

Кафедра кардиологии и общей терапии: исследования генетики сердечно-сосудистых заболеваний

Б.А. Сидоренко, Д.А. Затеищиков, Л.О. Минушкина

Кафедра кардиологии и общей терапии ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами
Президента Российской Федерации, Москва

Резюме

В течение более чем 10 лет сотрудники кафедры кардиологии и общей терапии активно занимаются изучением генетических аспектов сердечно-сосудистых заболеваний и разработкой подходов к изучению фармакогенетических свойств лекарственных препаратов. Данная работа выполняется совместно с лабораторией молекулярной диагностики и геномной дактилоскопии Государственного научного центра РФ «ГосНИИ генетика» под руководством профессора В.В.Носикова. Для исследований геномики сердечно-сосудистых заболеваний была разработана панель генетических маркеров, включающая гены ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальных факторов, факторов гемостаза, компонентов системы метаболизма и транспорта липидов, ядерных рецепторов, аднерорецепторов и другие. Всего изучается более 40 различных генов-кандидатов и более 50 маркеров.

Ключевые слова: кардиоваскулярные болезни, фармакогенетика, гены-кандидаты и маркеры.

Department of cardiology and general therapy: the study of genetics of cardiovascular diseases

B.A. Sidorenko, D.A. Zateishchikov, L.O. Minushkina

“Training scientific medical center” of the Department of affairs management of President of Russian Federation, Moscow

Summary

Are represented results more than 10-year study of 40 different genecandidates and more than 50 markers in patients with the cardiovascular diseases.

Key words: cardiovascular diseases, pharmacogenetics, genecandidates, markers.

Координаты для связи с авторами: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21

Сердечно-сосудистые заболевания в нашей стране — один из основных факторов, ограничивающих продолжительность жизни, в том числе и лиц трудоспособного возраста.

«Классические» факторы риска, такие как мужской пол, возраст, возникновение сердечно-сосудистых заболеваний у ближайших родственников в молодом возрасте, сахарный диабет (СД), курение, избыточная масса тела, гиперлипидемия, гиподинамия, оказывают влияние не только на степень повышения АД, тяжесть атеросклеротического поражения, но и на частоту развития осложнений. Однако патогенез основных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как АГ и ИБС, является клинически гетерогенным и этиологически многофакторным, определяется не только влиянием средовых факторов, но и взаимосвязью между множеством ге-

нетических вариантов биохимических механизмов и их взаимодействием с факторами окружающей среды. На генетическом уровне, функциональные аллельные варианты, вероятно, способствуют индивидуальной склонности к развитию АГ и ИБС, манифестации этих заболеваний и влияют на его прогноз. В течение более чем 10 лет сотрудники кафедры кардиологии и общей терапии активно занимаются изучением генетических аспектов сердечно-сосудистых заболеваний и разработкой подходов к изучению фармакогенетических свойств лекарственных препаратов. Данная работа выполняется совместно с лабораторией молекулярной диагностики и геномной дактилоскопии Государственного научного центра Российской Федерации «ГосНИИ генетика» под руководством профессора В.В. Носикова. Для исследований геномики сердечно-сосудистых заболеваний была разработана панель генетических маркеров, включающая гены ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальных факторов, факторов гемостаза, компонентов системы метаболизма и транспорта липидов, ядерных рецепторов, аднерорецепторов и другие. Всего изучается более 40 различных генов-кандидатов и более 50 маркеров.

Гипертоническая болезнь

Одним из важных направлений исследований кафедры является изучение генетических маркеров ассоциированных с развитием, особенностями лечения и эффективностью терапии гипертонической болезни.

В рамках данной работы всего обследовано 617 больных (333 мужчины и 284 женщины), наблюдавшихся на кафедре кардиологии и общей терапии ФГУ «УНМЦ» Управления делами Президента Российской Федерации в период с 1998 по 2008 гг. Проведенное комплексное обследование больных, включающее эхокардиография, цветное дуплексное сканирование сонных артерий, мониторингирование АД и ЭКГ, нагрузочные пробы, исследование жесткости артерий и состояния эндотелиальной регуляции тонуса сосудов, исследование активности ренина и альдостерона крови, позволило оценить особенности течения гипертонической болезни, состояние органов-мишеней.

На первом этапе работы были проанализированы клинические особенности ГБ у больных с отягощенным и неотягощенным семейным анамнезом. Основываясь на данных литературы случаи ГБ, когда у больного имеются 2 и более родственников 1 степени родства, страдающих ГБ, можно считать «семейными». В нашем исследовании около половины больных имели семейную отягощенность по ГБ, что несколько больше, чем в других популяциях. Оказалось, что среди клинических особенностей семейной ГБ ее раннее начало и более тяжелое течение. У больных с семейной ГБ регистрировался более высокий уровень САД и ДАД. Было показано,

что по наличию поражения органов мишеней, активности ренина и альдостерона плазмы крови, частоте сердечно-сосудистых осложнений группы больных ГБ с отягощенным и неотягощенным семейным анамнезом достоверно не отличались.

Наличие ассоциации клинических особенностей течения ГБ с отягощенным семейным анамнезом стало отправной точкой для исследования их связи с полиморфизмом генов-кандидатов. Оказалось, что раннее начало ГБ ассоциировано с полиморфизмом генов бета-субединицы протеина G (GNB3) и рецептора ангиотензина II 1 типа (AT2R1). Предрасполагали к раннему началу ГБ генотипы TT полиморфного маркера C825T гена GNB3 и AA полиморфного маркера A(-153)G гена AT2R1. Следует отметить, что ген GNB3 относят к одним из основных генов, ассоциированных с тяжестью артериальной гипертонии и эффективностью антигипертензивных препаратов. Полиморфный маркер A(-153)G гена AT2R1 расположен в области промотера гена и может влиять на его экспрессию, а значит и активность РААС в целом. Ранее этот полиморфный маркер был мало изучен. Данные о его связи с ранним началом ГБ получены впервые.

Интересные данные были получены и в отношении связи полиморфизма генов-кандидатов с уровнем АД. Уровень АД соответствующей АГ 3 степени тяжести в целом по группе оказался связан с полиморфизмом генов рецептора активатора пролиферации пероксисом типа гамма 2 (PPARG2) и AT2R1. Частоты аллелей и генотипов генов метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR), каталазы (CAT), супероксиддисмутазы (SOD2), липопротеинлипазы (LPL) также достоверно отличались в группах больных с различной тяжестью АГ, но при проведении многофакторного анализа достоверной независимой связи с уровнем АД не показали. Среди клинических факторов, влияющих на уровень АД, независимым влиянием обладала длительность заболевания. Наличие сахарного диабета при однофакторном анализе оказалась связанной с тяжестью АГ, однако при многофакторном анализе более значимым оказалось влияние полиморфизма гена PPARG2, ассоциированного с регуляцией углеводного обмена и формированием инсулинорезистентности. Среди генов ренин-ангиотензиновой системы наибольшее значение имел полиморфный маркер A(-153)G гена AT2R1. Отдельно была проанализирована ассоциация полиморфизма генов-кандидатов с тяжестью АГ у больных с отягощенным и неотягощенным семейным анамнезом. В группе больных, имеющих отягощенный семейный анамнез, с уровнем АД оказались ассоциированы гены, связанные с эндотелиальной регуляцией АД и активностью РААС. Это гены AT2R1, эндотелина (EDN1), эндотелиальной NO-синтазы (NOS3), PON1 и MTHFR. В группе больных с неотягощенным семейным анамнезом единственным геном, показавшим ассоциацию с уровнем АД, оказался ген PPARG2. Следует отметить, что частота аллеля Ala этого гена оказалась достоверно выше и в группе больных, имеющих очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений – у больных с метаболическим синдромом. Этим определяется практическое значение определения генотипов этого гена у больных ГБ.

При анализе распределения частот генотипов генов-кандидатов у больных с ГБ разных стадий, оказалось, что у больных с ГБ III стадии, уже имеющих сердечно-сосудистые осложнения, имеются достоверные раз-

личия в частотах генотипов генов апополипротеина E (APOE), SOD2 и MTHFR. Различия в частотах гена APOE связаны со снижением частоты генотипа E3/E3 у больных с НМК. У больных с ИМ в анамнезе выше была частота аллеля Ala гена SOD2 и аллеля C полиморфного маркера A1298C гена MTHFR.

Было проведено и сопоставление частот генотипов изученных нами генов с формированием поражения органов-мишеней при ГБ. Анализировалась ассоциация полиморфизма генов с ГЛЖ, диастолической дисфункцией левого желудочка, увеличением ТИМ сонных артерий и формированием нарушения эндотелиальной регуляции тонуса сосудов, микроальбуминурией.

Наибольшее значение имели гены, кодирующие компоненты РААС. Для развития диастолической дисфункции и микроальбуминурии наиболее значимым оказался генотип полиморфного маркера A(-153)G гена AT2R1. Эндотелиальная дисфункция ассоциировалась с полиморфизмом гена альдостеронсинтазы (CYP11B2). Эти данные подчеркивают патогенетическое влияние активности РААС на формирование поражения органов-мишеней при ГБ.

ГЛЖ оказалась ассоциирована только с носительством аллеля 4a полиморфного маркера 4a/4b гена NOS3. Эта ассоциация оказалась независимой от уровня САД, пола больных. Среди клинических факторов независимым влиянием на развитие ГЛЖ обладал возраст больных.

При анализе влияния полиморфизма генов на развитие атеросклероза сонных артерий, оказалось, что единственный ген, ассоциированный с увеличением ТИМ – это ген апополипротеина В (APOB). Это подчеркивает значимость липид-транспортной системы для развития атеросклеротического поражения крупных артерий. Гены, непосредственно влияющие, на регуляцию АД, не были связаны с увеличением ТИМ.

В работе впервые были получены интересные данные, касающиеся сопоставления особенностей течения ГБ в популяции Москвы и якутской популяции. Больные в якутской популяции при сравнимом возрасте, поле, длительности ГБ, имели более высокий уровень АД. Кроме того, в группе больных якутской популяции чаще регистрировались сердечно-сосудистые осложнения – сопутствующие ИБС, НМК, атеросклероз периферических артерий. Эти различия, видимо, связаны с более тяжелыми условиями внешней среды Якутии. При анализе частот трех генов-кандидатов в московской и якутской группах оказалось, что в якутской группе выше частота генотипа 4b/4b гена NOS3 и генотипа Lys/Lys гена EDN1. Эти генотипы являются защитными по отношению к развитию ГБ и поражению органов-мишеней. Увеличение их частоты также может быть связано с влиянием неблагоприятных условий среды.

Особое место в работе кафедры занимают исследования, посвященные персонализации лечения больной артериальной гипертонией. Впервые в мире было проведено фармакогенетическое исследование бета-адреноблокатора бетаксолола. При изучении эффективности бетаксолола у больных ГБ оказалось, что влияние бетаксолола на ЧСС и АД обладает существенной вариабельностью. Эта вариабельность может определяться, в том числе и генетическими факторами. Из двух изученных в работе генов только генотип полиморфного маркера Pro34Ser гена цитохрома 2D6 (CYP2D6) оказался ассоциирован с эффективностью бетаксолола. Носи-

тельство аллеля Ser этого полиморфного маркера связано с более высокой эффективностью бетаксолола, особенно в отношении его отрицательного хронотропного эффекта. Это может быть следствием более медленного метаболизма препарата у носителей аллеля Ser. Полиморфизм гена бета1-адренорецептора (ADRB1) не был ассоциирован с эффективностью бетаксолола. Данные фармакогенетического исследования, таким образом, позволяют выявить группу больных, у которых терапия бетаксололом более эффективна. Проведение подобных исследований может позволить объективизировать выбор конкретного препарата у конкретного больного.

Клинико-генетические аспекты ИБС

К настоящему моменту описано большое количество факторов, предсказывающих неблагоприятный исход после перенесенного острого коронарного синдрома. Накоплено множество данных об ассоциации полиморфных маркеров различных генов кандидатов с теми или иными сердечно-сосудистыми осложнениями, однако большинство исследований построенных по принципу случай-контроль имеют существенные ограничения, связанные с тем, что не учитываются различия сравниваемых групп по структуре факторов риска. Кроме того, в анализ, как правило, не входят пациенты, умершие от данного заболевания. Исследований, носящих проспективный характер, которые позволили бы установить прогностическое значение тех или иных полиморфных маркеров относительно немного.

На кафедре кардиологии и общей терапии в период с ноября 1998 г. по июнь 1999 г. была набрана и обследована группа больных нестабильной стенокардией, для проведения пилотного проспективного генетического исследования. Всего было обследовано 146 больных, поступивших Городскую клиническую больницу № 51 г. Москвы по поводу нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без зубца Q в течение 24 часов от наиболее интенсивного или длительного ангинозного приступа, или серии интенсивных приступов.

Неблагоприятными исходами считались развитие крупноочагового инфаркта миокарда, смерти, нарушения мозгового кровообращения, реваскуляризация. В течение 2 лет у 62 пациентов зафиксирован неблагоприятный исход (смерть, нефатальный ОИМ, инсульт, АКШ), 5 потеряны для наблюдения.

В качестве генов-кандидатов, возможно ассоциированных с неблагоприятным исходом нами рассматривались гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы (AGN, ACE, AT2R1, CYP11B2), эндотелиальные факторы (EDN1, NOS3, MTHFR), компоненты системы метаболизма и транспорта липидов (APOE, APOB, LPL), гены адренорецепторов (ADRB1, ADRB2, ADRB3, GNB3), гены системы антиоксидантной защиты (SOD2, CAT, PON1, PON2), гены кодирующие компоненты системы гемостаза (PROC, PROS, FGB, PAI, THBD), гены ядерных рецепторов, регулирующих процессы липидного и углеводного обмена (PPARG2, PPARG3, PPARA, PPARD, PPARGC1A, PARP1, PARG).

Группы больных с благоприятным и неблагоприятным исходом не отличались по полу, индексу массы тела и избыточной массе тела, наличию в анамнезе ИМ, гипертонии, курения. Не было достоверных отличий по длительности ИБС, количеству случаев впервые возникшей стенокардии, уровню общего холестерина, наличию гиперлипидемии, отягощенного по сердечно-сосудистым

заболеваниям семейного анамнеза. У больных с неблагоприятным исходом достоверно чаще встречался сахарный диабет, инсульт в анамнезе, повышение уровня глюкозы на максимуме дестабилизации (достоверно выше был уровень СРБ. Группа с неблагоприятным исходом была несколько старше, у этих пациентов был несколько выше уровень тропонина I и лейкоцитов.

Неблагоприятный исход в течении 2 лет наблюдения ассоциировался с носительством аллеля A полиморфного маркера G(-455)A гена FGB, генотипа II полиморфного маркера ID сигнального пептида гена APOB, генотипа CC полиморфного маркера C(-1654)T гена PROC, генотипа Ser/Ser полиморфного маркера Gly482Ser гена PPARGC1A, аллеля Gly полиморфного маркера Ser49Gly гена ADRB1.

Наибольший интерес представляет ассоциация риска неблагоприятного исхода с генотипами полиморфных маркеров генов PROC, PPARGC1A и ADRB1, так как эти маркеры у больных ИБС нами изучались впервые.

Данные полученные в пилотном проспективном исследовании легли в основу планирования более крупного многоцентрового исследования, целью которого было оценить вклад генетических факторов в оценку риска у больных, перенесших острый коронарный синдром.

В 11 центрах (Москва, Казань, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Челябинск, Пермь) обследовано 1145 больных с острым коронарным синдромом: у 614 (54%) больных был диагностирован Q-инфаркт миокарда, 531 (46%) перенесли неQ-инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию.

Больные включались в исследование на 10 день от развития ОКС. Наблюдение продолжалось в течение 2-х лет. В качестве неблагоприятных исходов рассматривали фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, фатальный и нефатальный инсульт, смерть от других причин.

К настоящему времени средний срок наблюдения за больными составил 2.29±0,045 г. В течение периода наблюдения у 786 больных конечные точки не зарегистрированы, произошел 101 инфаркт миокарда (89-фатальные), 131 эпизодов нестабильной стенокардии, 61 б-ной подвергся вмешательству на коронарных артериях, 105 больных умерли (из них 89 от сердечно-сосудистых причин, 8 от ОНМК, 8 от других причин).

Начато определение генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов. К настоящему времени получены данные о генотипах генов FGB, PROC, APOB. Оказалось, что больные, имевшие в генотипе гена протеина C аллель T за период наблюдения чаще имели неблагоприятный исход, по сравнению с гомозиготными носителями аллеля C.

Наблюдение за больными и оценка ассоциации неблагоприятного исхода с полиморфизмом генетических маркеров в настоящее время продолжается.

В рамках этого же многоцентрового исследования было проведено и изучение вклада исследования уровня NT-проBNP в оценку риска неблагоприятного исхода у больных перенесших ОКС. На группе из 325 больных было показано, что этот биомаркер независимо ассоциирован с неблагоприятным прогнозом больных, наряду с такими факторами как периферический атеросклероз и инфаркт миокарда в анамнезе, носительство аллеля T гена PROC, необходимость в применении тиазидных диуретиков.

Другим интересным подходом к изучению наследственной предрасположенности к ИБС стал анализ ге-

нетических маркеров у больных с ранним началом заболевания. Вкладу генетических факторов в риск развития ИБС в молодом возрасте посвящено большое количество исследований. При этом наиболее распространенным вариантом формирования исследуемых групп является дизайн типа «случай-контроль», когда группу контроля для сравнения с молодыми пациентами с ИБС составляют здоровые лица, подобранные по соответствующим признакам (возраст, пол, географическое происхождение и т.д.).

В отличие от многих других исследований, изученная нами популяция больных имела важную отличительную особенность. В качестве группы сравнения были выбраны пациенты, клинические проявления ИБС у которых впервые появились в пожилом возрасте (70 лет и старше). ИБС имелась у пациентов обеих групп, но клинические проявления заболевания возникли в разные возрастные периоды. Учитывая тот факт, что коронарный тромбоз играет ключевую роль в патогенезе острых коронарных синдромов, на втором этапе работы из исследуемой популяции была выделена группа пациентов (как молодых, так и пожилых), у которых первым проявлением ИБС явился ИМ без предшествующей стенокардии, то есть группа больных, у которых нарушения гемостаза были наиболее вероятными.

Единственным генетическим фактором из исследованных в рамках данной работы, для которого получены достоверные различия в распределении частот генотипов, явился полиморфный маркер С(-426)Т гена F5. Продукт экспрессии гена F5 — это фактор свертывания крови V. Фактор V является основным кофактором для катализируемой фактором Ха активации протромбина.

Нами была изучена ассоциация полиморфного маркера С(-426)Т, который расположен в промоторной области гена F5. Данные по изучению этого полиморфного маркера на других популяциях отсутствуют, и исследование ассоциации с ранним развитием ИБС данного полиморфного маркера проводилось впервые в нашей работе. То, что данный маркер расположен в промоторной области гена F5, позволяет предположить, что данный полиморфный участок может коррелировать с уровнем экспрессии гена F5, и, следовательно, может быть ассоциирован с развитием сердечно-сосудистой патологии.

В соответствии с этим предположением нам удалось обнаружить достоверные различия между частотой встречаемости генотипов полиморфного маркера С(-426)Т гена F5 как при сравнении групп с «ранним» и «поздним» развитием ИБС, так и при сравнении групп пациентов (молодых и пожилых), у которых ИБС манифестировала внезапным развитием ИМ без предшествующей стенокардии. При этом было показано, что носители генотипа ТТ имеют повышенный риск как раннего развития ИБС, так и манифестации ИМ в молодом возрасте.

Важным направлением исследований в области ИБС является исследование фармакогенетических свойств гиполипидемических препаратов группы статинов. На группе молодых мужчин с ИБС изучена гиполипидемическая эффективность симвастатина, аторвастатина и розувастатина. Кроме того, изучено влияние статинов на уровень воспалительных маркеров, аполипопротеидов и окислительные свойства плазмы крови. Оказалось, что эффективность терапии аторвастатином ассоциирована с полиморфизмом гена ГМГ-КоА-редуктазы (HMGCR) — одного из основных ферментов, обеспечи-

вающих синтез холестерина и гена аполипопротеина Е (APOE), участвующего в транспорте и обмене липидов. Влияние аторвастатина на уровень аполипопротеина А1 связано с полиморфизмом гена цитохрома 3A4, участвующего в метаболизме статинов. Таким образом, фармакогенетические исследования позволили уточнить группы больных, у которых можно ожидать более выраженный гиполипидемический эффект при применении статинов.

Мерцательная аритмия

Значительное внимание в научной работе кафедры уделяется проблемам изучения клинических и генетических аспектов мерцательной аритмии и связанных с ней осложнений. Мерцательная аритмия — одно из наиболее распространенных и изученных нарушений ритма сердца, встречающееся в 10 раз чаще, чем все остальные варианты пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. Сотрудниками кафедры было изучено прогностическое значение различных форм мерцательной аритмии, у больных, перенесших острый коронарный синдром.

Нами обследованы больные, проходившие лечение в нескольких стационарах г. Москвы в связи с ОКС. Частота развития пароксизмальной формы МА в первые 10 суток от развития ОКС составила 4,0%, постоянная форма МА была диагностирована при поступлении у 3,5% больных. Нами проведен анализ прогностической значимости различных форм МА в отношении отдаленного прогноза у больных, перенесших острый коронарный синдром. Данная проблема находила отражение в нескольких крупных международных регистрах больных с ОКС, однако практически отсутствуют данные, полученные на Российской популяции. Выявлено, что время до достижения конечной точки было минимальным у больных с пароксизмом МА, развившимся в течение первых 10 дней от развития ОКС, по сравнению с больными с синусовым ритмом — 514 дней. Относительный риск наступления любой конечной точки (фатальный и нефатальный ИМ, фатальный и нефатальный инсульт, НС, смерть от других причин) у этих больных по сравнению с синусовым ритмом был выше и составил 1,75 (95% CI 1,284-2,393 $p < 0,001$). После проведения многофакторного анализа пароксизм МА продолжал оставаться значимым фактором, связанным с неблагоприятным прогнозом, наряду с перенесенным ранее ИМ и потребностью в применении тиазидных диуретиков. Ограничением настоящего исследования является тот факт, что мы не проводили непрерывного мониторингирования ЭКГ в течение установленного протоколом исследования срока для регистрации пароксизмов МА (первые 10 дней от развития ОКС). Более того, часть больных поступала в стационар не с первого дня ОКС. Таким образом, из поля зрения исследователей, вероятнее всего, выпала определенная часть эпизодов МА, не сопровождавшихся развитием симптомов или имевших место в течение очень короткого времени. Тем не менее, результаты исследования могут расцениваться как достоверные именно в связи с тем, что все выявленные факты получены на группе больных, поступавших в обычные кардиологические отделения, и не отбиравшихся для участия в исследовании по каким-либо специальным признакам — то есть на тех больных с которым кардиологам и приходится работать в рутинной клинической практике.

Значительное ухудшение продолжительности и качества жизни у больных с МА объясняется, прежде все-

го, развитием тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Основным источником ТЭО является внутрисердечный тромбоз и, в частности тромбоза ушка левого предсердия (УЛП). На кафедре кардиологии значительное внимание было уделено проблеме изучения факторов риска и методов выявления тромбоза УЛП у больных с мерцательной аритмией.

Большой научно-практический интерес представляет сравнительное изучение возможностей чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) и мультиспиральной компьютерной томография (МСКТ) в диагностике внутрисердечных тромбов.

По данным нашего исследования частота выявления тромба по данным ЧПЭхоКГ составила 25,6%. Тромбы в УЛП достоверно чаще встречались у больных с более длительными и частыми эпизодами МА. У 6 больных после 8 недель антикоагулянтной терапии диагноз тромба в УЛП не подтвердился. Чувствительность ЧПЭхоКГ по отношению к динамике тромбоза составила 79%, специфичность 79%.

Частота выявления тромба по данным МСКТ составила 20,9%. У 1 больного после 8 недель антикоагулянтной терапии диагноз тромба в УЛП не подтвердился. Чувствительность МСКТ по отношению к динамике тромбоза составила 64%. МСКТ показала себя как метод с высокой специфичностью 97%.

Оказалось, что одновременное использование ЧПЭхоКГ и МСКТ для визуализации тромбов в УЛП позволяет выявлять большее количество тромбов, чем при использовании одного метода. Частота выявления тромбов в УЛП при использовании обоих методов составила 32%. Тромбы в УЛП чаще встречаются у больных имеющих меньшую скорость потока в УЛП и его большую площадь. Принципиальным является тот факт, что понятия риска ТЭО и риска тромбоза УЛП имеют разное содержание. К факторам риска тромбообразования в УЛП относят, прежде всего, нарушение систолической функции ЛЖ, снижение скорости потока в УЛП, наличие ФСК, увеличение площади УЛП, отсутствие МР, увеличение размера ЛП, изменение кровотока в ЛВ.

Помимо диагностики непосредственно тромба в УЛП, очень важным является оценка его функционального состояния и выявление структурных и функциональных предикторов развития тромбоза. Выявление их у больных с МА и факторами риска ТЭО, позволяет выделить группу, в которой показано проведение более длительной антикоагулянтной терапии.

Помимо оценки диагностической значимости различных методов диагностики внутрисердечного тромбоза при мерцательной аритмии нами был проведен анализ клинических, морфологических, гемодинамических, гемостазиологических и генетических факторов, ассоциированных с образованием тромба в УЛП при персистирующей форме МА.

В нашей работе выявлена существенно более высокая частота встречаемости тромба в УЛП у больных, госпитализированных по экстренным показаниям с длительностью МА более 48 часов (чем в среднем у больных с МА) по сравнению с другими аналогичными работами. Это связано с тем, что госпитализированные больные имеют, как правило, 2 и более фактора риска тромбоэмболических осложнений. Кроме того, больные крайне редко получают адекватную антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию. Единственным клиническим фактором, ассоциированным с тромбом УЛП, оказалось наличие сердечной недостаточности. Выявленные в работе эхокардиографические параметры, ассоциированные с наличием тромба в УЛП увеличение систолического и диастолического размеров и объемов ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ менее 40%, увеличение размера и объема ЛП, снижение максимальной скорости изгнания крови из УЛП (менее < 20 см/с) согласуются с данными литературы, что подтверждает правильность набора группы. При анализе параметров системы гемостаза выявлен возможный независимый предиктор тромбоза УЛП (низкий уровень ИАП-1) и маркер тромбоза (повышение уровня D-димера). Таким образом, наши данные могут свидетельствовать в пользу предположения, что тромбоз УЛП у больных с МА скорее является следствием несостоятельности или относительного истощения системы фибринолиза. Если это действительно так, то воздействие на эту систему в будущем может стать дополнительной целью лечения больных МА. В работе впервые выявлена ассоциация полиморфного маркера C(-426)T гена фактора V с наличием тромба в УЛП. Эти результаты могут быть использованы при планировании крупных исследований по изучению ассоциации полиморфных маркеров генов системы гемостаза с тромбозом УЛП при МА.

В рамках фармакогенетического исследования у больных мерцательной аритмией проводилось изучение эффективности бета-блокатора бетаксолола как средства контроля ЧСС. Предварительные результаты исследования позволяют предположить наличие ассоциации между полиморфизмом гена ADRB2 и отрицательным хронотропным эффектом бетаксолола. В настоящее время исследование продолжается.

Таким образом, кафедрой кардиологии и общей терапии уже в течение 10 лет проводятся исследования генетических аспектов важнейших сердечно-сосудистых заболеваний – гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, мерцательной аритмии. Эти исследования позволяют выявить группы больных высокого риска и индивидуализировать проводимую терапию. В настоящее время исследования генетических аспектов сердечно-сосудистых заболеваний продолжаются.