таблица 4.1.). На таблице 4.1 продемонстрировано, что среди больных ИБС аллель C встречается у 62,1% больных, тогда как среди здоровых индивидов аллель C был выявлен у 35,6%. Аллель T в отличие от аллеля C на 26,5 % чаще встречается в контрольной группе. При распределении частот полиморфизма C/T 819 (rs1800871) гена IL- 10 можно увидеть достоверно частую встречаемость аллеля T 35,1% в основной группе в отличие от

контрольной группе 22,5%.

Таблица 4.1.

Распределение частот аллелей полиморфизма 589 C/T (rs 2243250) гена IL-4 и полиморфизма C/T 819 гена IL -10 (rs1800871) у больных НС и здоровых индивидов

Аллель	**Частота (%)**		**x2**	**P-value**	**OR**	**Нижн. гр. 95% CI**	**Верхн. гр. 95% CI**
	Основ. гр. (n=198)	Контроль (n=80)					
C/T 589 (rs 2243250) гена IL-4							
C	62,1	35,6	17,25	0,001	0,985	0,879	1,026
T	37,9	64,4	15,87	0,173	2,328	1,919	2,549
C/T 819 (rs1800871) гена IL -10							
C	64,9	77,5	11,28	0,000	0,18	0,09	0,48
T	35,1	22,5	11,79	0,000	5,21	2,12	12,51

Изучение полиморфизма генотипов (табл.4.2.) выявило, что в группе пациентов НС частота гомозиготного варианта T/T полиморфизма C819T (rs1800871) гена IL-10 существенно превышает показатели контрольной группы лиц (18,7% против 8,8%, соответственно, x^2=1,02; P=0,187).

Частота гетерозиготного варианта C/T полиморфизма C819T (rs1800871) гена IL-10 в этой группе больных почти не отличалась от контрольной группы. Проведенный анализ особенностей распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма C819T (rs1800871) гена IL-10, показал наличие статистически достоверных различий аллеля T и C генотипа T/T и C/C в группе больных ИБС в сравнении с контрольной группой здоровых лиц (таб.4.2).

Таблица 4.2.

Распределение полиморфного локуса 589 C/T (rs 2243250) гена IL-4 и 819 C/T (rs1800871) гена IL-10 у больных ИБС и здоровых индивидов

Генотип	**Частота (%)**	**x2**	**P**	**OR**	**Нижн.**	**Верхн.**

	НС (n=198)	Контроль (n=80)				**гр. 95% CI**	**гр. 95% CI**
589 C/T (rs 2243250) гена IL-4							
C/C	54,6	72,5	3,76	0,052	0,46	0,21	1,02
C/T	28,8	20	1,15	0,284	1,62	0,67	3,95
T/T	16,6	7,5	1,92	0,166	2,44	0,67	8,88
819 C/T (rs1800871) гена IL-10							
C/C	48,9	63,7	3,14	0,082	0,54	0,22	1,04
C/T	32,8	27,5	1,18	0,316	1,88	0,76	3,11
T/T	18,7	8,8	1,02	0,187	2,12	0,56	8,45

При исследовании частоты встречаемости генотипов среди больных НС по отношению к контрольной группе было обнаружено у 54,6% больных гомозиготный вариант C/C в позиции -589 C/T полиморфизма гена IL-4, в контрольной группе их было 72,5%, носителей гетерозиготного генотипа среди основной группы было 28,8%, в отличие от контрольной группы 20,0% и носителей гомозиготного генотипа T/T гена IL-4 среди больных с НС было 16,6%, тогда как среди контрольной группы- 7,5% (таб. 4.2), т.е. в контрольной группе носителей аллеля C было достоверно выше, в отличие от основной группы.

Для выявления возможных взаимосвязей осуществлен поиск ассоциации вариантов НС, ассоциированной с ПЭР и уровнем МК в крови C/T полиморфизма генов IL-4 и IL-10 в исследуемой популяции.

При сопоставлении аллелей гена IL-4 (C589T) между пациентами НС и контрольной группой, было выявлено значительно частое носительство аллеля C среди больных НС с повышенным уровнем МК 61,0%, в отличие от контрольной группы 35,6% (x^2=12,95; p=0,001). Возможна связь бессимптомной гиперурикемии с носительством аллеля C гена IL-4 (C589T).

При проведении сопоставления аллелей полиморфизма

C819T (rs1800871) гена IL-10 среди пациентов нестабильной формой ИБС с бессимптомной гиперурикемией и здоровых индивидов было отмечено, что аллель Т в группе больных НС с бессимптомной гиперурикемией встречается достоверно чаще, чем в группе практически здоровых лиц (46,3% по сравнению с 22,5%, соответственно, x^2 =15,62; p=0,072) (таб.4.3).

Таким образом, показана связь полиморфизма C819T (rs1800871) гена IL-10 проявляющаяся ассоциацией T/T комбинации генотипа с нестабильной формой заболевания в узбекской популяции.

Таблица 4.3.

Распределение частоты аллелей полиморфизма 589 C/T (rs 2243250) гена IL-4 и полиморфизма 819 C/T (rs1800871) гена IL-10 у больных НС и практически здоровых лиц в зависимости от уровня МК в крови

Аллели	**Частота (%)**		**x2**	**P**	**OR**	**Нижн. гр. 95% CI**	**Верхн. гр. 95% CI**
	Пациенты с повышенным уровнем МК (≥360 мкмоль/л (n=123)	Контроль (n=80)					
589 C/T (rs 2243250) гена IL-4							
C	61,0	35,6	12,95	0,001	0,823	0,703	0,914
T	39,0	64,4	19,07	0,348	2,260	1,783	2,876
819 C/T (rs1800871) гена IL-10							
C	53,7	77,5	24.17	0.031	0.913	0.808	1.019
T	46,3	22,5	15.62	0.072	1.284	0.936	1.539

Результаты молекулярно-генетического исследования, показали важность аллеля Т полиморфизма -819 C/T (rs1800871) гена IL-10 в формировании генетической предрасположенности к ИБС ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией в узбекской популяции.

Таблица 4.4.

Распределение частот аллелей полиморфизма 589 C/T (rs 2243250) гена IL-4 и полиморфизма 819 C/T (rs1800871) IL-

10 у больных НС и здоровых индивидов в зависимости от уровня МК в крови

Аллель	**Частота (%)**		**x2**	**P-value**	**OR**	**Нижн. гр. 95% CI**	**Верхн. гр. 95% CI**
	Пациенты с нормальным уровнем МК (ниже 360 мкмоль/л) (n=75)	Контроль (n=80)					
589 C/T (rs 2243250) гена IL-4							
C	64,5	35,6	18,31	0,002	0,844	0,765	1,078
T	35,5	64,4	13,37	0,286	1,352	1,027	1,696
819 C/T (rs1800871) гена IL-10							
C	50,4	77,5	26,07	0,033	0,916	0,715	1,275
T	49,6	22,5	19,35	0,366	1,615	1,075	2,064

Полученные данные свидетельствуют, что маркерами повышенного риска дестабилизации ИБС с бессимптомной гиперурикемией у лиц узбекской этнической популяции являются генотип IL-10 (T819T) и аллель T, маркерами пониженного риска генотип –IL-10 (C819C) и аллель -C.

При формировании групп пациентов НС в зависимости от концентрации МК в крови нами была зарегистрирована ассоциация её уровня с полиморфизмом (C819T) rs1800871 гена IL-10.

Таблица 4.5.

Среднее значение уровня МК в зависимости от полиморфного локуса -819 C/T (rs1800871) гена IL-10

Показатели	**C/C (n=97)**	**C/T (n=64)**	**T/T (n=37)**		
МК, мкмоль/л	368,8±46,1	489,1±61,2	514,5±64,3	<0,384 <0,030	$P1_{C/C-C/T}$

				<0,839	$P2_{C/C-T/T}$ $P3_{C/T-T/T}$

Приведенные данные в таблице 4.5. свидетельствуют о том, что присутствие в генотипе аллеля Т приводит к нарушению пуринового обмена. Пациенты имевшие гомозиготный генотип Т/Т были более привержены к присутствию бессимптомной гиперурикемии и среднее значение МК в крови был равен 514,5±64,3 мкмоль/л, тогда как пациенты с С/С генотипом имели 368,8±46,1 мкмоль/л. Значения МК в группе с генотипом Т/Т были статистически значимо выше, чем у пациентов, имеющих генотип С/С и С/Т (p<0,03, p<0,839 соответственно).

Далее были изучены частота встречаемости аллеля С и Т полиморфизма 589 С/Т гена IL-4 - и полиморфизма -819 гена IL-10 среди больных с нестабильной стенокардией в зависимости от уровня ХС ЛПНП в крови.

Таблица 4.6.

Распределение частот аллелей -589 С/Т (rs 2243250) гена IL-4 и 819 С/Т (rs1800871) гена IL-10 у больных НС и здоровых индивидов в зависимости от уровня ХС ЛПНП в крови

Аллель	**Частота (%)**		**x2**	**P-value**	**OR**	**Нижн. гр. 95% CI**	**Верх. гр. 95% CI**
	Пациенты с ≥4,1 ммоль/л ХС ЛПНП (n=137)	Контроль (n=80)					
589 С/Т (rs 2243250) гена IL-4							
С	62,3	35,6	15,97	0,028	0,915	0,831	1,291
Т	37,7	64,4	18,22	0,127	3,543	2,156	4,361
819 С/Т (rs1800871) гена IL-10							

C	48,5	77,5	22,46	0,046	0,862	0,726	0,932
T	51,5	22,5	19,34	0,294	0,954	0,806	1,281
Аллель	Частота (%)		x2	P-value	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	Пациенты с ≤4,1 ммоль/л ХС ЛПНП (n=122)	Контроль (n=80)					
589 C/T (rs 2243250) гена IL-4							
C	61,7	35,6	25,14	0,005	0,935	0,819	1,025
T	38,3	64,4	22,63	0,318	1,317	0,985	1,692
819 C/T (rs1800871) гена IL-10							
C	51,7	77,5	19,85	0,028	0,769	0,602	0,914
T	48,3	22,5	20,84	0,375	1,165	0,905	1,572

При распределении аллелей С и Т -589 С/Т (rs 2243250) гена IL-4 у пациентов с повышенным и нормальным уровнем ХС ЛПНП оказалось, что у 62,3 % пациентов, имевших высокие значения ХС ЛПНП имелись С аллели, тогда как у контрольной группы частота встречаемости аллеля С была равна 35,6%. Но при исследовании частоты встречаемости аллеля С и Т среди больных с ХС ЛПНП ≤4,1 ммоль/л была выявлена почти та же картина, т.е. среди больных с высоким и нормальным уровнем ХС ЛПНП частота встречаемости данного аллеля была равнозначна (таб.4.6.).

Для определения связи полиморфизма 819 (rs1800871) С/Т гена IL-10 с ПЭР были исследованы распределения частот аллелей С и Т гена в группе больных НС с и без ПЭР, и в группе практически здоровых лиц, где было выявлено, что аллели С и Т полиморфизма С819Т (rs1800871) гена IL-10 встречались с

разной частотой (табл.4.6). Для более подробного изучения частоты встречаемости полиморфизма C819T (rs1800871) гена IL-10 больные с ИБС были изучены отдельно в зависимости от ПЭР.

При проведении анализа полиморфизма исследуемого полиморфизма C/T 589 (rs 2243250) гена IL-4 у здоровых доноров, и у пациентов с НС в зависимости от психоэмоционального состояния, где были взяты больные с тревожно-депрессивным синдромом, которые были выделены с помощью шкалы HADS- A/D. При исследование распределения частот аллелей C и T полиморфизма C/T 589 гена IL-4 в группе больных ИБС в коморбидности с ПЭР и без него, и в группе практически здоровых лиц выявлено, что аллели C и T полиморфизма C/T 589 гена IL-4 встречались с разной частотой (таб.4.7). Носительство SNP C/T 589 гена IL-4 у пациентов НС и ПЭР и практически здоровых лиц также оказалось различным. Среди больных превалировала минорная аллель C с частотой 61,4%, а мажорная аллель T – с частотой 38,6%, что на 16,1 % реже, чем в контрольной группе (x2=16,89; p=0,017) (табл.4.7).

Таблица 4.7.

Распределение частот аллелей полиморфизма -589 C/T (rs 2243250) гена IL-4 и -819 C/T (rs1800871) гена IL-10 у больных НС и здоровых индивидов в зависимости от ПЭР

Генотип	**Частота (%)**		**x2**	**P**	**OR**	**Нижн. гр. 95% CI**	**Верхн. гр. 95% CI**
	НС +ПЭР (n=162)	Контроль (n=80)					
-589 C/T (rs 2243250) гена IL-4							
C	61,4	35,6	16,89	0,017	0,862	0,716	0,993
T	38,6	64,4	20,38	0,446	1,078	0,672	1,754
-819 C/T (rs1800871) гена IL-10							
C	62,6	77,5	20,34	0,015	0,814	0,688	0,973

T	37,4	22,5	18,34	0,681	1,084	0,953	1,247

Установлено, что в группах пациентов НС с ПЭР носителей гомозиготных и гетерозиготных аллелей полиморфизма C819T (rs1800871) гена IL-10 было достоверно выше показателей группы контроля. При распределении средних значений по шкалам тревожности по данным показателей таблицы 4.8 видно, что пациенты с гомозиготным вариантом T/T полиморфизма C819T (rs1800871) гена IL-10 имели высокие показатели тревожности и депрессии, что показывает на взаимосвязь ПЭР с данным генотипом.

Таблица 4.8

Среднее значение показателей тревожно-депрессивного синдрома по шкалам HADS и Спилбергера –Ханина в зависимости от полиморфного локуса -589 C/T (rs2243250) гена IL-4

IL-4 C/T 589	**Аллели**	**HADS-A**	**HADS-D**	**СТ**	**ЛТ**	**P value**
	C/C	10,2±1,8	9,6 ±1,6	54,2 ±4,3	54,0 ±4,6	0,022
	C/T	12,6 ±1,9	11,5 ±1,2	53,4 ±4,7	52,3 ±4,1	0,437
	T/T	9,8 ±1,5	9,1 ±1,1	51,2 ±3,9	51,3 ±4,9	0,374

Установлено, что в группах пациентов с НС и ПЭР носителей гомозиготных и гетерозиготных аллелей – значения гена интерлейкина-4 были достоверно выше показателей группы контроля. Так, у пациентов НС с ПЭР при носительстве гомозитотного варианта C/C, и гетерозиготного варианта C/T генотипа определялись наиболее высокие показатели психоэмоциональных нарушений, что в среднем составило по шкале HADS-A 12,6±1,9 балла; HADS-D 11,5±1,2 балла у носителей гетерозиготного генотипа C/T. При распросе

пациентов с гомозиготным вариантом генотипа C/C SNP полиморфизма C/T 589 гена IL-4 по шкале Спилбергера – Ханина средний балл составил СТ- 54,2±4,3, ЛТ-54,0±4,6. Результаты шкалы Айзенка выявили, что из 198 больных у 132 больных была выявлена ригидность, из них носителей C/C было 60 (30,3%), C/T 42 (21,2%) и T/T 30 (15,1%).

Таблица 4.9.

Среднее значение показателей тревожно-депрессивного синдрома по шкалам HADS и Спилбергера –Ханина в зависимости от полиморфного локуса -819 C/T (rs1800871) гена IL-10

IL-1 T/C 819	**Аллели**	**HADS-A**	**HADS-D**	**СТ**	**ЛТ**	**P value**
	C/C	8,8±1,8	9,1±1,6	48,0±3,5	47,1±3,2	0,003
	C/T	10,6±2,1	11,4±1,8	51,0±3,8	49,9±4,5	0,027
	T/T	12,2±2,4	12,4±2,4	54,4±3,7	50,8±4,2	0,451

Для подтверждения связи прогрессирования воспалительного процесса у носителей аллеля T локуса -819 C/T (rs1800871) гена IL-10, нами были изучены среднее значение некоторых про- и противовоспалительных цитокинов. Как видно, на таблице 4.10 показатели провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β были статистически выше у пациентов с гомозиготным генотипом T/T, чем у пациентов с гомозиготным C/C и гетерозиготным C/T генотипом полиморфного локуса -819 C/T (rs1800871) гена IL-10. Кроме того, показатели противовоспалительных цитокинов как IL-4 и IL-10 у этих же больных с T/T генотипом были статистически снижены, чем у больных с генотипами C/C и C/T полиморфного локуса -819 C/T (rs1800871) гена IL-10.

Таблица 4.10.

Уровень концентрации цитокинов в зависимости от полиморфизма локуса -819 C/T (rs1800871) гена IL-10 у

больных НС

Показатели концентрации цитокинов	C/T 819 гена IL-10			Уровень значимости (P) между группами 1, 2, 3
	C/C	C/T	T/T	
	1	2	3	
TNF-α пг/мл	67,0±5,5	69,3±5,5	71,6±6,2	<0,001 0,001 0,511
IL-1 пг/мл	99,2±6,4	102,0±6,7	104,7±7,9	0,033 <0,001 0,684
IL-4 пг/мл	23,6±2,2	23,9±0,8	25,3±1,9	0,111 0,025 0,614
IL-10 пг/мл	12,2±0,8	12,5±0,7	12,8±0,5	0,145 0,028 0,331

В ходе исследования связи полиморфизма -589 C/T (rs 2243250) гена IL-4 с уровнем некоторых цитокинов, было обнаружено наиболее высокие значения провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β среди носителей гомозиготного генотипа C/C: 70,1±5,2 и 107,6±7,1 пг/мл соответственно и несколько сниженный уровень противовоспалительного цитокина IL-4 до 22,3±1,8 пг/мл в отличие от носителей C/T и T/T.

Таблица 4.10.

Уровень концентрации некоторых цитокинов в зависимости от полиморфизма локуса-589 C/T (rs 2243250) гена IL-4 у больных НС

Показатели концентрации цитокинов	C/T 589 гена IL-4			P-value	
	C/C	C/T	T/T		
	1	2	3		
TNF-α пг/мл	70,1±5,2	63,5±5,8	63,2±5,5	0,071 <0,001 0,246	P1 P2 P3
IL-1β пг/мл	107,6±7,1	92,6±6,9	95,9±8,4	0,024 0,031 0,349	P1 P2 P3
IL-4 пг/мл	22,3±1,8	23,6±1,4	24,5±1,8	0,815 0,01 0,547	P1 P2 P3
IL-10 пг/мл	12,3±0,6	11,8±0,9	13,0±0,7	0,784 0,371 0,679	P1 P2 P3

При рассмотрение результатов исследования коронарной ангиографии нами не было выявлено статистически достоверных данных, так среди больных НС в зависимости от полиморфизма локуса -819 C/T (rs1800871) гена IL-10, было выявлено, что у 11,5 % носителей гомозиготного T/T и у 46,1% гетерозиготного генотипа C/T, а также у 42,3% носителей гомозиготного генотипа C/C были обнаружены поражение 2-х КА, поражение 3-х КА был выявлен у 23,8% носителей гомозиготного генотипа C/C, 47,6% носителей C/T и 28,6% носителей T/T полиморфного локуса -819 C/T (rs1800871) гена IL-10.

При исследовании количества пораженных КА в зависимости от присутствия психического фактора, было выявлено, что у больных с ПЭР достаточно часто встречается поражение 3-х и более КА среди носителей гетерозиготного генотипа C/T полиморфизма -819 C/T (rs1800871) гена IL-10.

Таблица 4.11.

Частота поражения КА среди больных НС с ПЭР (n=103) в зависимости от полиморфизма локуса-819 C/T (rs1800871) гена IL-10

819 C/T (rs1800871) гена IL-10	Поражение 1-й КА, n=19	Поражение 2-х КА, n=24	Поражение 3-х КА, n=60	P-value
C/C, n=31	7 (36,8%)	9 (37,5%)	15 (25,0%)	0,267 0,044 0,001
C/T, n=49	9 (47,4%)	12 (50,0%)	28 (46,7%)	0,347 0,629 0,025
T/T, n=23	3 (15,8%)	3 (11,5%)	17 (28,3%)	0,614 0,581 0,649

Результаты исследования коронарной ангиографии показали, достоверную связь поражения КА с полиморфизмом локуса -819 C/T (rs1800871) гена IL-10, т.е. среди носителей гомозиготного генотипа T/T у 28,3% больных, а также среди 46,7% носителей гетерозиготного генотипа C/T гена IL-10, где было выявлено поражение 3-х и более КА. Это подтверждает, что среди больных НС с ПЭР у носителей гомозиготного генотипа T/T и гетерозиготного генотипа C/T поражения КА отмечается больше, чем среди носителей гомозиготного генотипа C/C и требуют особого контроля.

При интерпретации результатов коронарной ангиографии среди больных НС в зависимости от полиморфизма локуса-589 C/T (rs 2243250) гена IL-4, было выявлено, что у носителей гомозиготного C/C и гетерозиготного генотипа C/T достоверно больше было выявлено поражения 3-х и более КА в отличие от носителей гомозиготного генотипа T/T локуса-589 C/T (rs 2243250) гена IL-4, т.е. мультифокальное поражение КА выявлено среди 32 больных НС имевших гомозиготный генотип C/C, 28 больных имевших гетерозиготный генотип C/T и наконец у 12 больных носителей гомозиготного T/T генотипа

(таблица 4.13).

Таблица 4.12.

Количество поражения КА в зависимости от полиморфизма локуса -589 C/T (rs 2243250) гена IL-4, (n=118)

C/T 589 IL-4	**Поражение 1-й КА, n=24**	**Поражение 2-х КА, n=22**	**Поражение 3-х КА, n=72**	**P-value**
C/C, n=54	12 (22,2%)	10 (18,5%)	32 (59,3%)	0.065 0.049 0.001
C/T, n=36	2 (5,6%)	6 (16,7%)	28 (77,8%)	0.195 0.046 0.037
T/T, n=28	10 (35,7%)	6 (21,4%)	12 (42,8%)	0.634 0.813 0.692

При изучении полиморфизмом локуса -589 C/T (rs 2243250) гена IL-4 нами была выявлена взаимосвязь количества поражений КА с психоэмоциональными нарушениями, у 92 (77,9%) больных было выявлено ПЭР (таблица 4.14).

Таблица 4.13.

Частота поражения КА среди больных НС с ПЭР в зависимости от полиморфизма локуса- -589 C/T (rs 2243250) гена IL-4, n=92

C/T 589 IL-4	**Поражение 1-й КА, n=10**	**Поражение 2-х КА, n=16**	**Поражение 3-х КА, n=66**	**P value**
C/C, n=42	8(80,0%)	6(37,5%)	28(42,4%)	0,011 0,018 0,001
C/T, n=36	2(20,0%)	6(37,5%)	28(43,4%)	0,349 0,735 0,084
T/T, n=14	0(0,0%)	4(25,0%)	10(15,6%)	0,068 0,497 0,618

Следует отметить, что среди больных НС и ПЭР поражение

одной КА было выявлено у 10 (10,8%) больных, поражение 3-х и более КА было выявлено у 66 (71,7%) больных, что показывает на прямую связь поражения КА с развитием психоэмоциональных нарушений. А также следует отметить связь поражения КА с точечной мутацией как транзиция, заменой пиримидиновых оснований как тимина на цитозин. При исследовании количества пораженных КА в зависимости от присутствия психического фактора мультифокальное поражение выявлено больше среди носителей гомозиготного генотипа C/C и гетерозиготного генотипа C/T.

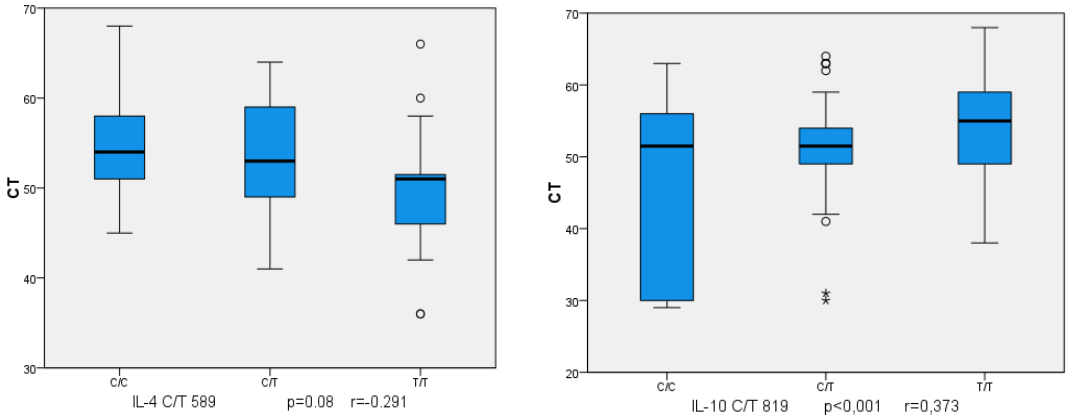


Рисунок 4.1. Взаимосвязь полиморфизма -589 C/T (rs 2243250) гена IL-4 и -819 C/T (rs1800871) гена IL-10 с ситуативной тревожностью по шкале Спилбергера-Ханина.

При изучении связи ПЭР с полиморфизмом гена IL-4, а также IL-10, была выявлена средняя корреляция с уровнем ПЭР и носителями гомозиготного генотипа C/C и T/T гена IL-4 и IL-10, соответственно (Рис. 4.1.).

Нами были выявлены интересные факты при изучении связи полиморфизма гена IL-10 с уровнем МК, где было выявлено, что носители гетерозиготного генотипа C/T и гомозиготного генотипа T/T гена IL-10 имели среднюю корреляционную связь (R=0,418; P≤0,001).

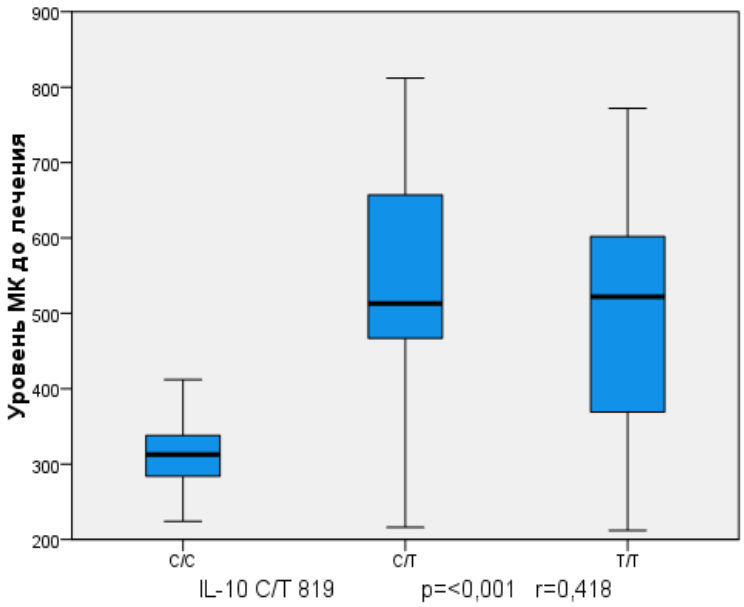


Рисунок 4.2. Взаимосвязь полиморфизма -819 C/T (rs1800871) гена IL-10 с уровнем МК.

Таким образом, в ходе проведенного нами исследования было выявлено, что среди больных НС аллель С гена IL-4 на 26,5% чаще встречается, чем среди лиц контрольной группы. Выявлено, что у больных НС с ПЭР с повышенным уровнем МК и ХС ЛПНП аллель С в полиморфизме С/Т 589 гена IL-4 на 25,4% и 26,7% встречались чаще, чем среди контрольной группы. Но следует подчеркнуть, что среди больных с нормальным уровнем МК и ХС ЛПНП частота встречаемости аллеля С было также больше, чем в контрольной группе, 28,9% и 26,1 %, соответственно. Возможно, полиморфизм данного гена связана не сколько с нарушением пуринового и липидного обмена, сколько с нарушением психоэмоционального состояния, так как результаты коронарной ангиографии показали, что среди больных ИБС и ПЭР поражение 3-х и более КА было достоверно больше. Так как нарушение последовательности пиримидиновых оснований возможно угнетает секрецию интерлейкин-4, который способствует снижению возможности

ингибирования активности переносчика серотонина.

Следовательно, при изучении связи между полиморфизмом локуса -589 C/T (rs 2243250) гена IL-4 и -819 C/T (rs1800871) гена IL-10 и с такими показателями как гиперурикемия, гиперхолестеринемия, ПЭР и цитокиновый дисбаланс, нами была выявлена достоверно сильная связь между полиморфизмом -589 C/T (rs 2243250) гена IL-4 и ситуативной тревожностью по шкале Спилбергера -Ханина. Носители гомозиготного генотипа C/C гена IL-4 имели среднюю силу корреляционной связи по Пирсону.

Заключение по главе 4

Таким образом, при изучении частоты встречаемости и степени клинического проявления психоэмоционального нарушения у больных ИБС в период стабильности и дестабилизации, нами было обнаружено, что фактически у каждого второго пациента встречаются ПЭР, при этом у 1/3 больных отмечается клинически выраженный уровень тревоги и депрессии.

При проведении сопоставления аллелей полиморфизма G-308A (rs1800629) гена TNF-α группа пациентов нестабильной формы ИБС с бессимптомной гиперурикемией и здоровых индивидов было отмечено, что аллель А в группе больных НС с бессимптомной гиперурикемией встречается достоверно чаще, чем в группе практически здоровых лиц (56% по сравнению с 27,1%, соответственно, x^2 =11,32; p=0,715).

Установлено, что в группах пациентов НС с ПЭР носителей гомозиготных и гетерозиготных аллелей в полиморфизме G-308A (rs1800629) гена TNF-α было достоверно выше показателей группы контроля. При распределении средних

значений по шкалам тревожности данные на таб. 4.6 видно, что пациенты с гомозиготным вариантом A/A и гетерозиготным вариантом G/A в полиморфизме G-308A (rs1800629) гена TNF-α имели высокие показатели тревожности и депрессии, что указывает на взаимосвязь ПЭР с минорным аллелем A. А также выяснилось, что пациенты с повышенным уровнем ХС ЛПНП имели достоверно высокую встречаемость аллеля A, 56,5% и 51,6% соответственно, в отличие от контрольной группы, т.е связи с повышением уровня ХС ЛПНП и полиморфизмом данного гена не было выявлено. Но показатели провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β были статистически выше у пациентов с гомозиготным генотипом A/A, чем у пациентов с гомозиготным G/G и гетерозиготным G/A генотипом полиморфного локуса G-308A (rs1800629) гена TNF-α.

При рассмотрении результатов исследования коронарной ангиографии к группе высокого риска поражения КА можно отнести больных с носительством гетерозиготного G/A генотипа и гомозиготного A/A генотипа G-308A (rs1800629) гена TNF-α.

Было выявлено, что среди больных НС аллель T гена IL-1β на 36,7% чаще встречается, чем среди лиц контрольной группы. Выявлено, что у больных НС с ПЭР, повышенным уровнем МК и ХС ЛПНП аллель T (T511C) rs16944 гена IL-1β на 27,1% и 23,9% встречались чаще, чем среди контрольной группы. При изучении показателей провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β среди больных с генотипами C/C, C/T и T/T было выявлено, что пациенты с генотипом T/T имели статистически высокие показатели, чем больные с гомозиготным вариантом генотипа C/C (T511C) rs16944 гена IL-1β.

При проведение анализа полиморфизма C/T 589 (rs 2243250) гена IL-4 у здоровых доноров, и у пациентов НС в зависимости от психоэмоционального состояния, было обнаружено, что аллели C и T гена IL-4 встречались с разной частотой. Среди больных превалировала минорная аллель C, частота которого составило 62,6%, а мажорная аллель T – с частотой 37,4%, что в 2 раза реже, по сравнению с контрольной группой.

У пациентов НС с ПЭР при носительстве гомозитотного варианта C/C аллеля, определялись наиболее высокие показатели психоэмоциональных нарушений, что в среднем составило по шкале HADS-D 9,6±1,6 балла; HADS-A 10,2±1,8 балла. При распросе пациентов с гомозиготным вариантом C/C аллеля SNP C/T 589 гена IL-4 по шкале Спилбергера – Ханина средний балл составил СТ- 54,2±4,3, ЛТ- 54,0±4,6. Результаты шкалы Айзенка показали, что у 132 (66,7%) больных была выявлена ригидность: у носителей гомозиготного варианта полиморфизма C/C отмечалась в 30,3%, C/T в 21,2% и T/T в 15,1% случаев.

При исследовании взаимосвязи между уровнем МК и полиморфизмом SNP C/T 589 гена IL-4 была не достоверная, что подтверждают и данные литературного анализа. В то время как наиболее высокие значения провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β были обнаружены среди носителей гомозиготного генотипа C/C: 70,1 и 107,6 пг/мл, соответственно, что указывает на тесную взаимосвязь цитогена IL-4 с воспалением.

При интерпретации результатов коронарной ангиографии среди больных НС в зависимости от полиморфизма локуса-589 C/T (rs 2243250) гена IL-4, было выявлено, что у носителей

гомозиготного С/С и гетерозиготного генотипа С/Т достоверно больше было выявлено поражения 3-х и более КА в отличие от носителей гомозиготного генотипа Т/Т локуса-589 С/Т (rs 2243250) гена IL-4.

Установлено, что среди больных НС аллель Т (С819Т) rs1800871 гена IL-10 встречался на 12,6% чаще, чем в контрольной группе. При исследовании аллелей гена IL-10 в зависимости от уровня МК в крови, было выявлено, что аллель Т на 23,8% встречался чаще, по сравнению с контрольной группой. Среди пациентов НС и ПЭР аллель Т встречался на 16,1% чаще, чем в контрольной группе и при сравнении средних баллов по шкалам HADS и Спилбергера-Ханина у пациентов с гомозиготным вариантом были статистически значимо выше, чем у пациентов с генотипом С/С и С/Т, что указывает на связь данного аллеля с возникновением ПЭР.

Нами проведенные исследования показали связь развития таких состояний как депрессия, тревожность, фрустрация, агрессивность и ригидность не только с дислипидемией, гиперурикемией, но и с нарушением цитокинового баланса, которые в последствии ведут к множественному поражению коронарных артерий, тяжелому течению основного заболевания и возможно к фатальному исходу.

ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ДЕСТАБИЛИЗАЦИЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА АССОЦИИРОВАННОЙ С ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

5.1. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОГРАММНОЙ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГРУППЫ

РИСКА И КОМПЛАЕНТНОСТИ К ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИБС

Как известно одной из задач данной диссертационной работы явилась разработка диагностического панеля информативных генетических маркеров для прогнозирования дестабилизации ИБС у пациентов в зависимости от психоэмоционального фактора риска, в связи с этим нами был разработан программный продукт (№ DGU 14589 «Прогнозирование коронарной болезни сердца в зависимости от психоэмоционального состояния», зарегистрирован 14.02.2022 г. в Государственном реестре программных продуктов Республики Узбекистан), который включал в себя все факторы риска, клинические признаки, лабораторные показатели (липидный профиль, почечно-печеночные показатели, уровень глюкозы в крови, показатели интерлейкинов в крови), инструментальные показатели в том числе показатели коронарной ангиографии, ЭКГ и ЭхоКГ, генетическое исследование (G-308A (rs1800629) гена TNF-α**,** T511C (rs16944) гена IL-1β, C589T (rs2243250) гена IL-4 и C819T (rs1800871) гена IL-10).

Учитывая вышеперечисленные факторы, среди больных ИБС определяли группу риска.

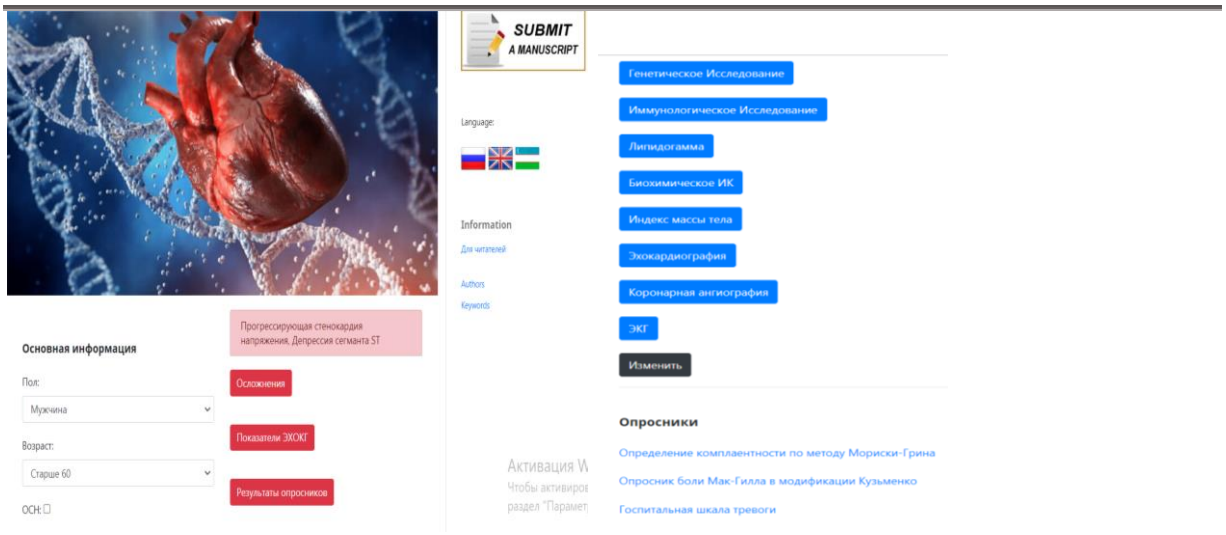


Рисунок 5.1. Программа «Прогнозирование коронарной болезни сердца в зависимости от психоэмоционального состояния».

Разработанный программный продукт интерпретирует данные психоэмоционального статуса с указанием наличия и степени выраженности депрессивных, тревожных или же тревожно-депрессивных состояний, которое определялось с помощью шкалы HADS-D/A. Пациенты, набравшие от 8 до 10 балла, были отнесены к больным с субклинической депрессией и тревогой и получали 1 балл, пациенты набравшие выше 11 балла были отнесены к больным с клинически выраженной тревогой/депрессией и получали 2 балла. Данная программа позволяет оценить степень приверженности пациента на момент визита к врачу на основании теста Мориски Грин. Основная суть разработки КП заключается в оценки психологических, личностных и поведенческих компонентов формирования комплаентности, выявляя индекса риска развития неприверженности в дальнейшей долгосрочной терапии ИБС с последующей выдачей рекомендаций комплексных методов воздействия с целью повышения приверженности к терапии пациентов с ИБС и их связь с

полиморфизмом G-308A (rs1800629) гена TNF-α, T511C (rs16944) гена IL-1β, C589T (rs2243250) гена IL-4 и C819T (rs1800871) гена IL-10.

Программный продукт разработан как на узбекском языке, так и на русском и английском языках т.е. по желанию врача язык данной программы можно настроить. Программа работает в online режиме. Является дополнительным инструментом-программы для сайта https://cardioresp.uz/ru/home/. Используемый язык и фреймворк: Python 3.10 | Django 4. Архитектурный шаблон: MVC (Model View Controller). Для вычислений используется модели и сохраняются в базе данных сайта, при выводе данных они обрабатываются (проходят валидацию) и выдаются пользователю.

Преимущество программного продукта заключается в том, что, программа выдаёт информацию о пациенте и рекомендации врачам по индивидуальному применению способов поведенческих вмешательств по ликвидации факторов нелояльности и психологических барьеров с учетом наличия патогенного полиморфного варианта G-308A (rs1800629) гена TNF-α, T511C (rs16944) гена IL-1β, C589T (rs2243250) гена IL-4 и C819T (rs1800871) гена IL-10, что позволит повысить уровень лояльности к лечению больных ХКБС.

В программном продукте важная роль уделялась коморбидным состояниям, таким как артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром, гиперурикемия, психоэмоциональное состояние, т.е. биопсихосоциальным факторам, на что давалось от 1 до 3

баллов. Пациенты, имевшие в анамнезе сахарный диабет получали 3 балла, не имевшие 0 балл. При определении уровня общего холестерина пациенты с 5,2-6,5 ммоль/л были отнесены к больным с умеренной гиперхолестеринемией и получали 1 балл, пациенты с ≥6,5 ммоль/л имели высокую гиперхолетсеринемию и получали 2 балла. Также учитывали индекс массы тела, кг/м^2. Нормальный индекс массы тела от 18.5 до 24.9 оценивали как 0 балла. Избыточная масса тела от 25 до 30 -1 балл, ожирение (Класс I) от 30.1 до 34.9 -2 балл, ожирение (Класс II - тяжелое) от 35 до 40 – 3 балла, ожирение (Класс III - крайне тяжелое) более 40 – 4 балла.

Курение также, как и при сахарном диабете если есть 1 балл, если нет 0 балла. Следующий фактор, это присутствие гиперурикемии как уже известно данный фактор тоже имеет прямую связь развития дестабилизации ИБС, пациенты имевшие до 360 мкмоль/л уровень МК получали 0 балла, пациенты имевшие уровень МК до 480 мкмоль/л получали 1 балл, выше 480 мкмоль/л по 659 мкмоль/л получали 2 балла, т.к. имели умеренную гиперурикемию и пациенты имевшие 660 мкмоль/л и выше получали 3 балла и имели чрезмерную гиперурикемию. Затем были включены результаты коронарной ангиографии: пациенты без поражения КА -0 балла, пациенты с поражением 1-й КА 1 балла, пациенты с поражением 2-х КА 2 балла и пациенты с поражением 3-х и более КА набирали 3 балла. Полиморфизм G-308A (rs1800629) гена TNF-α**,** T511C (rs16944) гена IL-1β, C589T (rs2243250) гена IL-4 и C819T (rs1800871) гена IL-10 тоже были включены и оценены следующим образом: носители генотипа C/C- 1 балл, носители генотипа C/T- 2 балла, носители генотипа T/T- 3 балла. В обеих

генах показатели генотипа оценивались идентично. Носители генотипа G/G (G-308A) rs1800629 гена TNF-α получали 1 балл, G/A- 2 балла и носители генотипа A/A получали 3 балла. Носители гомозиготного генотипа T/T (C589T) rs2243250 гена IL-4 получали 1 балл, носители гетерозиготного генотипа C/T - 2 балла и носители гомозиготного генотипа C/C- 3 балла.

Из клинических признаков учитывался болевой синдром, его продолжительность, а также интенсивность и локализация боли, который был оценен по шкале Мак Гилла. Болевой опросник Мак Гилла (также известный как болевой индекс Мак Гилла) или MPQ - это шкала самоотчета, разработанная Мелзаком и Торгерсоном в 1971 году для того, чтобы люди, испытывающие сильную боль, могли дать своему врачу точное описание качества и интенсивности испытываемой ими боли.

Этот инструмент можно использовать для оценки боли локально или отслеживать ее во времени, например, для определения эффективности обезболивающих мероприятий, а также применять в эпидемиологических и клинических исследованиях. Это наиболее широко используемый инструмент измерения для многомерной оценки боли при хронической боли.

Нами использованный опросник состоит из 3-х подшкал:

1. Сенсорная - данная подшкала состоит из 13 разделов и 52 слов-дескрипторов;
2. Аффективная-6 разделов и 16 слов-дескрипторов;
3. Оценочная подшкала соответствует 20-му разделу и имеет 5 слов-дескрипторов.

Обследуемый должен выбрать тот дескриптор, который больше всего соответствует его ощущениям, только по одному

из раздела, но не обязательно из каждого. Каждый дескриптор суммируется и вычисляется болевая чувствительность больного. Анализирую три подшкалы можно вычислить индекс числа выбранных дескрипторов (ИЧВД)- сумма ответов от 1 до 20 слов-декрипторов. Также учитывается ранговый индекс боли (РИБ)- сумма порядковых номеров слов-дескрипторов выбранных больными.

На сегодняшний день опросник использовался в более чем 500 научных исследованиях и доступен в 26 языковых версиях. (https://www.mdapp.co/mcgill-pain-questionnaire-calculator-467/. Дата обращения: 5.01.2022г.).

Текст опросника боли Мак-Гилла в модификации Кузьменко В.В. и др. (1986).

Какими словами Вы можете описать свою боль?

1 раздел
1.1. ❑ пульсирующая
1.2. ❑ схватывающая
1.3. ❑ дергающая
1.4. ❑ стегающая
1.5. ❑ колотящая
1.6. ❑ долбящая

2 раздел
2.1. ❑ подобная электрическому разряду, удару тока, выстрелу

3 раздел
3.1. ❑ колющая
3.2. ❑ впивающаяся
3.3. ❑ буравящая
3.4. ❑ сверлящая
3.5. ❑ пробивающая

4 раздел
4.1. ❑ острая
4.2. ❑ режущая
4.3. ❑ полосующая

5 раздел
5.1. ❑ давящая
5.2. ❑ сжимающая
5.3. ❑ щемящая
5.4. ❑ стискивающая
5.5. ❑ раздавливающая

6 раздел
6.1. ❑ тянущая
6.2. ❑ выкручивающая
6.3. ❑ вырывающая

7 раздел
7.1. ❑ горячая
7.2. ❑ жгучая
7.3. ❑ ошпаривающая
7.4. ❑ палящая

8 раздел
8.1. ❑ зудящая
8.2. ❑ щиплющая
8.3. ❑ разъедающая
8.4. ❑ жалящая

9 раздел
9.1. ❑ тупая
9.2. ❑ ноющая
9.3. ❑ мозжащая
9.4. ❑ ломящая
9.5. ❑ раскалывающая

10 раздел
10.1. ❑ распирающая
10.2. ❑ растягивающая
10.3. ❑ раздирающая
10.4. ❑ разрывающая

11 раздел
11.1. ❑ разлитая
11.2. ❑ распространяющаяся
11.3. ❑ проникающая
11.4. ❑ пронизывающая

12 раздел
12.1. ❑ царапающая
12.2. ❑ саднящая
12.3. ❑ дерущая
12.4. ❑ пилящая
12.5. ❑ грызущая

13 раздел
13.1. ❑ немая
13.2. ❑ сводящая
13.3. ❑ леденящая

Какие чувства вызывает боль, какое воздействие оказывает на психику?

14 раздел
14.1. ❑ утомляет
14.2. ❑ изматывает

15 раздел
15.1. ❑ чувство тошноты, удушья

16 раздел
16.1. ❑ чувство тревоги, страха, ужаса

17 раздел
17.1. ❑ угнетает
17.2. ❑ раздражает
17.3. ❑ злит
17.4. ❑ приводит в ярость
17.5. ❑ приводит в отчаяние

18 раздел
18.1. ❑ обессиливает
18.2. ❑ ослепляет

19 раздел
19.1. ❑ боль-помеха
19.2. ❑ боль-досада
19.3. ❑ боль-страдание
19.4. ❑ боль-мучение
19.5. ❑ боль-пытка

Как вы оцениваете свою боль?

20 раздел
20.1. ❑ слабая
20.2. ❑ умеренная
20.3. ❑ сильная
20.4. ❑ сильнейшая
20.5. ❑ невыносимая

Рисунок 5.2. Опросник Мак-Гилла (MPQ)

Далее были суммированы все факторы риска и вычислялась группа риска каждого больного, а также данный программный продукт позволял определить на сколько больной комплаентен к назначенному лечению. Для этого была использована шкала Мориски-Грина - клинико-психологическая тестовая методика (Шкала была создана Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. в 1985 году и опубликована в 1986 году).

Группу высокого риска развития дестабилизации ИБС больных определялись на основании нами проведенного наблюдения в течение 12 месяцев, т.е. учитывались приступы стенокардии в течение 12 месяцев в зависимости от полиморфизма нами изученных генов, цитокинового дисбаланса, уровня глюкозы в крови, признаков бессимптомной гиперурикемии, липидного профиля, ЭКГ признаков и результатов коронарной ангиографии.

Также стоит отметить пациенты имевшие 3 и более пораженных коронарных артерий, безусловно были отнесены к группе высокого риска.

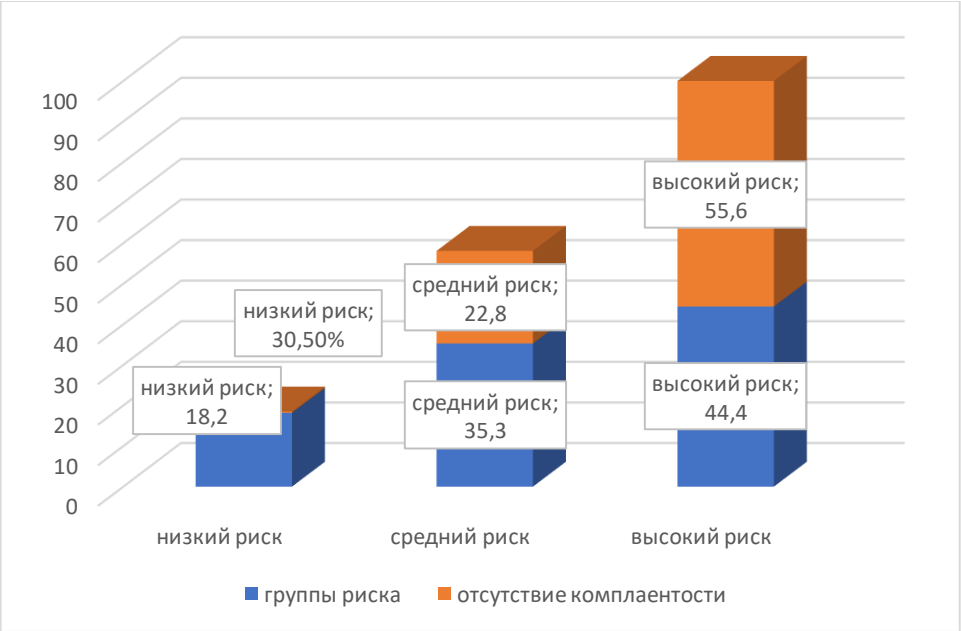
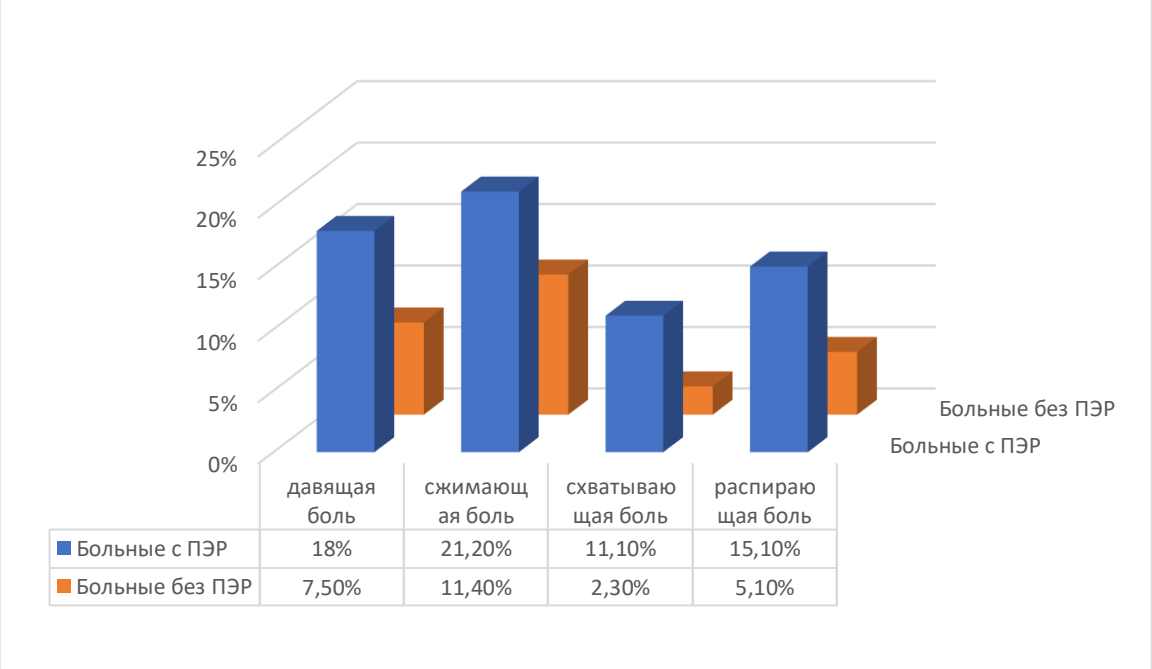


Рисунок 5.2. Распределение больных в зависимости от группы риска

И так по результатам данного программного продукта было выявлено, что 88 (44,4%) больных из 198 были отнесены к группе высокого риска, из них 54 (61,3%) больных были носители гомозиготного генотипа T/T 511 T/C (rs16944) гена IL-1β и 28(14,1%) больных носителей гомозиготного генотипа T/T полиморфизма 819 C/T (rs1800871) гена IL-10, что доказывает результаты нами проведенного исследования, т.е. эта категория больных имели как клинически, так и лабораторно и инструментально подтвержденные тяжелое течение и частые приступы стенокардии, что в свою очередь требует высокого контроля и своевременное лечения для снижения фатальных исходов. Частота встречаемости группы среднего риска составило 35,3% (n=70) и 18,2% (n=36) больных имели группы низкого риска. Из 198 больных с НС у 76 (38,3%) больных было выявлено отсутствие комплаентности к лечению, как не странно 36 (47,3%) больных не имевших комплаентность к проводимой терапии имели гомозиготный генотип T/T 511 T/C (rs16944) гена IL-1β и 64 (84,2%) больных имели психоэмоциональное нарушения. Данное состояние очередной раз доказывает связь развития комплаентности с психоэмоциональным нарушением у носителей T/T генотипа 511 T/C (rs16944) гена IL-1β.

Согласно сенсорной шкале MPQ, пациенты с ПЭР описывали свой болевой синдром чаще всего словами-дескрипторами, которые имели небольшой порядковый номер: 1 или 2. Однако слова выбирались почти в каждом ряду, что свидетельствует о разнообразии болевых ощущений. Пациенты без ПЭР описывали болевой синдром небольшим количеством дескрипторных слов (одно или два), которые также имели низкий ранг, выбирая классические характеристики ангинальной боли, давящую боль у 36 пациентов (18,1%), сжимающую боль у 42 (21,2%), схватывающую боль 22 (11,1%), распирающую боль 30 (15,1%). Пациенты с ПЭР имели небольшой ранговый индекс боли (РИБ) 18,9±2,78 (при максимально возможном значении 73), данный показатель отражает общую интенсивность боли. Результаты этого показателя у пациентов со стенокардией без ПЭР были достоверно ниже ($p \leq 0,001$), что свидетельствует о меньшей интенсивности боли у данной категории пациентов, в отличие от пациентов с ПЭР.



	давящая боль	сжимающая боль	схватывающая боль	распирающая боль
Больные с ПЭР	18%	21,20%	11,10%	15,10%
Больные без ПЭР	7,50%	11,40%	2,30%	5,10%

Рисунок 5.3. Виды боли по шкале MPQ.

Пациенты с ПЭР при субъективной оценке боли по трем шкалам опросника Мак-Гилла описывали болевой синдром дескрипторными словами более высокого ранга, чем пациенты без ПЭР. Показатель количества выбранных дескрипторов по шкале болевого опросника Мак Гилла также был достоверно выше ($p \leq 0,001$) у пациентов с ПЭР (9,6±0,7 против 6,4±0,8), т.е. пациенты с ПЭР при описании болевого синдрома выбирали достоверно большее количество дескрипторных слов, чем пациенты без ПЭР.

Все вышеизложенное позволяет сделать вывод о наличии прямой зависимости между субъективной оценкой интенсивности болевого синдрома, а также степенью психоэмоциональных нарушений у пациентов с нестабильной стенокардией. При оценки связи болевого синдрома с группой риска не было выявлено статистически достоверных значений, но была выявлена связь как психоэмоциональным расстройством, так и с полиморфизмом гомозиготного генотипа T/T 511 T/C (rs16944) гена IL-1β, но с полиморфизмом 819 C/T (rs1800871) гена IL-10 достоверной связи не было.

Результативность применения программного продукта характеризуется не только повышением лояльности (комплаентности) пациентов к соблюдению врачебных рекомендаций, но и приводит к стабилизации ишемической болезни сердца и повышению качества жизни больного с хронической ИБС. Разработанная программа «Прогнозирование коронарной болезни сердца в зависимости от психоэмоционального состояния», предназначенная для врачей с целью оценки и прогнозирования проблем в долгосрочной терапии с последующими рекомендациями по дальнейшей стратегии рационального лечения, направлена на сохранения здоровья населения и предупреждения сердечно-сосудистых катастроф, что в свою очередь ведёт к снижению затрат на социальное содержание населения путём снижения осложнения основного заболевания.

5.2. РОЛЬ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА СРЕДИ ЛИЦ С ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Для исследования роли чрескожного коронарного вмешательства на прогноз хронической коронарной болезни сердца среди больных с психоэмоциональным расстройством нами были изучены 211 случаев экстренного стентирования клиникозависимого сосуда. Полная функциональная реваскуляризация была выполнена путем чрескожного коронарного вмешательства с использованием 4-х видов коронарного стента: 25,1% больным был вставлен стент Resolute Integrity (стент из металлического кобальтового сплава покрыт тонким слоем биосовместимого полимера, содержащего зотаролимус), 20,3% больным стент Resolute Onyx (стент покрытий зотаролимусом на системе доставки RX), 22,2% больным BioMime TM (коронарный стент третьего поколения, элюирующий сиролимус, с ультратонкой (65 микрон, толщиной стержня) и 32,7% больным был установлен стент Promus Premier (стент покрытий эворолимусом) (Рисунок 5.1.). 58 больных отказались от имплантации стента по разным причинам.

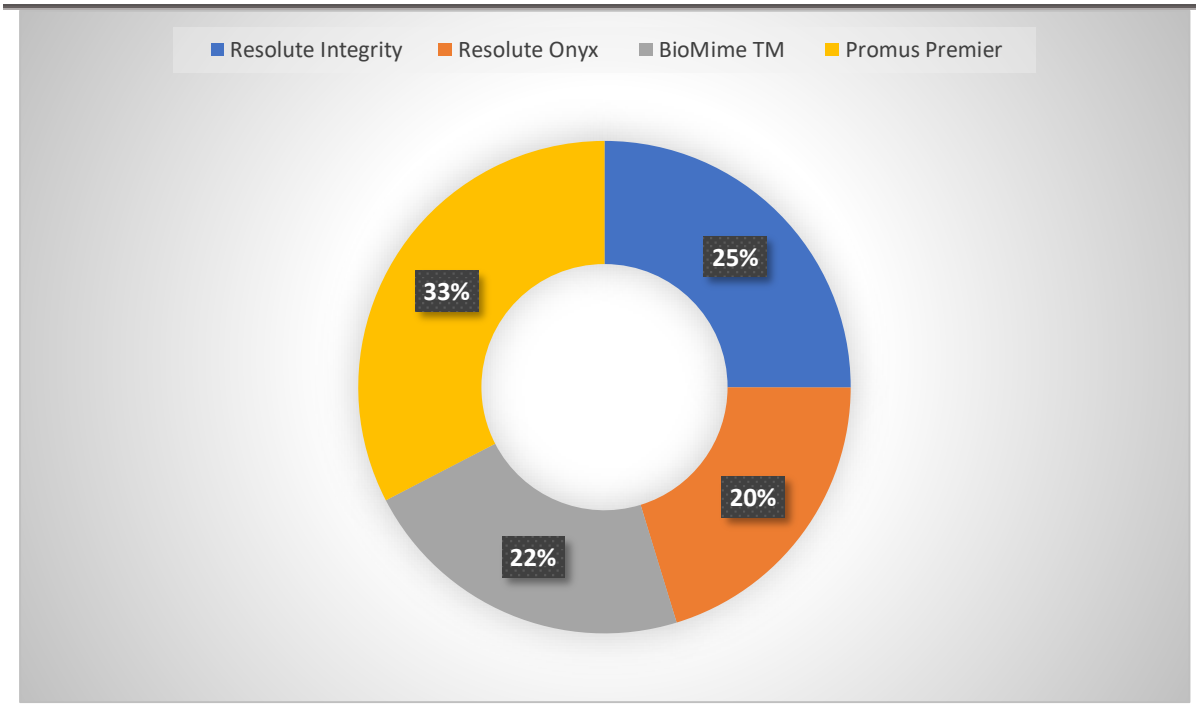


Рисунок 5.1. Виды вставленных стентов.

Из 211 больных ПЭР было выявлено у 137 (64,9%) больных. Больные в зависимости от психоэмоционального состояния были сформированы на две группы: 1-я группа больные НС+ПЭР, их было 137 (64,9%) и 2-я группа, пациенты с НС без ПЭР, их было 74 (35%). Среди данных групп больных мы исследовали частоту, степень поражения коронарных артерий и количества вставленных стентов.

Стенты имплантировались с частотой от одного до пяти. При анализе количество имлантированных стентов, нами было обнаружено достоверно множественное вставление стентов, среди больных с ПЭР, были вставлены в среднем 3,3±1,1 стента, тогда как среди больных без ПЭР в среднем были вставлены 2,4±0,8.

Стентирование передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) была проведена у 45 (32,8%) больных первой группы и 28 (37,8%) больных второй группы, стентирование правой коронарной артерии (ПКА) была проведена у – 34 (24,8%) и 16

(21,6%), стентирование огибающей ветви (ОГВ) у 29 (21,1%) и 18 (24,3%), стентирование диагональной ветви (ДГВ) – 21 (15,3%) и 9 (12,1%), стентирование ветви тупого края (ВТК) у 8 (5,8%) и 3 (8,6%) больных в I и II группах соответственно.

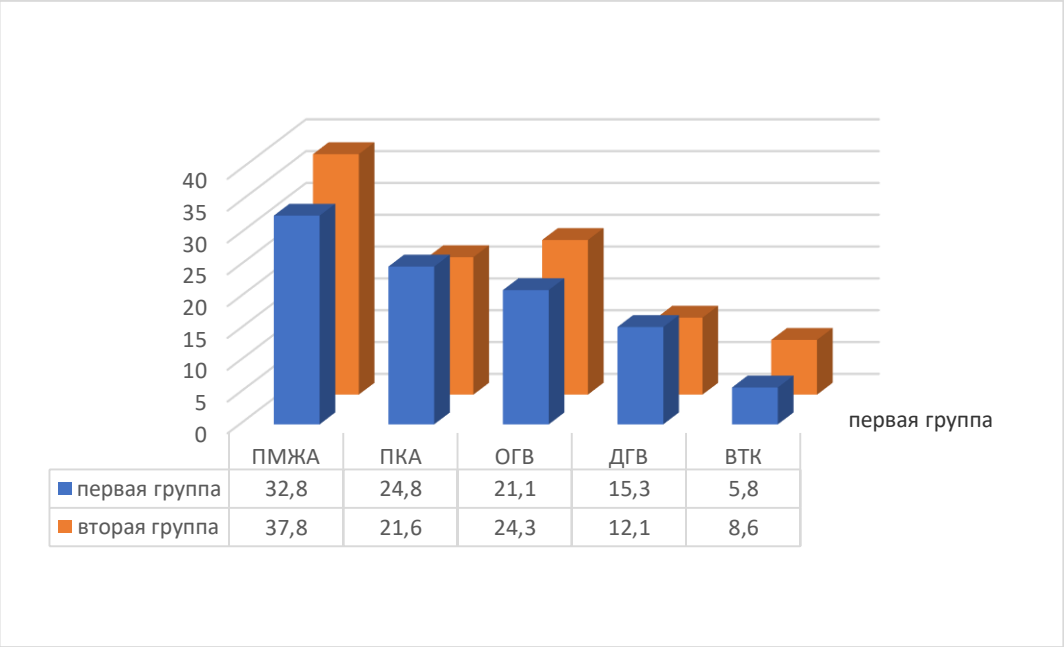


Рисунок 5.1. Частота имплантированных стентов в зависимости от поражения коронарных артерий.

При изучении эффективности баллонной ангиопластики в сравниваемых группах нами не было выявлено достоверно значимых данных. Был получен технический успех у 130 (94,8%) больных первой группы и 71 (95,9%) второй группы. Ангиографический успех также был высок и составило 95,6% (n=131) и 97,2% (n=72), соответственно. Полная реваскуляризация была получена у 81,7% (n=112) больных с НС+ПЭР и 87,8% (n=65) у больных второй группы, т.е. среди больных с НС без ПЭР.

Ранние осложнения ЧКВ было выявлено среди 14 (10,2%) больных первой группы и 4 (5,5%) больных второй группы. Были выявлены такие осложнения как: нарушение ритма у 3 больных с ПЭР и 1 больных без ПЭР, аллергия на контрастное

вещество наблюдалось у 4 больных с НС+ПЭР и у 2 больных НС без ПЭР, гематомы были обнаружены у 4 больных первой группы и одного больного второй группы, рестеноз наблюдался у одного больного первой группы. Летальный исход был зарегистрирован у троих больных первой группы, во второй группе летальности не было.

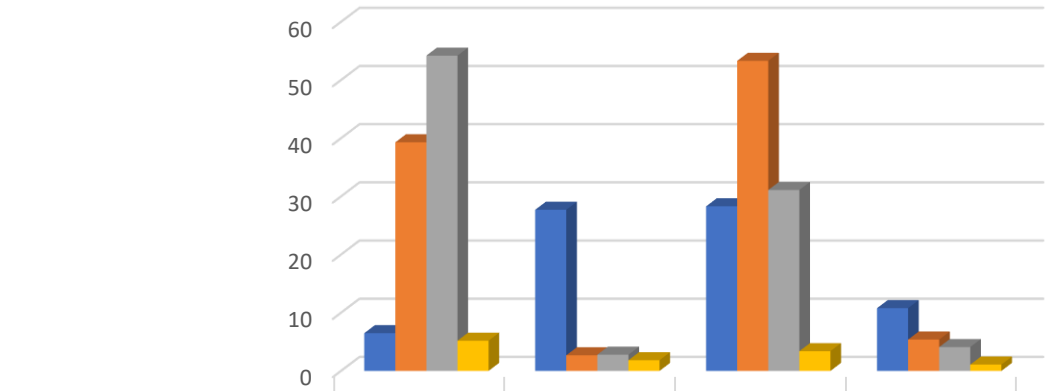
Таблица 5.1.

Комбинированные конечные точки наблюдения за период наблюдения у больных ИБС после ЧКВ

Исходы	**Больные с НС+ПЭР (1-я группа), n=137**	**Больные с НС без ПЭР (2-я группа), n=74**	**P value**
Инфаркт миокарда с зубцом Q	3 (2,1%)	0	0,028
Инфаркт миокарда без зубца Q	5 (3,64%)	1 (1,3%)	0,031
Тромбоз раннее установленного стента	2 (1,4%)	0	0,257
Новое атеросклеротическое поражение	4 (2,9%)	2 (2,7%)	0,118
Рестеноз	3 (2,1%)	1 (1,35%)	0,047
АКШ	3 (2,1%)	0	0,028
Летальность	3 (2,1%)	0	0,028
Переход в стабильную стенокардию	114 (83,2%)	70 (94,5%)	0,001
Повторные госпитализации	3,4±0,68	1,2±0,24	0,072

Были также изучены комбинированные отдаленные конечные точки ЧКВ у больных ИБС, где можно видеть,

достоверно частое наблюдение таких осложнений как ИМ с зубцом Q (2,1%) и без зубца Q (3,64%), рестеноз (2,1%), летальность (2,1%), а также случае с повторной госпитализацией (3,4±0,68, P=0,072) среди больных с ПЭР. Среди больных без ПЭР переход в стабильную стенокардию наблюдалось у 94,5% больных (P≤0,001).



	НС+ПЭР, до лечения	НС+ПЭР, после лечения	НС без ПЭР, до лечения	Нсбез ПЭР, после лечения
2 и менее приступов в месяц	6,5	27,7	28,3	10,8
3-4 приступов в месяц	39,3	2,7	53,3	5,4
5 и более приступов в месяц	54,2	2,8	31,1	4,1
повторные госпитализации	5,2	1,85	3,4	1,1

Рисунок 5.2. Структура стенокардического синдрома до и после лечения среди больных НС с ПЭР и без ПЭР

Приступы стенокардии достоверно больше беспокоили больных с ПЭР, так, например 5 и более приступов стенокардии в неделю беспокоили 54,2% больных НС и ПЭР, тогда как среди больных без ПЭР пятикратные приступы стенокардии встречались у 24,4% больных, что показывает прямую связь развития приступов стенокардии с ПЭР. После проводимой нами терапии частота ангинозных приступов достоверно снизились у обеих групп больных.

В качестве антидепрессанта больным из 137 больных с НС+ПЭР 98 больным (1-я группа) был включен препарат из

группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина - Флуоксетин. Данный препарат обладает тимоаналептическим, а также стимулирующим действием. 39 (2-я группа) больным с НС+ПЭР была назначена традиционная терапия, больным с НС без ПЭР (3-я группа) также была назначена традиционная терапия, сравнения положительных результатов стентирования и нами назначенного препарата Флуоксетин были изучены гемодинамические, биохимические, иммунологические показатели через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения.

Таблица 5.2.

Динамика показателей ЭхоКГ до и после имплантации стента среди больных НС+ПЭР

Показатели ЭхоКГ	Больные с НС+ПЭР (1-я группа), n=98 ТрТ+Флуоксетин				P value	Больные с НС+ПЭР (2-я группа), n=39 ТрТ				P value
	До лечения	**Через 3 месяца**	**Через 6 месяцев**	**Через 12 месяцев**		**До лечения**	**Через 3 месяца**	**Через 6 месяцев**	**Через 12 месяцев**	
КДР ЛЖ, мм	5,8±1,1	4,9±0,5	4,8±0,4	4,5±0,4	0,241 0,106 0,040	5,7±1,0	4,9±0,7	5,1±0,7	5,3±0,7	0,103 0,052 0,018
КСР ЛЖ, мм	5,3±0,8	4,8±0,6	4,5±0,5	4,3±0,4	0,116 0,064 0,022	5,2±0,7	4,6±0,6	4,8±0,6	5,0±0,7	0,328 0,227 0,027
ЗСЛЖ, мм	1,3±0,2	1,2±0,2	1,1±0,2	1,1±0,1	0,074 0,081 0,028	1,29±0,3	1,1±0,3	1,16±0,2	1,2±0,2	0,211 0,079 0,015
МЖП, мм	1,3±0,3	1,2±0,3	1,12±0,2	1,1±0,1	0,128 0,054 0,018	1,26±0,3	1,12±0,3	1,17±0,2	1,2±0,2	0,097 0,034 0,026
ФВ,%	51,1±8,2	54,1±7,5	55,3±7,1	56,4±6,8	0,087 0,027 0,019	51,3±8,0	55,1±7,5	53,6±7,1	52,8±6,5	0,059 0,047 0,014

В таблице 5.1. можно видеть, что такие гемодинамические показатели ЭхоКГ КДР ЛЖ, КСР ЛЖ и ФВ ЛЖ спустя 3 месяца ЧКВ были достоверно положительными среди больных НС+ПЭР, которые получали только традиционную терапию. Но при сравнении данные показатели через 12 месяцев наблюдения заметно возвращались к исходным показателям до лечения: ФВ ЛЖ 52,8±6,5%, увеличение размеров ЗСЛЖ и МЖП - 1,2±0,2, 1,2±0,2, соответственно. В отличие от пациентов, получавших традиционную терапию, у пациентов получавших ТрТ+Флуоксетин положительная и стабильная динамика наблюдалась почти во всех гемодинамических показателях и в отдаленных периодах наблюдения.

Таблица 5.3.

Динамика показателей ЭхоКГ до и после имплантации стента

Показатели ЭхоКГ	Больные с НС без ПЭР (3-я группа), n=74				P value
	До лечения	**Через 3 месяца**	**Через 6 месяцев**	**Через 12 месяцев**	
КДР ЛЖ, мм	5,6±0,9	5,1±0,8	4,9±0,7	4,8±0,6	0,115 0,071 0,032
КСР ЛЖ, мм	5,2±0,7	4,8±0,6	4,6±0,6	4,6±0,5	0,121 0,094 0,039
ЗСЛЖ, мм	1,29±0,3	1,16±0,3	1,13±0,2	1,1±0,2	0,274 0,206 0,371
МЖП, мм	1,24±0,2	1,19±0,2	1,15±0,2	1,1±0,1	0,069 0,225 0,193
ФВ,%	51,9±9,0	53,4±8,7	55,1±8,5	55,6±8,2	0,075 0,037 0,001

При исследовании гемодинамических показателей среди больных НС без признаков психоэмоциональных расстройств можно видеть положительную динамику почти во всех показателях, что показывает о правильности выбранного метода лечения.

Далее были исследованы иммунологические показатели среди больных с НС+ПЭР и больных НС без ПЭР.

Таблица 5.4.

Динамика показателей иммунологических исследований до и после имплантации стента среди больных НС+ПЭР

Показатель	Больные с НС+ПЭР (1-я группа), n=98 ТрТ+Флуоксетин					Больные с НС+ПЭР (2-я группа), n=39 ТрТ				
Показатель	До имплантации стента	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	P-value	До имплантации стента	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	P-value
TNF-α пг/мл	69,6±6,2	67,3±5,7	55,7±5,1	45,2±4,2	0,135 0,061 0,025	68,9±2,3	66,2±6,1	58,4±5,3	52,5±5,1	0,111 0,043 0,012
IL-1β пг/мл	100,7±10,3	94,2±9,5	76,3±7,5	53,1±5,8	0,245 0,181 0,037	101±4,6	93,4±4,1	81,5±3,9	76,3±3,4	0,142 0,033 0,022
IL-4	22,2±2,2	21,1±2,0	22,4±2,	24,3±1,	0,81	22,8±1,2	20,3±1,1	21,4±1,0	23,7±0,	0,48

пг/мл			0	8	3 0,264 0,195				9	2 0,246 0,162
IL-10 пг/мл	12,7±1,1	12,9±1,0	14,4±1,1	15,3±1,1	0,310 0,174 0,084	12,1±0,6	13,2±0,5	13,4±0,4	14,6±0,4	0,137 0,085 0,039

Показатели провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β были достоверно снижены через 12 месяцев как среди больных с НС+ПЭР получавших в комплексе с традиционной терапией Флуоксетин (45,2±4,2;53,1±5,8 соответственно), так и среди больных НС+ПЭР которые получали только традиционную терапию (52,5±5,1;76,3±3,4, соответственно), но нужно отметить, тот факт, что среди больных получавших комплексное лечение показатели провоспалительных интерлейкинов было достоверно ниже, в отличие от пациентов, которые получали только традиционную терапию (P≥0,001).

Таблица 5.5.

Динамика показателей иммунологических исследований до и после имплантации стента среди больных НС без ПЭР (3-я группа)

Показатель, пг/мл	**До имплантации стента**	**Через 3 месяца**	**Через 6 месяцев**	**Через 12 месяцев**	**P-value**
TNF-α	68,9±2,3	56,3±2,1	44,7±2,0	38,7±1,7	0,311 0,218 0,037
IL-1β	101±4,6	84,8±4,1	67,2±3,5	52,5±3,1	0,529 0,019 0,001
IL-4	22,8±1,2	23,4±1,1	23,1±1,0	24,7±0,9	0,324 0,318 0,294
IL-10	12,1±0,6	12,7±0,6	13,5±0,5	13,8±0,4	0,813 0,293 0,127

Так среди больных НС без ПЭР показатели TNF-α и IL-1β (38,7±1,7; 52,5±3,1, соответственно) также достоверно снизились. Но нужно отметить тот факт, что больные ни в одной группе не смогли достичь целевых показателей, в частности пациенты с НС+ПЭР не принимавших противотревожный препарат Флуоксетин.

Сравнительный анализ показателей липидного спектра крови через 3, 6 и 12 месяцев показал, что у больных 2-й группы после лечения показал не существенное снижение липидного профиля и уровня мочевой кислоты. Анализ показателей у больных 1-й и 3-й группы после лечения показал существенное снижение липидного профиля.

Таблица 5.6.

Сравнительный анализ показателей липидного спектра и мочевой кислоты в крови среди больных НС+ПЭР

Больные с НС+ПЭР (1-я группа), n=98 ТрТ+Флуоксетин						Больные с НС+ПЭР (2-я групп ТрТ			
Показатели	До лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	P-value	До лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Ч м
ХС$_{общ}$, ммоль/л	6,7±0,6	5,9±0,5	5,1±0,4	4,2±0,3	0,254 0,139 0,025	6,8±0,6	6,1±0,5	5,4±0,5	4
ХСЛПВП, ммоль/л	0,85±0,04	0,94±0,05	1,2±0,06	1,3±0,6	0,624 0,347 0,043	0,86±0,03	0,93±0,02	1,1±0,01	1
ХСЛПНП, ммоль/л	4,30±0,3	3,6±0,3	3,1±0,3	2,4±0,2	0,627 0,237 0,033	4,33±0,5	3,8±0,4	3,3±0,3	2
ТГ, ммоль/л	2,36±0,2	2,2±0,2	1,87±0,2	1,7±0,1	0,291 0,188 0,048	2,4±0,3	2,3±0,2	2,0±0,2	1
КА, УЕ	6,88±0,8	5,27±0,7	3,25±0,4	2,23±0,3	0,086 0,022 0,001	6,9±0,7	5,5±0,5	3,9±0,4	3
МК	446,3±40,2	422,4±41,3	408,7±39,4	388,5±37,6	0,349 0,282 0,029	458,7±40,2	432,3±39,8	425,6±36,4	4

Анализ показателей у больных 1-й и 3-й группы после лечения показал существенное снижение липидного профиля. В 1-й группе уровень $ХС_{общ}$ снизился до 4,2±0,3, ХСЛПНП – 2,4±0,2, ТГ-1,7±0,1, КА достиг целевого уровня 2,23±0,3 УЕ и уровень МК снизился до 388,5±37,6 мкмоль/л.

В 3-й группе уровень $ХС_{общ}$ снизился до 4,2±0,4, ХСЛПНП – 2,5±0,3, ТГ-1,73±0,1, КА достиг целевого уровня 2,2±0,2 УЕ и уровень МК стал равен 321,5±28,7 мкмоль/л.

Таблица 5.7.

Сравнительный анализ показателей липидного спектра и мочевой кислоты в крови среди больных НС без ПЭР (3-я группа)

Показатели	**До лечения**	**Через 3 месяца**	**Через 6 месяцев**	**Через 12 месяцев**	**P-value**
$ХС_{общ}$, ммоль/л	5,9±0,6	5,3±0,5	4,8±0,5	4,2±0,4	0,321 0,019 0,011
ХСЛПВП, ммоль/л	0,91±0,09	0,98±0,09	1,2±0,1	1,4±0,1	0,067 0,019 0,001
ХСЛПНП, ммоль/л	3,93±0,4	3,4±0,4	2,9±0,3	2,5±0,3	0,359 0,217 0,177
ТГ, ммоль/л	2,1±0,2	1,9±0,2	1,8±0,2	1,73±0,1	0,108

					0,098 0,015
КА, УЕ	5,48±0,6	4,4±0,5	3,0±0,3	2,2±0,2	0,637 0,037 0,001
МК	348,1±31,2	332,1±30,6	326,3±30,8	321,5±28,7	0,218 0,192 0,084

Исследование показателей психоэмоционального состояния среди больных второй группы через 3, 6 и 12 месяцев показал не существенного изменения и даже повышение показателей тревожности и депрессии по двум шкалам HADS, так и по шкале Спилбергера-Ханина через 3 месяца имплантации стента, что говорит об ухудшение психоэмоционального состояния больных и может сказываться на общее состояние больного.

Таблица 5.8.

Сравнительный анализ показателей психоэмоционального состояния до и после лечения

Показатели	**Больные с НС+ПЭР (1-я группа), n=98 ТрТ+Флуоксетин**					**Больные с НС+ПЭР (2-я группа), n=39 ТрТ**				
	До лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	P-value	До лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	P-value
HADS-D	11,8±1,1	10,4±1,0	8,8±0,9	7,6±0,8	0,211 0,069 0,025	11,1±1,1	12,3±1,2	11,6±1,2	10,8±1,0	0,352 0,210 0,069
HADS-A	10,6±1,0	10,1±1,0	8,9±0,8	7,4±0,7	0,136 0,095 0,016	10,48±1,0	11,6±1,1	10,7±1,0	10,1±1,0	0,265 0,129 0,018
СТ	53,4±5,2	50,2±5,1	44,7±4,2	40,1±4,0	0,384 0,026 0,018	53,1±5,1	55,4±5,2	54,7±5,3	53,4±5,2	0,628 0,423 0,325

ЛТ	53,1±5,1	50,7±5,0	46,8±4,5	41,7±4,3	0,261 0,037 0,004	52,5±5,1	54,8±5,2	53,4±5,1	53,8±5,2	0,684 0,295 0,158

Пациенты первой группы, которые получали препарат Флуоксетин в комплексе с традиционной терапией имели положительную динамику и к 12 месяцу наблюдения показатели тревожности и депрессии снизились до субклинически выраженности симптомов: HADS-D был равен 7,6±0,8, HADS-A 7,4±0,7, СТ 40,1±4,0 и ЛТ была равна 41,7±4,3 баллу, нами полученные результаты доказывают правильность выбранной нами методики лечения.

5.3. СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ G-308A TNF-α, 511 T/C IL-1β И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ 589 T/C IL-4, 819 C/T IL-10 ЦИТОГЕНОВ В ЛЕЧЕНИИ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ

В данной подглаве диссертационной работы мы рассмотрели эффективность терапии ИБС ассоциированной с психоэмоциональными нарушениями в зависимости от наличия того или иного полиморфизма провоспалительных и противовоспалительных цитогенов.

Все пациенты получали традиционную терапию, которая включала в себя нитраты, β-адреноблокаторы, блокаторы Ca^{+2} каналов, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов AII, антиагреганты, статины, диуретики.

Дозы препаратов титровались в зависимости от степени тяжести и группы риска больных.

Таблица 5.1.

Назначение препаратов при НС+ПЭР в зависимости от общего состояния больных, мг/сут

Гены	Генотип	Нитраты, мг	β-адреноблокаторов, мг	Блокаторы Ca^{+2} каналов, мг	Ингибиторы АПФ, мг	Антагонисты рецепторов AII, мг	Антиагреганты, мг	Статины, мг	Диуретики, мг	СИОЗС (Флуоксетин), мг	P-Value
C511T (rs16944) гена IL-1β	C/C	19,8±4.2	5,7±1.5	5,4±1.6	5,4±1.2	80,3±8.6	187,4±12.9	13,8±2.1	33,4±3.8	33,2±4.5	0.084
	C/T	20,2±4.5	6,3±1.7	5,8±1.5	6,8±1.8	85,7±8.2	193,1±14.1	14,6±3.2	37,8±4.1	35,1±2.9	0.215
	T/T	28,3±3.5	8,4±1.8	5,4±0.9	8,3±1.4	91,5±8.1	200,3±18.2	18,8±2.8	43,2±3.8	47,9±4.2	0.044
G-308A (rs1800629) гена TNF-α	G/G	19,2±3.5	4,3±1.1	5,3±1.6	5,3±1.4	76,4±8.4	188,2±20.3	15,4±4.8	35,3±3.9	37,1±5.9	0.349
	G/A	19,7±4.8	5,2±1.6	5,5±1.7	6,5±2.1	87,7±8.8	196,2±21.3	16,3±4.9	36,7±4.5	35,8±5.8	0.412
	A/A	24,3±3.5	9,2±1.8	5,5±1.3	8,4±1.7	91,3±7.8	200,8±18.8	18,3±3.8	45,7±4.7	48,2±6.6	0.013
589 C/T (rs 2243250) гена IL-4	C/C	26,7±3.4	8,8±1.7	5,4±1.2	8,2±1.5	92,3±7.1	204,9±19.2	14,3±2.7	43,5±4.4	34,1±5.1	0.019
	C/T	22,1±2.4	6,7±1.5	5,3±1.1	6,4±1.6	85,6±6.2	198,2±16.8	16,8±2.6	36,4±4.1	36,8±4.9	0.367
	T/T	18,4±1.8	4,3±1.7	5,3±1.5	4,3±1.2	80,1±5.9	184,3±14.7	16,4±2.1	46,4±4.7	42,2±4.3	0.295
819 C/T (rs1800871) гена IL-10	C/C	21,3±1.7	5,8±1.4	5,1±1.5	4,7±1.1	82,3±5.8	197,4±15.1	17,3±2.3	36,4±3.9	35,2±3.6	0.472
	C/T	22,4±1.9	7,3±1.8	5,2±1.6	6,2±1.5	88,4±7.6	198,6±14.8	16,7±2.2	41,5±3.7	36,3±3.5	0.523
	T/T	25,2±1.4	7,8±1.3	5,5±1.5	8,5±1.4	93,3±6.4	203,8±18.8	18,7±2.7	43,6±3.7	42,7±3.8	0.001

На таблице 5.1. можно увидеть, что носителям гомозиготного генотипа T/T гена IL-1β были назначены большие дозы нитратов (28,3±3.5 мг), β-адреноблокаторов (8,4±1.8 мг), а также Флуоксетина (47,9±4.2мг), в отличие от носителей гомозиготного генатипа C/C и гетерозиготного

генотипа C/T. Такая же картина наблюдалась у носителей гомозиготного генотипа A/A гена TNF-α, гомозиготного генотипа C/C гена IL-4 и гомозиготного генотипа T/T гена IL-10.

Нами изучены подробные показатели (показатели психоэмоционального состояния, приступов стенокардии в течение года, показатели ЭхоКГ, МК, ЛПНП, $ХС_{общ}$, ТГ, концентрация цитокинов в динамике лечения), которые были проанализированы для оценки влияния полиморфизма нами изученных генов на успешность терапии у пациентов с ИБС.

Для выявления возможного влияния нами изученных генов на размеры миокарда в динамике лечения, пациентам ИБС ассоциированной с ПЭР была проведена ЭхоКГ с последующей оценкой результатов следующих параметров: КДР ЛЖ, ЗСЛЖ, МЖП, ФВ. Результаты представлены на таблице 5.1. - 5.2.

Таблица 5.1.

Динамика показателей ЭхоКГ до и после лечения в зависимости от аллельного варианта G-308A (rs1800629) гена TNF-α

Показатели ЭхоКГ	**G-308A (rs1800629) гена TNF-α**					
	Аллели					
	GG, n=27		GA, n=36		AA, n=35	
	До	После	До	После	До	После
КДР ЛЖ, мм	55,4±13,0	53,2±12,0	56,3±13,0	55,2±8,0	57,1±15,0	54,2±9
ЗСЛЖ, мм	11,9±3,0	11,2±2,7	12,1±2,5	11,4±2,4	12,2±2,6	11,4±2
МЖП, мм	11,7±3,2	11,4±3,0	12,6±3,6	11,7±2,5	12,7±3,4	11,5±2
ФВ,%	49,3±7,0	52,2±7,0	48,1±6,0	51,3±6,0	46,4±5,8	51,5±5

Показатели ЭхоКГ для носителей мутантного гомозиготного генотипа A/A G-308A (rs1800629) гена TNF-α составили: КДР ЛЖ – 54,2±9,0 мм, ЗСЛЖ - 11,4±2,2 мм, МЖП - 11,5±2,9 мм, ФВ –

51,5±5,4%. Положительная динамика прослеживалась в отношении показателей ФВ ЛЖ, относительной толщины стенок ЛЖ, рассчитываемая с помощью значений ЗСЛЖ и МЖП у пациентов с носительством A/A гомозиготного варианта G-308A (rs1800629) гена TNF-α. Носители гомозиготного генотипа G/G, в отличие от мутантного генотипа A/A данного гена имели положительную динамику не только в показателях ФВ ЛЖ но и в показателях КДР ЛЖ, который снизился до 53,2±12,0 мм (P= 0,001).

Таблица 5.2.
Динамика показателей ЭхоКГ до и после лечения в зависимости от аллельного варианта 511 T/C (rs16944) гена IL-1β

Показатели ЭхоКГ	**511T/C (rs16944) гена IL-1β**						**P value**
	Аллели						
	CC, n=28		CT, n=23		TT, n=47		
	До	После	До	После	До	После	
КДР ЛЖ, мм	57,2±4,8	55,4±4,8	57,8±5,1	55,1±4,0	58,1±4,8	54,4±4,4	0,001 0,024 0,351
ЗСЛЖ, мм	11,8±0,9	11,4±0,7	12,3±0,9	11,1±0,7	12,4±0,7	11,8±1,5	0,038 0,065 0,195
МЖП, мм	11,7±0,7	11,2±0,6	12,8±0,7	11,5±0,6	12,7±0,9	11,9±1,3	0,033 0,037 0,077

ФВ, %	48,4±3,9	52,5±4,3	48,1±4,1	50,3±4,7	47,8±4,2	50,3±4,2	0,006 0,001 0,037

В зависимости от полиморфных вариантов 511 T/C (rs16944) гена IL-1β средние показатели ЭхоКГ для группы с патогенным генотипом T/T составили: КДР ЛЖ - 54,4±4,4, ЗСЛЖ – 11,8±1,5, МЖП – 11,9±1,3, ФВ – 50,3±4,2. Положительная динамика прослеживалась в отношении показателей КДР ЛЖ и относительной толщины стенок ЛЖ у пациентов с носительством T/T гомозиготного варианта 511 T/C (rs16944) гена IL-1β.

Таблица 5.3.

Динамика показателей ЭхоКГ до и после лечения в зависимости от полиморфного варианта C/T -589 (rs 2243250) гена IL-4

Показатели ЭхоКГ	**IL-4 C/T -589 (rs 2243250)**						**P value**
	Генотипы						
	CC, n=44		CT, n=30		TT, n=24		
	До	После	До	После	До	После	
КДР ЛЖ, мм	56,1±9	54,8±8	56,8±8	55,5±7	57,8±7	54,2±7	0,022 0,019 0,039
ЗСЛЖ, мм	11,7±3	11,2±2	12,1±3	11,7±3	12,8±4	11,2±3	0,001 0,852 0,318
МЖП, мм	11,9±3	11,1±2	12,7±3	11,5±3	12,9±4	11,8±4	0,015 0,037

							0,043
ФВ, %	47,8±7	51,8±6	48,3±7	53,3±7	47,4±6	55,1±7	0,027 0,050 0,033

В отношение мутантного гомозиготного генотипа С/С полиморфизма С589Т (rs2243250) гена IL-4 положительная динамика была отмечена в показателях КДР ЛЖ, ФВ ЛЖ и незначительное уменьшение относительной толщины ЗСЛЖ и МЖП ЛЖ: так КДР ЛЖ после 12 месячной терапии у больных с гомозиготным генотипом С/С был равен 54,8±8 мм, ФВЛЖ 51,8±6, ЗСЛЖ 11,2±2 мм и МЖП ЛЖ был равен 11,1±2 мм. Несмотря на то, что носители гомозиготного генотипа Т/Т до лечения имели ФВЛЖ 47,4±6 мм, то через 12 месяцев показатели ФВЛЖ достоверно восстановилось до 55,1±7% (P=0,033), что подтверждает правильность назначенного нами метода лечения.

Таблица 5.4.

Динамика показателей ЭхоКГ до и после лечения в зависимости от полиморфных вариантов С819Т (rs1800871) гена IL-10

Показатели ЭхоКГ	**С819Т (rs1800871) гена IL-10**						**P value**
	Генотипы						
	СС, n=50		СТ, n=28		ТТ, n=20		
	До	После	До	После	До	После	
КДР ЛЖ, мм	57,8±5,2	55,9±4,8	57,1±4,3	55,1±3,2	58,6±3,7	56,4±2,0	0,025 0,346 0,017
ЗСЛЖ, мм	11,8±0,8	11,1±0,8	12,2±0,9	11,4±0,7	12,4±0,7	11,2±0,4	0,238 0,033

							0,624
МЖП, мм	11,7±0,9	11,4±0,7	12,7±0,8	11,8±0,3	12,8±0,6	11,9±0,5	0,319 0,022 0,046
ФВ, %	51,4±4,1	52,5±2,1	50,1±3,0	53,3±2,3	48,1±3,7	50,2±3,5	0,001 0,001 0,028

В отношение гомозиготного генотипа C/C полиморфизма C819T (rs1800871) гена IL-10 отмечалось достоверное снижение показателей КДР ЛЖ (p=0,025), ФВ ЛЖ значимо повысилась (p=0,001). Носители мутантного гомозиготного генотипа T/T в полиморфизме C819T (rs1800871) гена IL-10 имели достоверное снижение показателей КДР ЛЖ (p=0,017), МЖП ЛЖ (p=0,046) и достоверное повышение ФВ ЛЖ (p=0,028).

Результаты нашего исследования показали, что назначение розувастатина в комплексной терапии способствовало снижению уровня МК, путем влияния на цитокиновый дисбаланс. При исследовании уровня МК в крови после лечения уровня контроля достигли носители гомозиготного генотипа G/G и гетерозиготного генотипа G/A в полиморфизме G-308A (rs1800629) гена TNF-α, но несмотря на проводимую терапию носители гомозиготного генотипа A/A не смогли достичь целевого уровня МК.

Таблица 5.5.

Разница уровня МК до и после лечения в зависимости от полиморфизма G-308A (rs1800629) гена TNF-α

Ген	Генотип	Уровень	Уровень МК	P-value

G-308A TNF-α	G/G,	387,2±13,4	294,8±10,3	0,03
	G/A,	484,6±22,5	346,5±17,1	0,006
	A/A,	542,7±26,1	409,4±206	0,642

Лица, имеющие гетерозиготный вариант C/T полиморфизма 511 T/C (rs16944) гена IL-1β до лечения, имели среднее значение МК 437,0±34,7, после 12-месячной терапии снизилось до 317,3±21,3 (p=0,074). У пациентов с гомозиготным вариантом T/T уровень достоверности составило (p=0,035) и снизилось до 307,4±17,9 мкмоль/л, тогда как пациенты с гомозиготным генотипом C/C полиморфизма 511 T/C (rs16944) гена IL-1β имели 301,2±15,3 мкмоль/л (p=0,025) (таб.5.6.).

Таблица 5.6.

Разница уровня МК до и после лечения в зависимости от полиморфизма 511 T/C (rs16944) гена IL-1β

Ген	Генотип	Уровень МК до лечения	Уровень МК после лечения		P-value
T511C IL-1β	C/C, n=28	330,5±18,4	301,2±15,3	29,3	0,025
	C/T, n=23	437,0±34,7	317,3±21,3	119,3	0,074
	T/T, n=47	434,1±28,5	307,4±17,9	126,7	0,035

Носители гомозиготного генотипа C/C полиморфизма 589 C/T гена IL-4 до проводимой терапии имели уровень МК в среднем 525,4±31,0 мкмоль/л, но после проводимой терапии уровень МК у данных больных снизился до 404,4±21,3 мкмоль/л. Носители гетерозиготного генотипа C/T и гомозиготного генотипа T/T гена IL-4 в отличие от гомозиготного генотипа C/C достигли целевого уровня, 320,2±14,3 и 301,6±12,5 мкмоль/л, соответственно.

Таблица 5.7.

Разница уровня МК до и после лечения в зависимости от полиморфизма C/T 589 гена IL-4

Ген	Генотип	Уровень	Уровень МК	P-value
IL-4 C589T	C/C,	525,4±31,1	404,4±21,3	0,025
	C/T,	448,8±21,7	320,2±14,3	0,038
	T/T,	425,3±20,2	301,6±12,5	0,172

В ходе лечения у лиц, имеющих мутантный гомозиготный генотип T/T полиморфизма 819 C/T (rs1800871) гена IL-10, до приема препаратов среднее значение МК составило 596,0±27,3 мкмоль/л, а после их назначения снизилось до 367,8±23,7 мкмоль/л (p=0,071).

Таблица 5.8.

Разница уровня МК до и после их назначения в зависимости от полиморфизма 819 C/T (rs1800871) гена IL-10

Ген	Генотип	Уровень	Уровень МК	P-value
C819T IL-10	C/C,	316,2±21,	294,7±19,7	0,024
	C/T,	452,3±20,	311,3±21,3	0,033
	T/T,	596,0±27,	367,8±23,7	0,071

Снижения уровня мочевой кислоты в крови можно объяснить противовоспалительным эффектом розувастатина, кроме того, крупнейшие исследования как JUPITER и ANDROMEDA доказали это в своих исследованиях, что соответствует результатам нашего исследования.

Таблица 5.9.

Разница уровня показателей липидного профиля до и после лечения в зависимости от полиморфизма G-308A (rs1800629) гена TNF-α

Показатель	GG, n=27		GA, n=36		AA, n= 35	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
$ХС_{общ}$, ммоль/л	6,2±1,2	5,9±1,1	6,7±1,4	5,5±1,2	6,9±1,4	5,6±0,3
ХСЛПВП, ммоль/л	0,87±0,02	1,02±0,1	0,87±0,17	0,96±0,1	0,84±0,12	1,0±0,1

ХСЛПНП, ммоль/л	4,4±0,4	4,0±0,3	4,1±0,7	3,9±0,4	4,8±0,5	3,9±0,3
ТГ, ммоль/л	2,4±0,3	2,2±0,2	2,8±0,3	2,4±0,3	3,1±0,3	2,5±0,2
КА, УЕ	6,1±0,8	4,8±0,4	6,7±0,6	4,7±0,4	7,2±0,8	4,6±0,4

Таблица 5.10.

Разница уровня показателей липидного профиля до и после лечения в зависимости от полиморфизма T511C (rs16944) гена IL-1β

Показатель	CC, n=28		CT, n=23		TT, n=47		P value
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
$ХС_{общ}$, ммоль/л	6,5±0,23	5,2±0,24	7,3±0,5	5,6±0,6	7,7±0,8	5,8±0,6	0,035 0,029 0,285
ХСЛПВП, ммоль/л	0,9±0,03	1,24±0,03	0,9±0,03	1,2±0,2	0,8±0,05	1,4±0,04	0,019 0,027 0,095
ХСЛПНП, ммоль/л	3,8±0,14	3,2±0,15	4,3±1,3	3,2±0,4	4,0±0,2	3,2±0,1	0,037 0,022 0,324
ТГ, ммоль/л	2,2±0,09	2,1±0,10	2,8±1,3	2,5±0,8	3,2±0,2	2,6±0,1	0,081 0,015 0,038

КА, УЕ	6,2±0,16	3,2±0,24	7,1±0,6	3,7±0,4	8,6±0,6	3,1±0,1	0,031 0,014 0,036

И так на таблице 5.9-5.10. демонстрировано достоверное снижение уровня ХС ЛПНП среди гомозиготного генотипа G/G (p=0,073) и гетерозиготного генотипа G/A (p=0,039) G-308A (rs1800629) гена TNF-α и носителей гетерозиготного генотипа C/T и гомозиготного генотипа T/T полиморфизма 511 T/C (rs16944) гена IL-1β на 1,1±0,9 и 1,2±0,1 ммоль/л соответственно. Уровень $ХС_{общ}$ был достоверно снижен у носителей гомозиготного генотипа T/T (p=0,029) и гетерозиготного генотипа C/T (p=0,035) полиморфизма 511 T/C (rs16944) гена IL-1β.

Таблица 5.11.

Разница уровня показателей липидного профиля до и после лечения в зависимости от 589 C/T полиморфизма гена IL-4

Показатель	CC, n=44		CT, n=30		TT, n=24		va
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
$ХС_{общ}$, ммоль/л	6,5±0,6	5,2±0,4	6,9±0,6	5,8±0,4	6,4±0,4	6,3±0,3	0, 0, 0,
ХСЛПВП, ммоль/л	0,9±0,1	1,0±0,08	0,86±0,03	1,0±0,07	0,9±0,03	0,9±0,03	0, 0, 0,
ХСЛПНП, ммоль/л	4,6±0,4	3,8±0,7	4,1±0,5	3,9±0,1	4,6±0,3	4,2±0,3	0, 0, 0,
ТГ, ммоль/л	2,3±0,4	2,1±0,1	2,7±0,1	2,3±0,1	3,3±0,2	2,7±0,1	0, 0, 0,
КА, УЕ	6,2±0,7	4,2±0,3	7,0±0,6	4,8±0,3	6,1±0,5	6,0±0,5	0, 0, 0,

В таблице 5.12. можно видеть достоверное снижение уровня

$ХС_{общ}$ среди носителей гомозиготного генотипа C/C, гетерозиготного генотипа C/T, а также гомозиготного генотипа T/T полиморфизма 819 C/T (rs1800871) гена IL-10 на 5,22±0,4, 5,7±0,6, 5,4±0,4 ммоль/л соответственно. А также можно видеть не достоверное снижение показателей ЛПНП, на 2,7±0,3, 2,6±0,1, 3,1±0,2, соответственно.

Таблица 5.12.

Разница уровня показателей липидного профиля до и после лечения в зависимости от полиморфизма 819 C/T (rs1800871) гена IL-10

Показатель	CC, n=50		CT, n=28		TT, n=20	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
$ХС_{общ}$, ммоль/л	6,7±0,6	5,22±0,4	7,4±0,8	5,7±0,6	7,2±0,8	5,4±0,4
ХСЛПВП, ммоль/л	0,89±0,03	1,3±0,06	0,86±0,07	1,21±0,1	0,95±0,03	1,27±0,1
ХСЛПНП, ммоль/л	3,65±0,2	2,7±0,3	3,5±0,4	2,6±0,1	3,9±0,2	3,1±0,2
ТГ, ммоль/л	2,2±0,09	2,1±0,1	2,8±0,2	2,5±0,1	3,2±0,2	2,6±0,3
КА, УЕ	6,7±0,5	3,0±0,2	7,6±0,9	3,7±0,2	6,6±0,5	3,2±0,2

Приведенные данные демонстрируют, что носители гомозиготного генотипа T/T гена IL-10, а также гомозиготный вариант генотипа C/C гена IL-4 в обеих генах тяжело поддавались коррекции, в связи с чем рекомендуется длительное и бдительное наблюдения.

При исследовании показателей про- и

противовоспалительных цитокинов больным с нестабильной стенокардией, было выявлено достоверно высокие показатели провоспалительных цитокинов и разнонаправленные показатели противовоспалительных цитокинов.

Таблица 5.13

Уровень показателей цитокинового статуса до и после лечения в зависимости от полиморфизма G-308A (rs1800629) гена TNF-α

Показатели цитокинового статуса	**G-308A гена TNF-α**						**P-value**
	G/G, n=27		G/A, n=36		A/A, n=35		
	До	После	До	После	До	После	
TNF-α, пг/мл	63,4±3,1	33,7±3,7	65,8±2,8	33,4±2,9	69,6±5,8	33,2±2,8	0,031 0,018 0,057
IL-1β, пг/мл	99,1±6,2	43,9±4,0	95,2±5,3	42,9±3,8	106,5±8,2	42,7±3,7	0,001 0,021 0,003
IL-4, пг/мл	24,3±2,2	22,8±2,1	23,2±2,1	21,5±2,5	24,9±1,7	21,8±0,8	0,174 0,927 0,753
IL-10, пг/мл	12,7±0,9	15,7±1,3	12,3±1,1	15,3±0,9	12,1±0,7	15,1±0,8	0,371 0,810 0,391

P1, P2, P3 – достоверность различий между разницей цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-10) G/G и G/A, G/G и A/A, G/A и A/A соответственно.

У пациентов с гетерозиготным генотипом G/A и гомозиготным генотипом A/A в полиморфизме G-308A гена TNF-α до лечения в отличие от пациентов, имевших гомозиготный вариант G/G в полиморфизме G-308A TNF-α имели статистически высокие показатели провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β, после проведенной комплексной терапии данные показатели достоверно снизились, но не достигли целевых значений (таб.5.13.).

Таблица 5.14.

Уровень показателей цитокинового статуса до и после лечения в зависимости от полиморфизма 511 T/C (rs16944) гена IL-1β

Показатели цитокинового статуса	**T/C 511 гена IL-1β**						**P-value**
	CC, n=28		CT, n=23		TT, n=47		
	До	После	До	После	До	После	
TNF-α, пг/мл	62,9±4,5	35,2±3,6	77,5±6,2	33,0±2,1	74,5±6,3	31,8±2,4	0,022 0,001 0,327
IL-1 β, пг/мл	78,8±6,2	45,2±4,0	98,9±8,2	42,3±3,6	100,5±8,9	37,6±2,8	0,017 0,001 0,828
IL-4, пг/мл	19,74±1,2	22,4±2,7	18,2±1,6	22,4±1,8	18,1±1,6	22,4±2,1	0,043 0,029 0,685
IL-10, пг/мл	13,6±1,1	15,75±1,2	12,7±1,3	15,6±1,9	12,04±1,1	15,9±1,7	0,015 0,004 0,845

P1, P2, P3 – достоверность различий между разницей цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-10) C/C и C/T, C/C и T/T, C/T и T/T соответственно.

Все пациенты с нестабильной стенокардией имели достоверно высокие показатели провоспалительных цитокинов, пациенты с гетерозиготным генотипом C/T и гомозиготным генотипом T/T до лечения в отличие от пациентов, имевших гомозиготный вариант C/C (T511C) rs16944 гена IL-1β имели статистически высокие показатели провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β, после проведенной комплексной терапии данные показатели достоверно снизились.

Таблица 5.15

Уровень показателей цитокинового статуса до и после лечения в зависимости от полиморфизма 589 C/T гена IL-4

Показатели	**C/T 589 гена IL-4**	**P-value**
	Генотип	

цитокинового статуса	C/C, n=44		C/T, n=30		T/T, n=24		
	До	После	До	После	До	После	
TNF-α пг/мл	70,1±6,7	33,4±2,8	63,5±5,7	33,1±2,7	63,3±5,4	33,9±2,6	0,02 0,041 0,037
IL-1β пг/мл	107,6±8,7	43,0±3,7	92,7±8,1	42,0±3,8	95,9±6,9	44,5±3,7	0,001 0,039 0,043
IL-4 пг/мл	24,9±2,1	21,9±1,8	22,6±1,9	21,8±1,8	24,5±2,1	22,3±1,7	0,382 0,613 0,738
IL-10 пг/мл	12,3±1,6	15,6±1,3	11,8±0,8	15,4±0,9	13,0±0,9	14,7±0,9	0,069 0,831 0,382

P1, P2, P3 – достоверность различий между разницей цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-10) C/C и C/T, C/C и T/T, C/T и T/T соответственно.

Достоверно высокие показатели провоспалительных цитокинов имели носители гомозиготного генотипа C/C в полиморфизме C/T 589 гена IL-4: TNF-α до лечения был равен 70,1±6,7 пг/мл, IL-1β -107,6±8,7 пг/мл, через 12 месяцев показатели провоспалительных цитокинов снизился до 33,4±2,8 пг/мл и 43,0±3,7 пг/мл соответственно.

Таблица 5.16

Уровень показателей цитокинового статуса до и после лечения в зависимости от 819 C/T (rs1800871) полиморфизма гена IL-10

Показа	**C/T 819 гена IL-10**	**P-**

тели цитокинового статуса	Генотип						**value**
	CC, n=50		CT, n=28		TT, n=20		
	До	После	До	После	До	После	
TNF-α пг/мл	65,0±5,8	34,6±2,4	77,7±6,2	34,1±2,8	83,2±7,6	35,6±2,9	0,028 0,038 0,019
IL-1β пг/мл	81,7±7,2	42,9±3,5	103,9±8,6	45,0±4,6	112,4±1,1	45,5±3,8	0,01 0,001 0,017
IL-4 пг/мл	19,7±1,3	22,6±1,8	19,2±1,8	22,1±1,9	14,1±1,2	22,0±2,0	0,842 0,621 0,082
IL-10 пг/мл	13,3±0,8	15,5±1,1	12,7±1,1	15,7±1,4	10,6±0,9	17,0±1,5	0,310 0,083 0,719

P1, P2, P3 – достоверность различий между разницей цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-10) C/C и C/T, C/C и T/T, C/T и T/T соответственно.

При исследовании показателей провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β среди больных различных генотипов гена IL-10 также можно заметить, что пациенты с гомозиготным генотипом T/T гена IL-10 имели значительную разницу показателей после проводимой 12-и месячной терапии, разница составила 47,6±4,7 и 66,9±7,2 пг/мл соответственно (таб.5.16).

5.4. ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСИЕ АСПЕКТЫ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

По данным ВОЗ на сегодняшний день пациенты, страдающие с психоэмоциональным расстройством, составляют более 70%. Всем известно, что уже к 2023 году роль психоэмоциональных нарушений в развитии и прогрессирование коронарной болезни сердца занимает ведущее место. Уже к 2030 году ожидается, что это состояние станет основной причиной

инвалидности во всем мире. В связи с этим мы поставили перед собой задачу, изучить фармакогенетические особенности персонифицированного лечения больных ИБС, имевших психоэмоциональные расстройства.

В качестве антидепрессанта был включен препарат из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина Флуоксетин. Данный препарат обладает тимоаналептическим, а также стимулирующим действием.

Селективно блокирует обратный нейрональный захват серотонина (5НТ) в синапсах нейронов центральной нервной системы. Ингибирование обратного захвата серотонина приводит к увеличению концентрации этого нейромедиатора в синаптической щели, усиливает и продлевает его действие на постсинаптические рецепторные участки. Усиливая серотонинергическую передачу, Флуоксетин подавляет метаболизм нейромедиатора по механизму отрицательной мембранной связи. При длительном применении Флуоксетин подавляет активность 5-НТ1-рецепторов. Слабо влияет на обратный захват норадреналина и дофамина. Не оказывает прямого действия на серотониновые, м-холинергические, Н1-гистаминовые и альфа-адренергические рецепторы. В отличие от большинства антидепрессантов, не вызывает снижения активности постсинаптических бета-адренергических рецепторов. Не вызывает ортостатической гипотензии, седативного действия, некардиотоксичен. Стойкий клинический эффект наступает после 1-2 недель лечения. Препарат был назначен в течение 4-5 недель. Эффективность препарата оценивался через один месяц и заключительную оценку проводили через 12 месяцев.

Для оценки влияния на успешность терапии у пациентов НС ассоциированной с ПЭР, мы оценили разницу: между показателями шкал HADS- A/D и Спилбергера – Ханина до начала лечения и после 12 месячного наблюдения.

Таблица 5.1.

Значения показателей шкалы HADS в зависимости от G-308A (rs1800629) гена TNF-α до и после назначения Флуоксетина у больных ИБС

Ген	Генотип	HADS-A		P-value
G-308A TNF-α		До	После	
	G/G,	8,4±1,2	6,5±0,9	0,037
	G/A,	11,3±1,1	7,1±0,8	0,042
	A/A,	10,2±1,2	7,9±0,7	0,813
Ген	Генотип	HADS-D		P-value
G-308A TNF-α		До лечения	После	
	G/G,	9,37±1,3	6,1±0,6	0,001
	G/A, n=36	12,5±1,5	7,0±0,8	0,034
	A/A, n=35	10,5±1,3	7,9±0,5	0,316

Таблица 5.2.

Значения показателей шкалы Спилбергера –Ханина в зависимости от полиморфизма G-308A (rs1800629) гена TNF-α до и после назначения Флуоксетина у больных ИБС

Ген	Генотип	СТ		P-value
G-308A TNF-α		До	После	
	G/G,	51,4±4,1	36,3±3,2	0,001
	G/A,	52,9±3,8	38,5±3,0	0,039
	A/A, n=35	53,4±3,2	49,6±3,1	0,072
Ген	Генотип	ЛТ		P-value
G-308A TNF-α		До	После	
	G/G,	51,0±4,4	36,9±3,7	0,001
	G/A, n=36	52,3±4,1	37,7±3,3	0,219
	A/A, n=35	53,1±4,7	48,9±3,1	0,411

Показатели тревожности и депрессии после проводимой терапии среди всех трех генотипов G-308A гена TNF-α благополучно достигли целевых значений, в частности носители гомозиготного генотипа G/G лучше поддавались коррекции (p=0,001). Так, например показатели HADS-A до лечения был равен 8,4±1,2 баллам после лечения снизился до 6,5±0,9 балла (P=0,037). Показатели HADS-D был равен 9,37±1,3 баллам и снизился до 6,1±0,6 балла (P=0,001). Показатели тревожности по шкале Спилбергеру-Ханина достоверно было снижено также у данной категории больных (P=0,001).

Показатели тревожности по шкале HADS-A после проведения 12-и месячной терапии у пациентов с генотипом C/T и T/T гена IL-1β снизились до 7,6±0,3 и 8,4±0,6 балла соответственно, но не достигли целевых значений, в отличии от носителей генотипа C/C гена IL-1β. Показатели депрессивности HADS-D у этих же пациентов снизились до 6,9±0,5 и 7,7±0,9 балла (таб.5.3).

Таблица 5.3.

Разница баллов по шкале HADS до назначения Флуоксетина и после их назначения в зависимости от 511 T/C (rs16944) полиморфизма гена IL-1β

Ген	Генотип	HADS-A		P-value
T/C 511 IL-1β		До лечения	После лечения	
	C/C, n=28	4,4±0,3	4,2±0,2	0,001
	C/T, n=23	11,5±0,7	7,6±0,3	0,047
	T/T, n=47	13,3±0,9	8,4±0,6	0,672
Ген	Генотип	HADS-D		P-value
T/C 511 IL-1β		До лечения	После лечения	
	C/C, n=28	4,2±0,4	4,1±0,3	0,028

	C/T, n=23	11,6±0,7	6,9±0,5	0,005
	T/T, n=47	13,3±1,5	7,7±0,9	0,014

Таблица 5.4.

Разница баллов по шкале Спилбергера –Ханина до назначения Флуоксетина и после его назначения в зависимости от полиморфизма 511 T/C (rs16944) гена IL-1β

Ген	Генотип	СТ		P-value
T/C 511 IL-1β		До	После	
	C/C, n=28	32,8±3,8	32,7±3,0	0,219
	C/T, n=23	54,6±4,5	44,5±2,1	0,038
	T/T, n=47	54,8±5,8	44,7±4,0	0,084
Ген	Генотип	ЛТ		P-value
T/C 511 IL-1β		До	После	
	C/C, n=28	29,6±2,0	29,1±1,8	0,394
	C/T, n=23	51,7±3,2	41,4±2,8	0,019
	T/T, n=47	53,4±4,8	43,6±3,2	0,046

При изучении показателей личностной (ЛТ) и ситуативной тревожности (СТ) по шкале Спилбергера - Ханина после проводимой терапии пациенты с генотипом C/T в отличие от пациентов с генотипом T/T достигли целевых значений, 41,4±2,8; 44,5±2,1, соответственно (P=0,038; P=0,019). Что еще раз подтверждает на тяжелое течение тревожно-депрессивного синдрома среди пациентов с гомозиготным вариантом T/T в полиморфизме 511 (rs16944) гена IL-1 T/C (таб.5.4).

При изучении эффективность терапии Флуоксетином больных ИБС ассоциированной с психоэмоциональными нарушениями в зависимости от различных аллельных вариантов противовоспалительных цитогенов IL-4 в полиморфизме C/T -589 (rs2243250) и IL-10 в полиморфизме C/T 819 (rs1800871) нами был проведен повторный опрос больных по шкалам HADS- A/D и Спилбергера – Ханина после 12 месячного лечения.

Таблица 5.5.

Значения показателей шкалы HADS в зависимости от полиморфизма C/T 589 (rs2243250) гена IL-4 до и после назначения Флуоксетина у больных ИБС

Ген	Генотип	HADS-A		P-value
C/T 589 IL-4		До	После лечения	
	C/C,	10,1±0,7	8,2±0,5	0,009
	C/T,	11,1±0,9	7,1±0,4	0,013
	T/T, n=24	8,9±0,7	5,8±0,4	0,197
Ген	Генотип	HADS-D		P-value
C/T 589 IL-4		До	После лечения	
	C/C, n=44	11,0±1,4	8,2±0,8	0,001
	C/T, n=30	12,0±0,8	6,9±0,4	<0,001
	T/T, n=24	9,3±0,6	5,6±0,5	0,072

По данным таблицы 5.4 можно видеть, что носители лишь гомозиготного генотипа T/T в полиморфизме C/T -589 гена IL-4 благополучно достигли целевой уровень показателей как тревожности (HADS-A), так и депрессии (HADS-D), хотя показатели тревоги и депрессии среди носителей гомозиготного генотипа C/C и гетерозиготного генотипа C/T были достоверно снижены.

И так при исследовании C/T -589 гена IL-4 до лечения носители гомозиготного генотипа C/C и гетерозиготного генотипа C/T имели клинически выраженную тревогу/депрессию, которые после 12-и месячной терапии достигли субклиническую тревогу/депрессию, но следует отметить, что данной категории больных были назначены большие дозы Флуоксетина (60-80 мг/сут).

Таблица 5.6.

Значения показателей шкалы Спилбергера –Ханина в зависимости от полиморфизма C/T -589 (rs 2243250) гена IL-4 до и после назначения Флуоксетина у больных ИБС

Ген	Генотип	СТ		P-value
C/T -589 IL-4		До	После	
	C/C,	54,0±4,9	48,9±3,0	0,006
	C/T,	53,0±4,1	38,7±3,1	<0,001
	T/T,	49,6±3,8	36,9±2,8	0,062
Ген	Генотип	ЛТ		P-value
C/T -589 IL-4		До	После	
	C/C,	52,9±6,3	48,4±2,4	0,038
	C/T,	52,8±4,8	37,6±2,8	0,049
	T/T, n=24	50,5±5,2	37,5±3,3	0,032

При исследовании показателей ЛТ и СТ по шкале Спилбергера-Ханина после лечения носители всех трех генотипов C/T -589 (rs 2243250) гена IL-4 имели достоверно сниженные показатели и достигли целевой уровень.

Таблица 5.7.

Значения показателей шкалы HADS в зависимости от полиморфизма 819 C/T (rs1800871) гена IL-10 до и после назначения Флуоксетина у больных ИБС

Ген	Генотип	HADS-A		P-value
C/T 819 IL-10		До	После	
	C/C, n=50	8,5±0,9	6,5±0,5	<0,001
	C/T, n=28	11±0,9	7,4±0,6	0,318
	T/T, n=20	13,7±1,	8,6±0,6	0,017
Ген	Генотип	HADS-D		P-value
C/T 819 IL-10		До	После лечения	
	C/C, n=50	8,4±0,7	6,1±0,3	0,007
	C/T, n=28	11,1±1,	6,3±0,4	0,013
	T/T, n=20	13,5±1,	7,7±0,4	0,043

В ходе исследования выяснилось, что пациенты имевшие гетерозиготный вариант C/T полиморфизма (C819T) rs1800871 гена IL-10, а также гомозиготный вариант T/T имели клинически выраженную тревогу/депрессию, в отличие от пациентов с

генотипом C/C, которые имели субклинически выраженную тревогу/депрессию, после 12-и месячной терапии данные показатели по шкале HADS-A снизились до 7,4±0,6 и 8,6±0,6 балла (P<0,001) соответственно у носителей гетерозиготного генотипа C/T и гомозиготного генотипа T/T гена IL-10 и показатели депрессивности по шкале HADS-D снизились до 6,3±0,4 и 7,7±0,4 балла (P<0,001), соответственно. Следует отметить, что у носителей гомозиготного генотипа T/T несмотря на проводимую антидепрессантную терапию не удалось снизить показатели тревожности и депрессии до целевого уровня.

Таблица 5.8.

Значения показателей шкалы Спилбергера –Ханина в зависимости от полиморфизма 819 C/T (rs1800871) гена IL-10 до и после назначения Флуоксетина у больных ИБС

Ген	Генотип	СТ		P-value
		До	После	
C/T 819 IL-10	C/C, [illegible]	43,9±4,7	33,7±2,1	0,027
	C/T, [illegible]	50,7±4,6	40,6±3,7	0,032
	T/T, [illegible]	55,1±4,9	45,1±3,7	0,162
Ген	Генотип	ЛТ		P-value
		До	После	
C/T 819 IL-10	C/C, [illegible]	42,0±3,3	32,1±1,3	0,001
	C/T, [illegible]	48,9±3,4	38,8±1,5	0,001
	T/T, n=20	51,3±4,2	41,2±2,8	0,028

При повторном проведении опроса по шкале Спилбергера-Ханина нами было выявлено, что носители гомозиготного генотипа T/T гена IL-10 имели клинически выраженную (высокая) ситуативную и личностную тревогу- 55,1±4,9 и 51,3±4,2 балла, соответственно. После 12-и месячной терапии нам удалось снизить уровень тревоги до субклинического (умеренного) уровня тревоги-45,1±3,7 и 41,2±2,8, соответственно. Среди носителей

гомозиготного генотипа C/C и гетерозиготного генотипа C/T гена IL-10 до лечения были выявлены умеренная и высокая тревога, после 12-и месячной терапии удалось снизить показатели тревоги до низкого уровня, что показывает о рациональном подборе данного препарата (таб.5.8).

Заключение по главе 5.

В связи тем, что хроническая коронарная болезнь сердца является мультифакторной патологией, нами были рассмотрены изменения иммунного статуса, дислипидемия, гиперурикемия, психоэмоциональное расстройство, которые можно отнести к биопсихосоциальным проблемам приводящим к дисфункции эндотелия и дестабилизации заболевания. Для прогнозирования дестабилизации ИБС у пациентов в зависимости от различных факторов риска нами был разработан программный продукт (№ DGU 14589 «Прогнозирование коронарной болезни сердца в зависимости от психоэмоционального состояния», зарегистрированный 14.02.2022 г. в Государственном реестре программных продуктов Республики Узбекистан), который включал в себя все факторы риска, клинические признаки, лабораторные показатели (липидный профиль, почечно-печеночные показатели, уровень мочевой кислоты, глюкозы в крови, показатели интерлейкинов в крови), инструментальные показатели коронарной ангиографии, ЭКГ и ЭхоКГ, молекулярно-генетическое исследование (G-308A (rs1800629) гена TNF-α, 511 (rs16944) гена IL-1β, C/T -589 (rs2243250) гена IL-4, C/T -819 (rs1800871) гена IL-10). Учитывая вышеперечисленные факторы, среди больных ИБС определяли группу риска.

Нами была проведена традиционная терапия в динамике в течение 12 месяцев у больных ИБС. Положительная гемодинамика прослеживалась в отношении показателей ФВ ЛЖ, относительной толщины стенок ЛЖ в зависимости от полиморфизма генов G-308A (rs1800629) гена TNF-α, 511 (rs16944) гена IL-1β, C/T -589 (rs2243250) гена IL-4, C/T -819 (rs1800871) гена IL-10 с учетом мутантных вариантов.

Как показали результаты исследования, липидный профиль и цитокиновый статус после проведенного лечения не достигал контроля с учетом полиморфных вариантов нами изученных генов.

При исследовании психоэмоционального расстройства после её коррекции препаратом из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина Флуоксетина гидрохлорида (Флуоксетин), было выявлено, что все три генотипы G-308A (rs1800629) гена TNF-α достигли уровня контроля. А также носители гомозиготного генотипа T/T в полиморфизме C/T -589 гена IL-4 достигли уровня контроля показателей как тревожности (HADS-A), так и депрессии (HADS-D). В ходе исследования выяснилось, что пациенты имевшие гетерозиготный вариант C/T полиморфизма (C819T) rs1800871 гена IL-10, а также гомозиготный вариант T/T имели клинически выраженную тревогу/депрессию, в отличие от пациентов с генотипом C/C, которые имели субклинически выраженную тревогу/депрессию, после 12-и месячной терапии препаратом Флуоксетин данные показатели по шкале HADS-A снизились до 7,4±0,6 и 8,6±0,6 балла ($P<0,001$) соответственно у носителей гетерозиготного генотипа C/T и гомозиготного генотипа T/T полиморфизма T/C 819 гена IL-10 и показатели депрессивности по шкале HADS-D снизились

до 6,3±0,4 и 7,7±0,4 балла (P<0,001), соответственно. Следует отметить, что у носителей гомозиготного генотипа T/T несмотря на проводимую антидепрессантную терапию не удалось снизить показатели тревожности и депрессии до уровня контроля.

При повторном проведении опроса по шкале Спилбергера-Ханина, нами было выявлено, что носители гомозиготного генотипа T/T полиморфизма T/C 819 гена IL-10 имели клинически выраженную (высокая) ситуативную и личностную тревогу, после 12-и месячной терапии нам удалось снизить уровень тревоги до субклинического (умеренного) уровня, соответственно, что показывает о правильном подборе препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИБС, также известная как ишемическая болезнь сердца или болезнь коронарных артерий, является общим термином для обозначения накопления воскообразного вещества, называемого бляшками, в артериях сердца, что приводит к нарушению коронарного кровообращения для обеспечения адекватного кровообращения в сердечной мышце и окружающих тканях — явление, которое может привести к инфаркт миокарду (ИМ).

Психические заболевания также вносят большой вклад в глобальное бремя болезней [173]. Например, уже более триста миллионов людей всех возрастов страдают от тревоги и депрессии во всем земном шаре, а к 2030 году ожидается, что это состояние станет основной причиной инвалидности во всем мире. Согласно недавнему мета-анализу, 14,3% всех смертей в мире, или около 8 миллионов смертей в год, связаны с психическими расстройствами [174].

Между психическими заболеваниями и ИБС существует интригующая взаимосвязь. Более высокая распространенность психических заболеваний была продемонстрирована у пациентов с СД. И наоборот, люди с психическими заболеваниями, по-видимому, имеют повышенный риск развития ишемической болезни сердца. Более того, общие патофизиологические механизмы могут связывать оба заболевания.

Однако связь психоэмоционального состояния со степенью коронарного атеросклероза, оцениваемого при коронарной ангиографии, и связь ишемической болезни сердца с нарушением пуринового обмена, с полиморфизмом провоспалительных цитогенов как G-308A TNF-α, 511 T/C IL-1β или же противовоспалительных цитогенов таких как C/T -589 IL-4, C/T -819 IL-10 не учитываются многими учеными и остаются малоизученной проблемой.

Все вышесказанное свидетельствует о том, что ишемическая болезнь сердца, ассоциированная с коморбидными состояниями, остается актуальной проблемой национального и международного здравоохранения в большинстве развитых и развивающихся стран мира.

В нашем исследовании мы изучили взаимосвязь ряда факторов риска с психоэмоциональным состоянием и их роль в дестабилизации ишемической болезни сердца, в частности, атеросклеротического поражения коронарных артерий, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, гиперурикемии, цитокинового дисбаланса, а также полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов (G-308A (rs1800629) гена TNF-α, 511 (rs16944) гена IL-1β, C/T -589 (rs2243250) гена IL-4, C/T -819 (rs1800871) гена IL-10). Мы проанализировали

корреляцию между изученными параметрами МК, параметрами тревожности и продукцией иммунорегуляторных цитокинов.

Необходимо отметить, что факторами, имеющими установленную нами связь с фактом выявления гемодинамически значимого поражения коронарных артерий стали гиперхолестеринемия, нарушение психоэмоционального состояния, а также полиморфизм генов про-, противовоспалительных цитокинов, а именно носители гомозиготного генотипа A/A гена TNF-α, T/T гена IL-1β, C/C гена IL-4 и гомозиготный генотип T/T гена IL-10.

Следует отметить, что при анализе полученных данных мы обнаружили значимую взаимосвязь между распространенностью ПЭР среди пациентов с ишемической болезнью сердца и высокими показателями поражения коронарных артерий по шкале Syntax Score.

В последние годы пристальное внимание было направлено на поиск эффективных методов раннего выявления, как на клиническом, так и на биологическом уровне, с помощью специфических маркеров тяжелых депрессивных расстройств у пациентов с ишемической болезнью сердца. Однако в настоящее время не существует достаточно информативных и надежных лабораторных диагностических тестов, основанных на выявлении потенциальных биомаркеров, специфичных для верификации ПЭР. Из-за отсутствия объективного метода диагностики более половины пациентов с ПЭР не диагностируются и не получают эффективного лечения [74,78].

Исходя из совокупности всех вышеперечисленных данных, в данной работе в качестве специфического биомаркера тяжелых депрессивных и тревожно-депрессивных расстройств у

пациентов с ишемической болезнью сердца мы провели иммунологическое (IL-1β, IL-4, IL-10, TNFα) и генетическое исследование (G-308A (rs1800629) гена TNF-α, 511 (rs16944) гена IL-1β, C/T -589 (rs2243250) гена IL-4, C/T -819 (rs1800871) гена IL-10), которые имеют прямую связь с дестабилизацией ишемической болезни сердца у пациентов с ПЭР.

Исследования показали, что у пациентов с нестабильной стенокардией наблюдается повышение уровня IL-1β и TNF-α в сыворотке крови. Но у пациентов с НС с коморбидными состояниями, такими как ПЭР и БГУ, эти показатели были несколько выше, чем у пациентов с НС без коморбидной патологии.

Влияние цитокинов на дофаминергическую систему недавно было рассмотрено (Treadway et al. 2019, Felger and Treadway 2017, Capuron et al. 2012). Соответствующие механизмы, которые могут повышать активность цитокинов в мозге до патологических уровней, включают психологические и физические стрессоры. Однако остается неясным, как один и тот же цитокин оказывает противоположное воздействие на функции нейронов в зависимости от контекста. Было высказано предположение, что источник и комбинация цитокинов определяют их влияние на функцию мозга. В области нейровоспаления основное внимание уделяется центральным цитокинам, в то время как периферические цитокины, безусловно, вносят свой вклад в поведенческие эффекты, о чем свидетельствуют результаты, показывающие, что блокирование периферических цитокинов достаточно, чтобы затянуть ПЭР, и что блокирование нарушения ПЭР достаточно для оказания антидепрессивного эффекта (Cheng et al., 2018, Menard et al.,

2017). Существует несколько хорошо задокументированных путей, по которым периферические цитокины достигают мозга, подобно иммунным клеткам:

1. Через "негерметичные" участки ПЭР, такие как органы, расположенные вокруг желудочков, или через вызванное болезнью нарушение ПЭР (Quan and Banks, 2007, Vitkovic et al, 2000);

2. По нейронному пути через афферентные цитокиновые рецепторы нервных волокон, которые передают сигнал в паренхиму мозга;

3. Через инфильтрацию иммунных клеток, которые вырабатывают цитокины после привлечения хемокинового градиента в паренхиму мозга (Lewitus et al., 2008). Эта хронология показывает истоки психонейроиммунологии и теории гиперактивации иммунной системы.

Проведенные исследования показали, что цитокиновый дисбаланс был связан не только с ПЭР, но и с повышенным уровнем МК, так как средний уровень МК среди больных с ПЭР был равен 462,2±7,42 мкмоль/л, тогда как у больных без ПЭР эти показатели были равны 348,5±5,38 мкмоль/л.

Результаты проведенной работы имеют важное значение для практической медицины, поскольку раскрывают существенные патогенетические механизмы развития ИБС. Установлено важное практическое значение определения уровней про – и противовоспалительных цитокинов, уровня тревожности по двум шкалам (шкала Спилбергера-Ханина и госпитальная шкала HADS) как дополнительных дифференциально-диагностических критериев нестабильности течения заболевания. Необходимо подчеркнуть, что подобные клинико-иммунологические

исследования цитокинового статуса во взаимосвязи с ГУ и ПЭР у пациентов с нестабильной стенокардией проведено в нашей работе впервые.

В основе развития таких сопутствующих состояний лежат не только факторы внешней среды, но и генетический фактор.

Из-за значительного вклада наследственности в уязвимость к депрессии было высказано предположение, что физиология иммунной функции при депрессии может быть частично предсказана генетическими механизмами. За последние несколько лет количество образцов в общегеномных ассоциативных исследованиях (GWASs) выросло до сотен тысяч, при этом ряд вариантов генов вносят очень незначительный вклад в уязвимость к депрессии [81,145]. Полиморфизмы в генах, кодирующих IL-1β, IL-6, IL-10, TNF, MCP1/CCL2, CRP и фосфолипазу-A2 (PLA2), были наиболее распространенными находками при ПЭР. Однако вклад этих полиморфизмов в ПЭР остается трудным для определения, поскольку, например, полиморфизм в промоторе IL-1β в положении 511 был связан с более высокой тяжестью симптомов депрессии, независимо от того, связан ли полиморфизм с повышенной продукцией IL-1β (аллель 511T) или низкой продукцией IL-1β (аллель 511C) [145]. Аналогичные результаты были обнаружены с полиморфизмами в промоторах TNF, CRP и CCL2. Кроуфорд и др., 2018 утверждают, что это несоответствие может быть связано с тем фактом, что не у всех пациентов с депрессией наблюдается воспаление, а факторы окружающей среды и взаимодействия генов и окружающей среды, вероятно, более важны, чем чисто генетические факторы для объяснения депрессии. Кроме того, одни и те же генетические варианты

также повышают риск метаболических заболеваний, связанных с воспалением. В целом эти результаты подтверждают мнение о том, что эпигенетические профили воспалительных генов при ПЭР могут предоставить информацию об иммунной биологии ПЭР.

Кроме того, психические расстройства, такие как тревожность и депрессия, стали встречаться чаще. ВОЗ предлагает странам Центральной Азии внедрить охрану ментального здоровья на уровень семейных врачей, чтобы сделать психиатрическую помощь доступнее.

Министерство здравоохранения Узбекистана и Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения 25–26 апреля 2023 года провели в Ташкенте межрегиональный политический диалог по вопросу укрепления служб охраны психического здоровья и снижения стигмы. На мероприятии отмечалось, что психические расстройства широко распространены: примерно 1 из 7 человек страдает психическим заболеванием. События последних лет, в том числе напряжённость, вызванная пандемией COVID-19 и нынешним кризисом стоимости жизни, ещё больше повлияли на психическое благополучие людей (https://www.gazeta.uz/ru/2023/04/25/mental-health/).

По результатам исследования Golimbeta V.I. et all. [15,16] видно, что полиморфизм (C-589T) гена IL-4 ассоциирован с депрессией, чем с ИБС. Но во многих крупнейших исследованиях доказано, что полиморфизм (C-589T) гена IL-4 скорее ассоциирован с ИБС, чем с депрессией. В исследованиях Golimbeta V.I. et all. [16] не удалось обнаружить ассоциацию генов TNF-α и CRP с депрессией, хотя данные некоторых

иммунологических исследований указывают на возможно существующую такую связь.

В исследованиях Bing-JianWang и его соавторов было выяснено, что полиморфизм C/T 819 гена IL-10 чаще встречается среди больных с ИБС, гипертонической болезнью, гиперурикемией, сахарным диабетом, язвенной болезнью, заболеваниями печени, а также ученые отметили, что среди больных в возрасте старше 57 случаи полиморфизма отмечаются чаще. Исследование, проведенное Hunag et al. показали, что присутствие аллеля 511T в промоторной области человеческого IL-1 было связано с развитием артериальной гипертензии [145].

Кроме того, Kanae Oda and al. утверждали в своих исследованиях что, аллель -511T гена IL-1β связан с повышенной продукцией белка IL-1β, согласно результатам анализа стимуляции крови ex vivo и аллель -511T является фактором риска атерогенеза в подключичной артерии. Однако, данных о взаимосвязи полиморфизма генов G-308A TNF-α, 511 T/C IL-1β, C/T -589 IL-4 и C/T -819 IL-10 у больных с нестабильной стенокардией и бессимтомной гиперурикемией в зависимости от наличия тревожно-депрессивного синдрома не изучены.

В исследованиях Kazemi E et all. было выявлено что, частота генотипов G-308A TNF - α AA или AG была значительно ниже у пациентов, классифицированных как пациенты с ИБС, с обструкцией ≥ или <50% по крайней мере в одной коронарной артерии по сравнению с контрольной группой. Они наблюдали, что пациенты с ИБС со стенозом ≥50% и с генотипом AA были связаны с более высоким риском ИБС с ОШ 3,56 (95% ДИ : 1,02-12,41; P = 0,046) с использованием многомерного анализа [146].

А.Б. Смулевич и соавт. [52] предложили модель депрессии,

позволяющую расширить поиск биологических детерминант этого состояния с учетом представлений о сложности его этиологии и патогенеза. Согласно этой модели, генетическая предрасположенность вносит основной вклад не только в работу нейромедиаторной системы, но и в воздействие стрессовых факторов с учетом иммунного ответа.

Впервые В. Смит [198,], Т.В. Лежайко [37] установили связь между депрессией и дисбалансом цитокинов (в том числе IL-1). При введении животным IL-1, IL-6, TNF-α, выявлено развитие нарушений по типу депрессивных поведенческих реакций.

В нашем исследовании мы изучили особенности распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов провоспалительных и противовоспалительных генов таких цитокинов, как G-308A TNF-α, 511 T/C IL-1β, C/T -589 IL-4, C/T -819 IL-10, которые могут вносить вклад в наследственную приверженность к ИБС, ассоциированной с ПЭР и БГУ.

В результате собственного клинического и лабораторного исследования было выявлено следующее распределение частот аллелей и генотипов T/C полиморфизма гена IL-1β у больных НС с БГУ и ПЭР: маркерами повышенного риска развития НС с БГУ и ПЭР являются генотип A/A полиморфного локуса G-308A гена TNF-α и генотип T/T гена IL-10. Важные результаты также получены при исследовании взаимосвязи G-308A гена TNF-α, 511 T/C гена IL-1β, C/T -589 гена IL-4, C/T -819 гена IL-10 с уровнем МК, уровнем тревожности, $ХС_{общ.}$ ХС ЛПНП, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, ассоциация которых имеет существенное значение в прогрессировании кардиоваскулярных заболеваний.

Таким образом, результаты проведенного исследования, утверждают о том, что полиморфизм G-308A (rs1800629) гена TNF-α, 511 (rs16944) гена IL-1β, C/T -589 (rs2243250) гена IL-4, C/T -819 (rs1800871) гена IL-10 при НС с ПЭР, а также и без ПЭР, по-видимому, могут позволить говорить об этих генах уже не как о кандидатах, а как о генах предвестников в формировании наследственной предрасположенности к развитию и дестабилизации ИБС.

В настоящее время наиболее перспективным для клинической практики и одним из прикладных инструментов персонифицированной медицины является фармакогенетическое тестирование.

Существует значительная межпациентная вариабельность в реакции на лекарства, большая часть которой имеет генетическую основу. В частности, генотип может влиять на метаболизм лекарств, транспорт лекарств и чувствительность человека к лекарству. Фармакогенетика включает в себя применение данных о последовательности ДНК для прогнозирования лекарственного ответа и информирования об открытии и разработке лекарств. На сегодняшний день сердечно-сосудистая фармакогенетика в основном сосредоточена на

генетических вариантах, имеющих значение для существующих методов лечения. Тем не менее, начинают появляться примеры фармакогенетического применения для открытия и разработки сердечно-сосудистых препаратов. Ожидается, что недавнее создание Энциклопедии элементов ДНК (ENCODE), которая описывает биохимические функции 80% компонентов в геноме человека, углубит наше понимание генетического вклада в фармакокинетику и фармакодинамику сердечно-сосудистых препаратов и приведет к новым целям для разработки лекарств.

Фармакогенетика дает возможность прогнозировать реакцию на лекарства на основе ДНК человека и проводить соответствующее лечение, или персонализированную медицину. Фармакогенетическое тестирование устанавливает изменения фармакологического ответа, связанные с генетическими особенностями пациентов [5]. Генетические особенности возникают вследствие нуклеотидных замен в молекуле ДНК, которые по-разному принимают участие в фармакодинамике или фармакокинетике лекарств [36]. Выявление таких замен позволяет прогнозировать фармакологический ответ и, следовательно, персонифицировано подойти к выбору препарата и его дозы [13]. Целесообразным считается применение фармакогенетического тестирования при частоте встречаемости полиморфизмов исследуемого гена более чем в 20% случаев [15].

В конечном итоге может оказаться возможным применять фармакогенетику в более широком масштабе для выбора наилучшей комбинации лекарств для лечения сложных заболеваний, таких как сердечная недостаточность; однако фармакогенетика в этом отношении все еще находится в зачаточном состоянии.

Поэтому на сегодняшний день безопасность и эффективность фармакотерапии является актуальным и не до решённым вопросом. Все вышеперечисленные аспекты явились основными предпосылками для проведения настоящего исследования.

Важно подчеркнуть, что в нашем регионе впервые изучено влияние аллельных вариантов G-308A (rs1800629) гена TNF-α, 511 (rs16944) гена IL-1β, C/T -589 (rs2243250) гена IL-4, C/T -819 (rs1800871) гена IL-10 на особенности течения ИБС ассоциированной психоэмоциональными нарушениями и без них.

Результаты собственных фармакогенетических исследований свидетельствуют о том, что эффективность фармакотерапии стандартной терапии+Флуоксетином в целом, выше у больных НС ассоциированной ПЭР носителей гетерозиготного варианта C/T и гомозиготного варианта T/T полиморфного локуса -511C/T (rs16944) гена IL-1β, гомозиготного генотипа A/A полиморфизма G308A (rs1800629) гена TNF-α, а также гетерозиготного варианта C/T и гомозиготного варианта T/T полиморфного локуса -819 C/T (rs1800871) гена IL-10, чем у носителей нормальной гомозиготы C/C благополучен, что свидетельствует выраженным фармакодинамическим эффектом на синтез провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, определяют развитие дисфункции эндотелия и ремоделирования миокарда ЛЖ.

В заключение нашего исследования нами была выполнена инновационная разработка (ЭВМ программа “Прогнозирование коронарной болезни сердца в зависимости от психоэмоционального состояния”) способа оценки и ведения

пациентов с ИБС, где можно провести многофакторную оценку взаимосвязанного влияния социо-анамнестических и психоэмоциональных, лабораторных, а именно иммунологических, атеросклеротических факторов, кардиоваскулярного риска на степень приверженности к основной терапии пациентов с ИБС имевших различные факторы риска. Практическое использования полученных результатов исследования в виде применения программного продукта в стационарах, способствует возможному повышению экономической эффективности и персонифицированной терапии по отношению к пациентам ИБС обращающихся к специалисту, за счёт увеличения продолжительности жизни населения путём снижения количество заболеваний и их осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Результаты анализа распространенности факторов риска ССЗ показали, что независимые психоэмоциональные факторы риска ССЗ, такие как тревога и депрессия у пациентов с ишемической болезнью сердца, часто сочетаются с курением 69 (27,4%), гиперурикемией 118 (47,0%), высокой степенью артериальной гипертензии 172 (68,5%) и избыточной массой тела 164 (65,3%), что ассоциируется со снижением качество жизни пациентов и достоверным ухудшением клинического течения ИБС.

2. Детальный анализ психоэмоционального статуса с помощью опросника HADS позволил выявить 58,5% случаев ПЭР, что соответствовала высокой степени встречаемости аффективных состояний при кардиальной патологии. Исследование степени тяжести ПЭР по шкале HADS позволило выявить 44,2% случаев субклинической депрессии, 55,7% клинической депрессии, а также 35,5% субклинической тревоги и 59,0% клинической

тревоги среди больных с НС и ПЭР, что требует строго контроля каждого больного с ССЗ и своевременного выявления ПЭР;

3. Установлена прямая связь между атеросклеротическим поражением коронарных артерий и развитием ПЭР, так при сравнении поражений КА среди пациентов с НС с ПЭР (n=180) и пациентов с НС без ПЭР (n=89) поражение 3-х и более КА выявлено у 59 (32,7%) пациентов, среди пациентов без ПЭР поражение 3 и более КА составило 10 (11,2%) пациентов;

4. Выявлено у 38 больных с НС отсутствие комплаентности к лечению, из них 18 больных не имевших комплаентность к проводимой терапии имели гомозиготный генотип T/T в полиморфизме 511 T/C (rs16944) гена IL-1β и 32 больных имели психоэмоциональное нарушение, что свидетельствует о том, что ношение гомозиготного генотипа T/T в полиморфизме 511 T/C (rs16944) гена IL-1β ведет к потенциальному риску развития сердечно-сосудистых осложнений;

5. Использование Флуоксетина в дополнение к стандартной терапии пациентов с нестабильной стенокардией и сочетанием тревожности и депрессии ассоциируется с улучшением клиникоғфункционального состояния, качества жизни больнқх, а также с существеннқм уменьшением риска госпитализации по поводу дестабилизации стенокардии. При этом прием препарата в течение 3-4 недель не влияет на показатели электрокардиограммы вқсокого разрешения и структурноғфункциональнқе параметр миокарда. Наблюдается улучшение психоэмоционального состояния. Препарат легко переносится пациентами, его применение не сопровождается развитием опаснқх и потенциально опаснқх нежелательных явлений.

6. Анализ генов про- и противовоспалительных цитокинов показал высокую частоту встречаемости мутантного аллеля Т в полиморфизме C511T (rs16944) гена IL-1β (50,5%), аллеля А полиморфизма G308A (rs1800629) гена TNF-α (55,1%) и аллеля С полиморфизма C589T (rs2243250) гена IL-4 (62,1%) и аллеля Т полиморфизма C819T (rs1800871) гена IL-10 (35,1%), что стимулировало дестабилизацию коронарной болезни сердца;

7. Установлена высокая корреляционная связь между носителями гомозиготного генотипа Т/Т и гетерозиготного генотипа С/Т 511C>T (rs16944) гена IL-1β и показателями ситуативной (r=0,660, p≤0,01) и личностной тревожности (r=0,657, p≤0,01) по шкале Спилбергера -Ханина и среднюю связь между носителями -589 C/T (rs 2243250) гена IL-4 и -819 C/T (rs1800871) гена IL-10.

8. Разработанный программный продукт выявил 44,4% больных относящихся к группе высокого риска дестабилизации ишемической болезни сердца, из них 54 (61,3%) больных были носители гомозиготного генотипа Т/Т в полиморфизме 511 T/C (rs16944) гена IL-1β и 28 (14,1%) больных носителей генотипа Т/Т в полиморфизме 819 C/T (rs1800871) гена IL-10. Данная категория больных имели как клинически, так и лабораторно-инструментально подтвержденное тяжелое течение и частые приступы стенокардии, что требуют высокого контроля и своевременного лечения для снижения фатальных исходов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с ишемической болезнью сердца рекомендуется прохождение тестирования по шкалам HADS и Спилбергера – Ханина для выявления психоэмоциональных нарушений, для своевременной диагностики, лечения дестабилизации ИБС и

профилактики кардиоваскулярных осложнений.

2. У лиц с хронической коронарной болезнью сердца, у которых при плановом обследовании было выявлено клинически выраженная тревога/депрессия набравших более 10 балла по шкале HADS, более 40 балла по шкале Спилбергера –Ханина следует относить к группе больных с высоким психоэмоциональным расстройством с потенциальным риском дестабилизации ИБС и развития кардиоваскулярных расстройств.

3. У больных с нестабильными вариантами стенокардии выраженное психоэмоциональное расстройство превышающие физиологический уровень по шкале HADS 12 баллов, по шкале Спилбергера –Ханина 55 баллов и выше чаще возникают кардиоваскулярнқе осложнения, сложнее протекают ангинознқе приступы, которқе тяжело купируются обўепринятой терапией, что необходимо учитывать при разработке тактики ведения этих больных и целесообразности проведения коронарной ангиографии в сроки до 24 часов от момента госпитализации.

4. Обоснована важность психоэмоционального состояния в патогенезе развития нестабильных вариантов стенокардии, что диктует на необходимость назначения в комплекс терапии корректоров нарушения психоэмоционалного расстройства. Рекомендовано в комплексе с традиционной терапией назначение больным с психоэмоциональным расстройством селективного ингибитора обратного захвата серотонина - Флуоксеин, что способствует повқшению эффективности терапии нестабильной стенокардии, уменьшает число болевых эпизодов и суммарной продолжительности ишемии миокарда.

5. Персонифицированный подход к лечению больных с НС

ассоциированной тревожно-депрессивным синдромом или же изолированной НС следует осуществлять с учетом результатов генетического тестирования: G308A (rs1800629) гена TNF-α, C/T 511 (rs16944) гена IL-1β, C/T 589 (rs2243250) гена IL-4, C/T 819 (rs1800871) гена IL-10. Выявление гомозиготного варианта T/T полиморфизма гена IL-1β, полиморфизма C819T гена IL-10, гомозиготного варианта A/A гена TNF-α и C/C гена IL-4 являются мутантными и требуют особого контроля при лечении.

6. Разработанная программная модель рекомендуется для использования в практической деятельности врача кардиолога и терапевта в плане совершенствования оптимизации ранней диагностики дестабилизации ИБС, эффективности лечения, профилактики и улучшению качества жизни на фоне психоэмоциональных нарушений.