

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА НА ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Магамадов И. С., Скородумова Е. А., Костенко В. А.,  
Пивоварова Л. П., Арискина О. Б., Сиверина А. В.,  
Скородумова Е. Г.

Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Магамадов Иса Супьянович,  
ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им.  
И. И. Джанелидзе»,  
Будапештская ул., д. 3А, Санкт-Петербург,  
Россия, 192242.  
E-mail: isamagamadow17@gmail.com

Статья поступила в редакцию 17.03.2022  
и принята к печати 29.06.2022

### Резюме

**Актуальность.** Развитие персонализированной медицины и исследование генетических основ сердечно-сосудистых заболеваний являются перспективными направлениями в современной кардиологии. **Цель.** Оценить влияние полиморфизма T786C гена NOS3 на прогноз у пациентов, подвергшихся аортокоронарному шунтированию (АКШ). **Материалы и методы.** В исследование включено 60 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и многососудистым поражением коронарного русла по шкале SYNTAX I > 23 баллов. Первая группа: 39 человек — носители генотипов 786CC и 786TC, вторая — 21 человек с генотипом 786TT гена NOS3. У пациентов оценивались выраженность системной воспалительной реакции (СВР) в послеоперационном периоде, динамика изменения фракции выброса (ФВ) левого желудочка, а также клинические данные в течение 12 месяцев наблюдения после АКШ. **Результаты.** Наличие гетерозиготного и гомозиготного вариантов (TC/CC) гена NOS3 ассоциировано с более выраженной и пролонгированной СВР в послеоперационном периоде: лейкоцитоз в I группе  $10,8 \pm 0,6$  против  $8,7 \pm 0,6$  во второй ( $p = 0,022$ ) и С-реактивный белок (СРБ) в I выборке  $105,4 \pm 16,4$  против  $38,0 \pm 1,0$  во II ( $p = 0,001$ ). Шансы развития симптомов острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) в течение 12 месяцев наблюдения после выписки были достоверно выше в группе носителей генотипов TC/CC — в 4 раза по сравнению с носителями генотипа TT (ОШ 4,17; 95 % ДИ: 1,05–16,57;  $p = 0,044$ ). **Заключение.** У пациентов с ИБС и носительством генотипов 786TC/786CC гена NOS3, подвергающихся АКШ, отмечается более выраженная и пролонгированная СВР в послеоперационном периоде, а также повышенный риск острой декомпенсации ХСН в течение 12 месяцев после АКШ.

**Ключевые слова:** аортокоронарное шунтирование, ишемическая болезнь сердца, полиморфизм T786C гена NOS3, хроническая сердечная недостаточность, NOS3.

Для цитирования: Магамадов И.С., Скородумова Е.А., Костенко В.А., Пивоварова Л.П., Арискина О.Б., Сиверина А.В., Скородумова Е.Г. Влияние полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота на прогноз у пациентов после аортокоронарного шунтирования. Трансляционная медицина. 2022;9(3):13-23. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-3-13-23

# INFLUENCE OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTASE GENE POLYMORPHISM ON PROGNOSIS IN PATIENTS AFTER CORONARY BYPASS GRAFTING

Isa S. Magamadov, Elena A. Skorodumova, Viktor A. Kostenko, Lyudmila P. Pivovarova, Olga B. Ariskina, Anna V. Siverina, Elizaveta G. Skorodumova

Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine

## Corresponding author:

Isa S. Magamadov,  
St. Petersburg I. I. Dzhanelidze research  
institute of emergency medicine,  
Budapeshtskaya str., 3, Saint Petersburg,  
Russia, 192242.  
E-mail: isamagamadow17@gmail.com

Received 17 March 2022; accepted 29 June 2022

## Abstract

**Background.** Development of personalized medicine and study of the genetic basis of cardiovascular diseases are promising areas in modern cardiology. **Objective.** To evaluate effect of *NOS3* gene polymorphism on the prognosis in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG). **Design and methods.** The study included 60 patients with stable coronary heart disease (CAD) and multivessel coronary disease according to the SYNTAX I score > 23. The first group included 39 patients — carriers of the 786CC and 786TC genotypes, the second — 21 patients with the 786TT genotype of the *NOS3* gene. We assessed the severity of the systemic inflammatory response (SIR) in the postoperative period, the dynamics of changes in the ejection fraction (EF) of the left ventricle, as well as clinical data during 12 months after CABG. **Results.** The presence of heterozygous and homozygous variants (TC/CC) of the *NOS3* gene is associated with a more pronounced and prolonged SIR in the postoperative period. The chances of developing symptoms of acute decompensation of chronic heart failure (CHF) within 12 months after CABG were significantly 4 higher in the group of carriers of TC/CC genotypes. **Conclusions.** In patients with CAD and carriage of the 786TC/786CC genotypes of the *NOS3* gene undergoing CABG, there is a more pronounced and prolonged SIR in the postoperative period, as well as an increased risk of acute decompensation of CHF within 12 months after CABG.

**Key words:** chronic heart failure, coronary artery bypass grafting, coronary artery disease, *NOS3* gene T786C polymorphism, NOS3.

*For citation:* Magamadov IS, Skorodumova EA, Kostenko VA, Pivovarova LP, Ariskina OB, Siverina AV, Skorodumova EG. Influence of endothelial nitric oxide syntase gene polymorphism on prognosis in patients after coronary bypass grafting. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2022;9(3):13-23. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-3-13-23

**Список сокращений:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, ОШ — отношение шансов, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, СВР — системная воспалительная реакция, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая

сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, NO — оксид азота, NOS3 — синтаза оксида азота 3, NT-проBNP — мозговой натрийуретический пептид.

## Введение

Развитие персонализированной медицины и исследование генетических основ сердечно-сосудистых заболеваний являются перспективными

направлениями в современной кардиологии. В зависимости от выраженности атеросклеротического поражения венечных артерий, АКШ как метод реваскуляризации является одним из основных способов лечения этой патологии [1]. К развитию атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) приводит множество факторов, в том числе эндотелиальная дисфункция. Ее возникновение сопряжено с изменением продукции оксида азота (NO). Установлено, что он играет ключевую роль в релаксации, снижении миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, участвует в ингибировании адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию, а также окислению липопротеинов низкой плотности. Образование NO регулируется через изменение экспрессии или активности фермента эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) [2], которая кодируется геном *NOS3* (gene ID 4846; MIM 163729). Полиморфизм этого гена обуславливает недостаток наработки фермента, который является причиной снижения синтеза и высвобождения NO, что может привести к дисфункции эндотелия, а также служить основой для развития ИБС [3, 4]. Отмечено наличие ассоциации гетерозиготного и гомозиготного вариантов гена *NOS3* с повышенной агрегацией тромбоцитов и острым коронарным синдромом [5, 6], острым почечным повреждением у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) [7], артериальной гипертензией [8], а также инсулинрезистентностью [9].

### Цель

Оценить влияние полиморфизма гена *NOS3* на ближайший и отдаленный прогноз у пациентов, подвергшихся АКШ.

### Материалы и методы

В исследование включено 60 пациентов, поступивших в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе с 2018 по 2020 годы со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, которые подверглись операции АКШ.

Критерием включения в исследование являлось наличие стеноза ствола левой КА свыше 50 % и/или стеноза от 75 % двух или более эпикардальных артерий по данным селективной коронарографии (по диаметру артерии), тяжелое поражение коронарного русла по шкале SYNTAX I (больше 23 баллов). Критерием исключения из исследования было наличие тяжелых клапанных пороков сердца, аневризмы левого желудочка, фибрилляции предсердий, хронической болезни почек 4 стадии и выше, онкологических и острых воспалитель-

ных заболеваний, которые вызывают прямое нарушение регуляции системы оксида азота.

В зависимости от полиморфных вариантов гена *NOS3* (T786C) больные были разделены на 2 группы. Первую (I) выборку составили 39 человек — носители гомозиготного (CC) и гетерозиготного (TC) генотипов: 59,0 % мужчин, 41,0 % женщин, средний возраст —  $61,0 \pm 7,4$  лет, вторую (II) — 21 человек с генотипом 786TT гена *NOS3*: 68,0 % мужчин, 32,0 % женщин, средний возраст —  $62,0 \pm 4,9$  года. Медиана наблюдения составила 12,0 месяцев.

Для всех пациентов определяли полиморфизм гена *NOS3* методом полимеразной цепной реакции SNP-экспресс. Проводили анализ геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты, выделенной из лейкоцитов крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь».

Забор крови у больных проводили в рамках предоперационного обследования и через 7–10 дней после операции АКШ для проведения общего и биохимического анализов, также пациентам выполнялась электрокардиография и эхокардиография (ЭхоКГ). Все пациенты получали терапию, соответствующую современным национальным и европейским рекомендациям лечения стабильной ИБС. Через год после операции пациентов приглашали на визит для сбора анамнеза, осмотра и ЭхоКГ.

Статистический анализ выполнялся с помощью программного обеспечения SPSS v. 27 (IBM, США). Подсчет количества больных, необходимых для участия в исследовании, осуществлялся по формуле Лера с дальнейшей проверкой по номограммам Альтмана после проведения пилотного исследования, для выявления стандартных отклонений по выборкам. Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась по критерию Шапиро-Уилка. В зависимости от вида распределения количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены средним значением ( $M$ )  $\pm$  ошибка среднего ( $m$ ). Для сравнения в независимых группах показателей с этим распределением был использован параметрический непарный  $t$ -тест Стьюдента. При распределении количественных показателей, отличных от нормального, данные представлены в виде медианы ( $Me$ ) с указанием межквартильного интервала (25–75 %). Для сравнения в независимых группах таких показателей применялся непараметрический  $U$ -тест Манна-Уитни. Кроме этого, использовался однофакторный анализ — отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов и медикаментозная терапия

Показатель	Группа 1 n = 39	Группа 2 n = 21	p
ГБ, n (%)	36 (92,2)	17 (81,5)	p > 0,05
ПИКС, n (%)	32 (82,6)	15 (71,0)	p > 0,05
СД2, n (%)	8 (20,7)	3 (14,6)	p > 0,05
Курение, n (%)	24 (60,0)	15 (71,2)	p > 0,05
Аспирин, n (%)	39 (100)	21 (100)	p > 0,05
Ингибиторы P2Y12, n (%)	39 (100)	21 (100)	p > 0,05
Бета-блокаторы, n (%)	38 (97)	21 (100)	p > 0,05
иАПФ/БРА, n (%)	36 (92,3)	19 (90,0)	p > 0,05
Статины, n (%)	33 (84,6)	17 (80,9)	p > 0,05
Са-блокаторы, n (%)	23 (58,9)	9 (42,3)	p > 0,05
АМПК, n (%)	10 (25,6)	2 (9,5)	p > 0,05
Нитраты, n (%)	7 (18,0)	5 (23,8)	p > 0,05
Диуретики, n (%)	10 (25,6)	5 (23,8)	p > 0,05

Примечание: ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ГБ — гипертоническая болезнь. СД2 — сахарный диабет 2 типа, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы ангиотензина II, АМПК — антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Table 1. Clinical characteristics of patients and drug therapy

Parameter	Group 1 n = 39	Group 2 n = 21	p
AH, n (%)	36 (92.2)	17 (81.5)	p > 0.05
HIM, n (%)	32 (82.6)	15 (71.0)	p > 0.05
DM2, n (%)	8 (20.7)	3 (14.6)	p > 0.05
Smoking, n (%)	24 (60.0)	15 (71.2)	p > 0.05
Aspirin, n (%)	39 (100)	21 (100)	p > 0.05
P2Y12 inhibitors, n (%)	39 (100)	21 (100)	p > 0.05
Beta-blockers, n (%)	38 (97)	21 (100)	p > 0.05
iACE/ARBs, n (%)	36 (92.3)	19 (90.0)	p > 0.05
Statins, n (%)	33 (84.6)	17 (80.9)	p > 0.05
Ca-blockers, n (%)	23 (58.9)	9 (42.3)	p > 0.05
AMPK, n (%)	10 (25.6)	2 (9.5)	p > 0.05
Nitrates, n (%)	7 (18.0)	5 (23.8)	p > 0.05
Diuretics, n (%)	10 (25.6)	5 (23.8)	p > 0.05

Note: HIM — history of myocardial infarction, AH — arterial hypertension, DM2 — Type 2 diabetes mellitus, iACE — angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs — angiotensin II blockers, MRA — mineralocorticoid receptor antagonists

**Результаты и обсуждение**

Частота распределения полиморфных вариантов гена *NOS3* среди пациентов, включенных в исследование, была следующей: ТТ — 35 % (21), ТС — 40 % (24), СС — 25 % (15), что примерно согласуется с результатами, описанными другими авторами [5, 10]. Однако обращало на себя внимание, что генотип СС в 3,5 раза чаще встречался — по сравнению с выборкой здоровых лиц по литературным данным [10]. Это, вероятно, было обусловлено отбором пациентов исходно с более тяжелым атеросклеротическим поражением КА, поступивших для оперативного лечения.

Клиническая характеристика больных и медикаментозная терапия представлены в таблице 1.

Самым частым коморбидным заболеванием в выборках была ГБ, которая встречалась свыше 80 % в обеих группах. Аналогичная тенденция имела место и с распределением ПИКС — 82 и 71 % в I и II выборках соответственно ( $p > 0,05$ ). СД и такой значимый фактор риска, как курение, выявлялись в исследуемых когортах приблизительно в одинаковых процентных соотношениях. У пациентов в обеих группах отмечалась высокая приверженность к терапии.

У 36 (92 %) пациентов из первой и у 19 (90 %) больных из второй группы АКШ проводилось в условиях искусственного кровообращения (ИК) с использованием тепловой кровяной калиевой карди-

оплегии, в остальных случаях АКШ проводилось в условиях работающего сердца. Характеристика анатомического поражения коронарного русла и особенности АКШ представлены в таблице 2.

Тяжесть поражения коронарного русла определялась по шкале SYNTAX I; так, средний балл в сравниваемых когортах был сопоставим —  $33,4 \pm 6,5$  и  $31,5 \pm 7,3$  в первой и второй группах соответственно. Количество шунтов, наложенных на КА в I выборке, составило  $2,8 \pm 0,2$ , во II —  $2,8 \pm 0,2$  ( $p > 0,05$ ). Среднее время ИК составляло  $79,4 \pm 7,1$  в первой и  $77,9 \pm 5,9$  во второй когорте ( $p > 0,05$ ).

Известно, что ключевыми маркерами СВР являются лейкоцитоз и высокие значения СРБ крови [11, 12]. Для оценки профиля пациента производили анализ лабораторных показателей как на момент госпитализации на плановое АКШ, так и на 7–10 сутки после операции. Лабораторные показатели до и после АКШ представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы, лейкоцитоз перед выпиской больного из стационара после АКШ отмечался у пациентов первой группы достоверно чаще относительно второй ( $10,8 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$  против  $8,7 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p = 0,022$ ). Такая же тенденция наблюдалась и в отношении СРБ крови: у пациентов I выборки —  $105,4 \pm 16,4 \text{ мг/л}$ , что в 2,7 раза больше средних значений II —  $38,0 \pm 1,0 \text{ мг/л}$  ( $p < 0,001$ ).

Как отмечено выше, показатели лейкоцитоза и СРБ были более выражены к моменту выписки

**Таблица 2. Характеристика коронарного русла и особенности операции**

Показатель	Группа 1 n = 39	Группа 2 n = 21	p
Шкала SYNTAX I, баллы	$33,4 \pm 6,5$	$31,5 \pm 7,3$	$p > 0,05$
Количество шунтов, n	$2,8 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,2$	$p > 0,05$
Время ИК, минуты	$79,4 \pm 7,1$	$77,9 \pm 5,9$	$p > 0,05$

Примечание: шкала SYNTAX I (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) — система балльной оценки в зависимости от количества и локализации стенозов КА

**Table 2. Characteristics of the coronary anatomy and features of the operation**

Parameter	Group 1 n = 39	Group 2 n = 21	p
Score SYNTAX I, score	$33.4 \pm 6.5$	$31.5 \pm 7.3$	$p > 0.05$
Number of shunts, n	$2.8 \pm 0.2$	$2.9 \pm 0.2$	$p > 0.05$
CB time, minutes	$79.4 \pm 7.1$	$77.9 \pm 5.9$	$p > 0.05$

Note: SYNTAX I scale (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) is a scoring system depending on the number and location of coronary stenoses



из стационара в группе носителей аллеля С, что могло являться признаком более выраженного системного воспалительного ответа на оперативное вмешательство. Как было показано в исследованиях G. M. Felker и соавторов, M. Tonelli и соавторов, RDW может являться одним из маркеров системной воспалительной реакции, ассоциированной с худшим прогнозом у пациентов с ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [13, 14]. В сравниваемых нами выборках средние значения RDW были статистически выше в I группе, чем во II ( $13,6 \pm 0,1$  % против  $13,0 \pm 0,1$  %,  $p < 0,001$ ). Аналогичные отклонения отмечены в отношении PDW и P-LCR. Так, у пациентов из первой группы они были достоверно выше

по сравнению со второй  $13,6 \pm 0,4$  % против  $11,9 \pm 0,3$  % и  $33,3 \pm 1,6$  % против  $27,6 \pm 1,1$  % соответственно ( $p < 0,05$ ). В литературе есть данные о взаимосвязи повышения PDW и P-LCR с повышенной частотой послеоперационной фибрилляции предсердий [15, 16, 17], а также связи PDW с частотой окклюзий венозных шунтов в течение года после АКШ [18], а увеличение RDW ассоциировалось с повышенной внутрибольничной смертностью и долгосрочной выживаемостью у пациентов, перенесших изолированное АКШ [19, 20].

На момент выписки из стационара ХСН преобладала в I выборке, что отражало более высокое содержание в крови NT-proBNP —  $1018,5 \pm 158,6$ ; во II —  $371,6 \pm 60,2$  ( $p < 0,05$ ). У пациентов с ИБС

Таблица 3. Лабораторные показатели до и после АКШ

Показатель	До АКШ			После АКШ	
	Группа 1 n = 39	Группа 2 n = 21	p	Группа 1 n = 39	Группа 2 n = 21
Лейкоциты, $10^9/л$	$8,4 \pm 0,6$	$7,9 \pm 0,6$	0,06	$10,8 \pm 0,6$	$8,7 \pm 0,6$
RDW-CV, %	$13,4 \pm 0,1$	$13,2 \pm 0,1$	0,08	$13,6 \pm 0,1$	$13,0 \pm 0,1$
PDW, %	$12,9 \pm 0,2$	$11,8 \pm 0,2$	0,64	$13,6 \pm 0,4$	$11,9 \pm 0,3$
P-LCR, %	$31,3 \pm 0,9$	$29,8 \pm 0,9$	0,08	$33,3 \pm 1,6$	$27,6 \pm 1,1$
СРБ, мг/л	$4,1 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,4$	0,001	$105,4 \pm 16,4$	$38,0 \pm 1,0$
NT pro-BNP, пг/мл	$302,1 \pm 52,4$	$371,6 \pm 60,2$	0,203	$1018,5 \pm 158,6$	$8,7 \pm 0,6$

Примечание: RDW-CV — ширина распределения эритроцитов, PDW — ширина распределения тромбоцитов, P-LCR — содержание крупных тромбоцитов, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид

Table 3. Laboratory parameters before and after CABG

Parameter	Before CABG			After CABG	
	Group 1 n = 39	Group 2 n = 21	p	Group 1 n = 39	Group 2 n = 21
WBC, $10^9/l$	$8.4 \pm 0.6$	$7.9 \pm 0.6$	0.06	$10.8 \pm 0.6$	$8.7 \pm 0.6$
RDW-CV, %	$13.4 \pm 0.1$	$13.2 \pm 0.1$	0.08	$13.6 \pm 0.1$	$13.0 \pm 0.1$
PDW, %	$12.9 \pm 0.2$	$11.8 \pm 0.2$	0.64	$13.6 \pm 0.4$	$11.9 \pm 0.3$
P-LCR, %	$31.3 \pm 0.9$	$29.8 \pm 0.9$	0.08	$33.3 \pm 1.6$	$27.6 \pm 1.1$
CRP, mg/l	$4.1 \pm 0.3$	$3.9 \pm 0.4$	0.001	$105.4 \pm 16.4$	$38.0 \pm 1.0$
NT pro-BNP, pg/ml	$302.1 \pm 52.4$	$371.6 \pm 60.2$	0.203	$1018.5 \pm 158.6$	$8.7 \pm 0.6$

Note: WBC — white blood cells, RDW-CV — red blood cell distribution width, PDW — platelet distribution width, P-LCR — platelet-large cell ratio, NT-proBNP — N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide

повышенный уровень NT-proBNP может быть связан с повышенной частотой инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в отдаленном периоде наблюдения [21]. В исследовании, проведенном Jeffrey P. Jacobs и соавторами, высокие уровни NT-proBNP у пациентов, перенесших АКШ, сочетались с повторными госпитализациями в течение 1 года или высокой смертностью [22].

Фракция выброса (ФВ) левого желудочка является важнейшим из эхокардиографических предикторов смертности после АКШ. При этом больные с разным уровнем ФВ могут иметь различный прогноз, который будет влиять на послеоперационные результаты [23].

Динамика ФВ в предоперационном периоде, а также на 7–10 день и через 1 год после АКШ приведена в таблице 4.

В I когорте ФВ в предоперационном периоде была ниже  $51,8 \pm 2,1$  % по сравнению со II —  $64,5 \pm 2,9$  % ( $p = 0,001$ ). В литературе достаточно много данных, оценивающих влияние предоперационной ФВ; так, Aida Fallahzadeh с соавторами показали, что 5-летняя смертность у пациентов с нормальной ФВ, умеренно сниженной и значительно сниженной ФВ составила 9,5 %, 12,8 % и 22,7 % соответственно [23]. Есть сведения о сравнительно низкой ФВ у пациентов с ИБС и полиморфизмом гена *NOS3* по сравнению со здоровыми лицами [10, 24]. В I выборке отмечалось увеличение ФВ от  $51,8 \pm 2,1$  % в предоперационном периоде до  $55,3 \pm 2,7$  % через 12 месяцев после операции ( $p = 0,09$ ).

Для оценки функционального класса ХСН использовался тест 6-минутной ходьбы; так, в первой группе пациенты проходили средним  $414,1 \pm 13,5$  м по сравнению со второй  $480,9 \pm 15,3$  м ( $p = 0,002$ ). В I группе 2 функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца имели 28 пациентов (71,2 %), а 11 (28,8 %) больных соответствовали 3 ФК. Во II выборке 2 ФК имели 19 больных (90,5 %) и соответственно 3 ФК был у 2 пациентов (9,5 %).

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) является наиболее частым осложнением АКШ, и ее встречаемость может достигать 30 % по разным литературным источникам [25, 26]. Частота возникновения ПОФП в исследуемых выборках представлена на рисунке 1.

Как видно из рисунка 2, ПОФП в 1,7 раза в чаще встречалась в группе I по сравнению с II ( $p > 0,05$ ), однако разница статистически не была достоверной.

Еще одним из нередких и грозных осложнений АКШ является периоперационный ИМ. Наиболее частыми причинами, связанными с трансплантатом, являются ранняя недостаточность коронарного шунта, его окклюзия или перегиб, анастомотический стеноз или спазм трансплантата. Не связанный с трансплантатом ИМ может быть вызван нестабильностью гемодинамики вследствие тахикардии, кардиогенного или гиповолемического шока, а также несоответствием между потреблением и доставкой кислорода ввиду тяжелой дыхательной недостаточности, ане-

Таблица 4. Динамика ФВ в период наблюдения

	ФВ, %		
	До АКШ	На 7–10 день после АКШ	Через 1 год после АКШ
Группа I	$51,8 \pm 2,1$	$50,3 \pm 2,5$	$55,3 \pm 2,7^*$
Группа II	$64,5 \pm 2,9$	$64,1 \pm 2,7$	$63,2 \pm 2,2$

Примечание: \*—  $p = 0,09$  между ФВ до АКШ и через 1 год после АКШ

Table 4. Dynamics of EF during the observation period

	EF, %		
	Before CABG	7–10 day after CABG	1 year after CABG
Group I	$51.8 \pm 2.1$	$50.3 \pm 2.5$	$55.3 \pm 2.7^*$
Group II	$64.5 \pm 2.9$	$64.1 \pm 2.7$	$63.2 \pm 2.2$

Note: \*—  $p = 0.09$  between EF before CABG and 1 year after CABG

мии и гипертрофии левого желудочка [27]. Частота выявляемого периоперационного ИМ зависит от критериев диагностики. Так, в работе M. S. Cho с соавторами (2017 г.) продемонстрировано, что частота развития периоперационного ИМ в одной

выборке варьирует от 1,9 % до 18,3 % при использовании различных диагностических критериев [28]. А по данным L. Nalysnyk с соавторами, частота периоперационных инфарктов миокарда может достигать 30 % [29]. В нашем исследовании

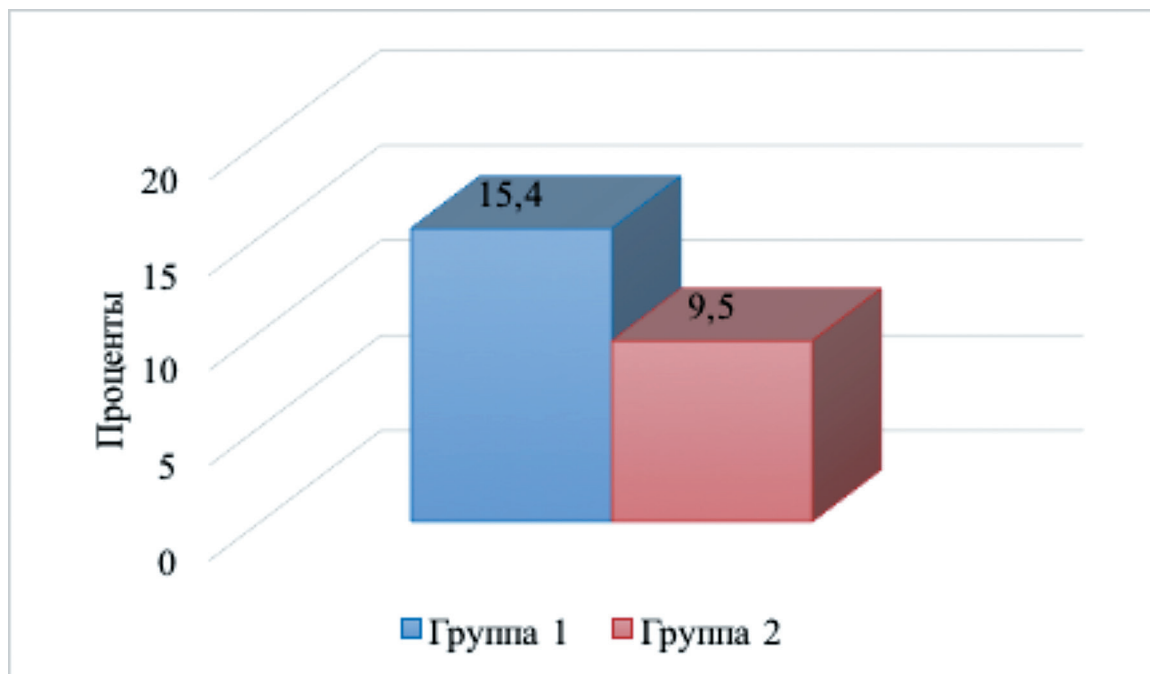


Рис. 1. Частота возникновения ПОФП в исследуемых группах

Figure 1. The incidence of POAF in the study groups

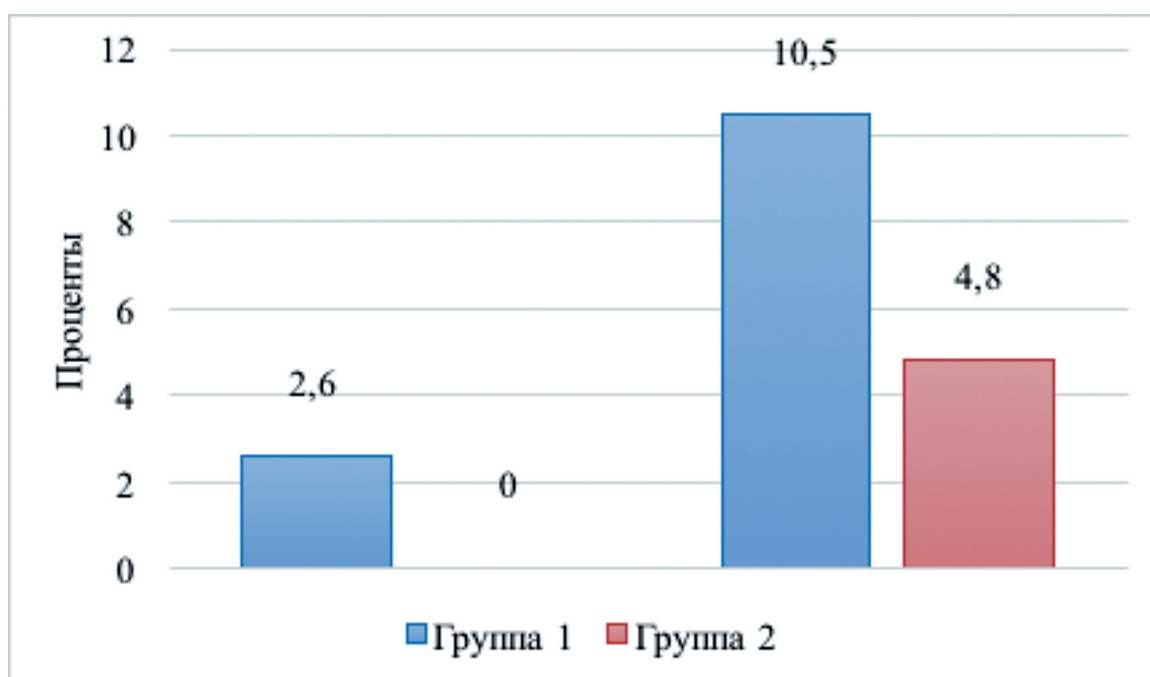


Рис. 2. Летальность в стационаре и в течение 12 месяцев наблюдения

Figure 2. Mortality in the hospital and within 12 months of observation



Таблица 5. Клинические исходы в течение 12 месяцев наблюдения

Показатель	Группа I (n = 39)		Группа II (n = 21)	
	n	%	n	%
ОКС	2	5,1	1	4,8
ХСН	16	41,0	3	14,3

Примечание: ОКС — острый коронарный синдром

Table 5. Clinical outcomes during 12 months of follow-up

Parameter	Group I (n = 39)		Group II (n = 21)	
	n	%	n	%
ACS	2	5.1	1	4.8
CHF	16	41.0	3	14.3

Note: ACS — acute coronary syndrome

использовались критерии ИМ 5 типа, ассоциированного с АКШ, четвертое универсальное определение инфаркта миокарда [30]. В исследуемых группах частота этого осложнения была сравнительно низкой: всего 2 периоперационных ИМ, и встречались они в равных количествах, по 1 случаю в каждой выборке.

Между группами пациентов, являющихся носителями ТТ и ТС/СС генотипов, была проведена сравнительная оценка отдаленных клинических результатов, данные представлены в таблице 5.

Шансы развития симптомов острой декомпенсации ХСН в течение 12 месяцев наблюдения после выписки были достоверно выше в группе носителей генотипов ТС/СС — в 4 раза по сравнению с носителями генотипа ТТ (ОШ 4,17; 95 % ДИ: 1,05–16,57). Достоверной разницы в сравниваемых группах в отношении возникновения ОКС в течение 12 месяцев наблюдения выявлено не было, что, возможно, связано с небольшим количеством наблюдений.

Летальность в группах сравнения в стационаре и за 12 месяцев наблюдения представлена на рисунке 2.

Летальных исходов в стационаре у пациентов с генотипом ТТ зафиксировано не было, в отличие от группы с носительством С аллеля, среди которых умер 1 человек, что составило госпитальную летальность 2,6 %. Среди всех больных, подвергшихся АКШ, госпитальная летальность составила 1,67 %, что соответствует средним значениям при объеме операций менее 100 операций в год [31].

За 12 месяцев после выписки из стационара в группе с генотипом 786СС и 786ТС гена *NOS3* умерло 4 человека в сравнении с 1 пациентом из когорты с генотипом 786ТТ. Таким образом, частота летального исхода в течение 12 месяцев с момента выписки после АКШ у пациентов в I выборке оказались 2,3 раза выше, чем у пациентов во II, однако различия были статистически недостоверны ( $p = 0,65$ ). Общая летальность составила 12,8 % в первой группе и 4,8 % — во второй.

### Выводы

1. Показатели лейкоцитов и СРБ были достоверно выше в послеоперационном периоде в группе с носительством аллеля С полиморфизма Т786С гена *NOS3*, что свидетельствует о более выраженной и пролонгированной СВР.

1. У пациентов с генотипами 786ТС/786СС гена *NOS3* и показаниями к АКШ риск развития острой декомпенсации ХСН в течение 12 месяцев после операции в 4,17 раза выше по сравнению с больными с генотипом 786ТТ.

2. Носительство аллеля С полиморфизма Т786С гена *NOS3* у больных со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, подвергающихся АКШ, можно рассматривать как маркер неблагоприятного исхода заболевания.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

## Список литературы / References

1. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165.
2. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: WHO, 2011;3.
3. Deanfield J, Halcox J, Rabelink T. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115:1285-1295.
4. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. T-786C mutation in the 5'flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation*. 1999;99: 2864-2870.
5. Muslimova EF, Rebrova TY, Afanasiev SA, et al. GENOTYPE -786CC OF THE ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE *GENE NOS3* AS A FACTOR OF ADVERSE CORONARY HEART DISEASE COURSE AND INCREASED ON-TREATMENT PLATELET AGGREGATION. *Russ J Cardiol*. 2017;10:29-32. In Russian [Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А. и др. Генотип -786СС гена эндотелиальной NO-синтазы NOS3 как фактор неблагоприятного течения ишемической болезни сердца и риска повышенной агрегации тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов. Российский кардиологический журнал. 2017;10:29-32].
6. Parkhomenko AN, Lutay YaM, Irkin OI, et al. Clinical and prognostic significance of endothelial NO-synthetase gene polymorphism in patients with acute coronary syndromes. *Emergency medicine*. 2014;3(58):45-54. In Russian [Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И. и др. Клинико-прогностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтетазы у больных с острыми коронарными синдромами. Медицина неотложных состояний. 2014;3(58):45-54].
7. Siverina AV, Skorodumova EA, Kostenko VA, et al. The connection between the clinical picture of myocardial infarction associated with cardiorenal syndrome with *NOS3 gene* polymorphism and systemic inflammatory response. *Herald of NorthWestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(4):15-22. In Russian [Сиверина А.В., Скородумова Е.А., Костенко В.А. и др. Связь клинической картины инфаркта миокарда, ассоциированного с кардиоренальным синдромом, с полиморфизмом гена *NOS3* и системной воспалительной реакцией. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018;10(4):15-22].
8. Cruz-González I, Corra E, Sánchez-Ledesma M, et al. Association between -T786C *NOS3* polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2009;9:35.
9. Vecoli C, Andreassi MG, Liga R, et al. T-786→C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with insulin resistance in patients with ischemic or non- ischemic cardiomyopathy. *BMC Medical Genetics* 2012;13:92.
10. Muslimova EF. ASSOCIATION BETWEEN *NOS3* AND *ITGB3* POLYMORPHISMS AND THE RISK OF CORONARY ARTERY DISEASE. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;31(2):22-25. In Russian [Муслимова Э.Ф. Ассоциация полиморфизмов генов *NOS3* и *ITGB3* с риском развития ишемической болезни сердца. Сибирский медицинский журнал 2016;31(2):22-25].
11. Kuzin MI, Shkrob OC, Kuzin NM, et al. *Hirurgicheckie bolezni: Uchebnik*. Ed. by M.I. Kuzina. 3rd ed. Moscow: Medicina, 2002. p. 784. In Russian [Кузин М.И., Шкроб О.С., Кузин Н.М. и др. Хирургические болезни: Учебник / Под ред. М.И. Кузина. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – 784 с].
12. Bone RC. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA*. 1992;268(24):3452-3455.
13. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ. et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: Data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007;50(1):40-47.
14. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*. 2008;117:163-168.
15. Ozsiz KK, Sanri US, Toktas F, et al. Relationship between red cell distribution width and mean platelet volume with new onset atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting. *Bratisl Lek Listy*. 2018;119(6):335-340.
16. Pala AA, Urcun YS. Is the Mean Platelet Volume a Predictive Factor for Atrial Fibrillation Developing After Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients. *Heart Surg Forum*. 2020;23(6):809-814.
17. Weymann A, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Popov AF, et al. Haematological indices as predictors of atrial fibrillation following isolated coronary artery bypass grafting, valvular surgery, or combined procedures: a systematic review with meta-analysis. *Kardiol Pol*. 2018;76(1):107-118.
18. Ege MR, Guray U, Guray Y, et al. Platelet distribution width and saphenous vein disease in patients after CABG. Association with graft occlusion. *Herz*. 2013;38(2):197-201.
19. Richard W, Neeraj M, Matthew Sh, et al. Red cell distribution width and coronary artery bypass surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2013;43(6):1165-1169.
20. Benedetto U, Angeloni E, Melina G, et al. Red blood cell distribution width predicts mortality after coronary artery bypass grafting. *Int J Cardiol*. 2013;165(2):369-371.
21. Schnabel R, Lubos E, Rupprecht H, et al. B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the Athero Gene study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:552-558.
22. Jeffrey P, Jacobs, Shama S, et al. The Association between Novel Biomarkers and 1-year Readmission or Mortality after Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(4):1122-1128.
23. Aida F, Ali Sh, Ali A. Significance of preoperative left ventricular ejection fraction in 5-year outcome after isolated CABG. *J Cadiothorac Surg*. 2021;16:353.
24. Severino, D'Amato P, Prosperi A., et al. Potential Role of eNOS Genetic Variants in Ischemic Heart Disease Susceptibility and Clinical Presentation. *J. Cardiovasc. Dev. Dis*. 2021;8(9):116.
25. Maaros M, Tuomainen R, Price J, et al. Preventive strategies for atrial fibrillation after cardiac surgery in Nordic countries. *Scand J Surg*. 2013;102(3):178-181.
26. Yadava M, Hughey AB, Crawford TC. Postoperative atrial fibrillation: incidence, mechanisms, and clinical correlates. *Heart Fail Clin*. 2016;12(2):299-308.
27. Argunova YuA., Larionov MV. Perioperative myocardial infarction during coronary artery bypass

grafting. The main approaches to diagnosis and prevention. Russian Journal of Cardiology. 2019;8:124-131. In Russian. [Аргунова Ю.А., Ларионов М.В. Периоперационный инфаркт миокарда при выполнении коронарного шунтирования. Основные подходы к диагностике и профилактике. Российский кардиологический журнал. 2019;8:124-131].

28. Cho MS, Ahn JM, Lee CH, et al. Differential rates and clinical significance of periprocedural myocardial infarction after stenting or bypass surgery for multivessel coronary disease according to various definitions. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10(15):1498-507.

29. Nalysnyk L, Fahrbach K, Reynolds MW, et al. Adverse events in coronary artery bypass graft (CABG) trials: a systematic review and analysis. Heart. 2003;89:767-72.

30. Kristian Th, Joseph S, Allan S, et al. ESC Scientific Document Group, Fourth universal definition of myocardial infarction. European Heart Journal. 2019;40(3):237-269.

31. Mohr F, Morice M, Kappetein A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. Lancet. 2013;381:629-638.

#### **Информация об авторах:**

Магаматов Иса Супьянович, врач-кардиолог отделения кардиохирургии СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе;

Скородумова Елена Андреевна, д.м.н., старший научный сотрудник отдела неотложной кардиологии и ревматологии СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе;

Костенко Виктор Авенирович, д.м.н., руководитель отдела неотложной кардиологии и ревматологии СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе;

Пивоварова Людмила Павловна, д.м.н., руководитель отдела лабораторной диагностики СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе;

Арискина Ольга Борисовна, к.б.н., научный сотрудник отдела лабораторной диагностики СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе;

Сиверина Анна Викторовна, младший научный сотрудник отдела неотложной кардиологии и ревматологии СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе;

Скородумова Елизавета Геннадьевна, младший научный сотрудник отдела неотложной кардиологии и ревматологии СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе.

#### **Author information:**

Isa S. Magamadov, cardiologist, cardiosurgery department, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Elena A. Skorodumova, MD., senior researcher, Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Viktor A. Kostenko, MD, head of Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Lyudmila P. Pivovarova, MD, head of Department of laboratory diagnostics, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Olga B. Ariskina, PhD, researcher, Department of laboratory diagnostics, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Anna V. Siverina, MSc, junior researcher, Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Elizaveta G. Skorodumova, MSc, junior researcher, Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine.