Creative Cardiology. 2018; 12 (2)
DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-2-146-158
Original articles

УДК 616.61-008:613.24:616.132.2-089.819.5:612.014.3

***О.А. Миролюбова*[1], *А.С. Мосеева*[1], *А.Н. Шонбин*[2]**

РОЛЬ ОЖИРЕНИЯ В ДИНАМИКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК И ПРОЦЕССАХ Fas-ОПОСРЕДОВАННОГО АПОПТОЗА ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ

[1] ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Троицкий пр-т, 51, г. Архангельск, 163001, Российская Федерация;
[2] ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», ул. Суворова, 1, г. Архангельск, 163001, Российская Федерация

Миролюбова Ольга Алексеевна, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой, кардиолог, orcid.org/0000-0003-4562-8398;

Мосеева Анна Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент, кардиолог, orcid.org/0000-0002-2904-3966;

Шонбин Алексей Николаевич, канд. мед. наук, заведующий отделением, orcid.org/0000-0002-1361-7945

Цель. Оценить влияние ожирения на активацию Fas-опосредованного апоптоза и клубочковую функцию почек у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СН-сФВ) после аортокоронарного шунтирования (АКШ) без искусственного кровообращения (ИК).

Материал и методы. В исследование включены 30 пациентов, которым выполнена операция АКШ без ИК. Сформированы две группы: с ожирением и без ожирения, которые не различались по полу и возрасту и страдали СН-сФВ. До операции и через 48 ч, 7 дней после в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) были определены биомаркеры апоптоза: растворимый Fas-лиганд (sFasL), растворимый Fas-рецептор (sFas), матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9), тканевой ингибитор MMP (TIMP-1). Через 7 дней и 1 год после операции определена динамика скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Результаты. Выявлено повышение проапоптотического sFasL у больных с ожирением через 48 ч после операции и более низкий уровень антиапоптотического маркера sFas у всех исследуемых больных по сравнению с исходными значениями. Выявлена различная динамика СКФ через год после операции: у пациентов без ожирения – повышение, с ожирением – снижение. Также появилось различие в СКФ между группами (у больных без ожирения 111,0±22,2 мл/мин/1,73 м^2, с ожирением –82,0±25,0 мл/мин/1,73 м^2, p=0,005), через год после АКШ без ИК, чего не было до операции. Показано, что значение индекса массы тела более 28 кг/м^2 является предиктором снижения СКФ через 1 год после АКШ без ИК.

Выводы. В раннем периоде после АКШ без ИК у пациентов с ожирением выявлена активация процессов апоптоза с повышением sFasL и снижением sFas, что отражает дисбаланс в системе Fas-опосредованного апоптоза. Отмечена различная динамика СКФ в зависимости от ожирения: у пациентов с ожирением – снижение, без ожирения – повышение.

Ключевые слова: динамика функции почек; сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; Fas-опосредованный апоптоз; аортокоронарное шунтирование без искусственного кровообращения.

Для цитирования: Миролюбова О.А., Мосеева А.С., Шонбин А.Н. Роль ожирения в динамике функционального состояния почек и процессах Fas-опосредованного апоптоза после аортокоронарного шунтирования на работающем сердце. *Креативная кардиология*. 2018; 12 (2): 146–58. DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-2-146-158.

Для корреспонденции: Миролюбова Ольга Алексеевна, e-mail: o.mirolyubova@yandex.ru

O.A. Mirolyubova[1], *A.S. Moseeva*[1], *A.N. Shonbin*[2]

THE ROLE OF OBESITY IN THE DYNAMICS OF RENAL FUNCTION AND Fas-MEDIATED APOPTOSIS AFTER OFF-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS ON A BEATING HEART

[1] Northern State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation,
Troitskiy prospekt, 51, Arkhangelsk, 163001, Russian Federation;
[2] E.E. Volosevich First City Clinical Hospital of the Arkhangelsk region,
ulitsa Suvorova, 1, Arkhangelsk, 163001, Russian Federation

Ol'ga A. Mirolyubova, Dr Med. Sc., Professor, Chief of Chair, Cardiologist,
orcid.org/0000-0003-4562-8398;
Anna S. Moseeva, Cand. Med. Sc., Assistant Professor, Cardiologist,
orcid.org/0000-0002-2904-3966;
Aleksey N. Shonbin, Cand. Med. Sc., Head of Department,
orcid.org/0000-0002-1361-7945

Objective. To assess the effect of obesity on activation of Fas-mediated apoptosis and glomerular kidney function in heart failure with preserved ejection fraction (HF-pEF) patients after off-pump coronary artery bypass (OPCAB).

Material and methods. 30 patients with HF-pEF survived OPCAB were included. Two groups were formed: with obesity and without obesity, which did not differ by sex and age. Soluble Fas receptor (sFas), sFas ligand (sFasL), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) were assessed by ELISA before the operation, in 48 h and 7 days after OPCAB. The changes of glomerular filtration rate (GFR) were determined in 7 days and 1 year after OPCAB.

Results. We revealed significant increase of sFasL in obese patients and lower values of antiapoptotic sFas in common group in 48 h after OPCAB. There was different dynamics of GFR: increase in patients without obesity and reduction in obese in 1 year after OPCAB. GFR in patients without obesity was higher than in obese patients over year (111.0±22.2 vs 82.0±25.0 ml/min/1.73 m²; $p=0.005$). Such a difference was absent before surgery. Body mass index over 28 kg/m² appeared to be GFR reduction predictor in 1 year after OPCAB.

Conclusion. In the early period after OPCAB apoptosis process activation with higher sFasL in 48 hours in obese patients and lower of antiapoptotic factor sFas levels were identified. Changes of GFR were associated with obesity: we revealed GFR reduction in obese patients and increased in those without obesity after OPCAB meaning the follow-up necessity in obese patients.

Keywords: Dynamic of kidney function, heart failure with preserved ejection fraction, Fas-mediated apoptosis, off-pump coronary artery bypass.

For citation: Mirolyubova O.A., Moseeva A.S., Shonbin A.N. The role of obesity in the dynamics of renal function and Fas-mediated apoptosis after off-pump coronary artery bypass on a beating heart. *Creative Cardiology*. 2018; 12 (2): 146–58 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-2-146-158

For correspondence: Ol'ga A. Mirolyubova, e-mail: o.mirolyubova@yandex.ru

Acknowledgements. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received August 23, 2017
Accepted September 22, 2017

Введение

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) без искусственного кровообращения (ИК) улучшает прогноз и качество жизни больных ишемической болезнью сердца (ИБС). В большинстве исследований эффективность операции оценивается по частоте кардиоваскулярных событий и выживаемости пациентов, а также динамике функционального состояния сердечно-сосудистой системы. В повседневной врачебной практике меньше внимания уделяется функции почек в ближайшем и отдаленном периодах после АКШ. J.M. ter Maaten et al. опубликовали обзор, в котором обсуждаются современные представления о связи сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СН-сФВ) и почечной дисфункции [1]. Предполагается системность и однотипность патофизиологических

механизмов, участвующих в ремоделировании сердца и развитии дисфункции почек.

В современных исследованиях были идентифицированы причинно-следственные отношения между началом микроваскулярной дисфункции, системным воспалением и дисфункцией кардиомиоцитов и выживаемостью при СН-сФВ. Эти три биологические составляющие значимо подвержены влиянию системных и метаболических факторов риска. Хроническая болезнь почек (ХБП) даже на легких стадиях ведет к метаболическим и системным нарушениям, индуцирующим статус активного системного воспаления, который может приводить к развитию гипертрофии миокарда и интерстициальному фиброзу через перекрестное вовлечение в патологический процесс микрососудистого русла и кардиомиоцитов [1]. Многие факторы сердечно-сосудистого риска, ассоциированные с СН-сФВ, такие как диабет, ожирение, дислипидемия, курение, гипертония и ХБП, потенциально вызывают эндотелиальную дисфункцию и микроваскулярную рарефакцию (разрежение) – нарушение баланса между сосудистой деструкцией и регенерацией – снижение плотности капилляров [2–4]. Реперфузионные повреждения, которые сопровождают операцию реваскуляризации миокарда, также можно отнести к подобным факторам риска, после эпизода реперфузии может наблюдаться дальнейшее повреждение сердца и почек, что связано со значительным увеличением продукции свободных радикалов и содержания кальция, способных индуцировать апоптоз [5, 6]. Ранее в экспериментальном исследовании с помощью биохимических и морфологических методов был продемонстрирован апоптоз в миокарде крыс при реперфузии [7]. В другой работе показано, что в сердцах оперированных животных (свиней) был повышен апоптоз кардиомиоцитов во всех отделах сердца (левый и правый желудочки, левое предсердие), тогда как в сердцах неоперированных животных наблюдалось очень небольшое количество апоптотирующих клеток [8]. Большой интерес вызывают результаты изучения молекул Fas/FasL, представляющих собой систему сигнальных молекул апоптоза, увеличение уровня растворимых их форм обнаруживается при ряде заболеваний. Еще в 1997 г. K. Nishigaki et al. было показано, что у больных с СН наблюдалось увеличение в сыворотке крови концентрации sFas, уровень которого коррелировал с выраженностью СН [9]. Поскольку в последних источниках литературы среди общих патофизиологических механизмов СН-сФВ и почечной дисфункции рассматривается нарушение в системе микроциркуляции [1], стоит обратиться к более ранним работам, которые свидетельствуют о том, что после описания фокальной фибромышечной дисплазии в почках ее стали выявлять в сосудах других областей, в том числе в сердце и рассматривать морфологические и функциональные аспекты этого процесса, включая апоптоз гладкомышечных клеток и эндотелия, и дальнейшую перестройку сосудистой стенки мелких коронарных артерий [10].

S.J. Shah et al. путем проведения кластерного анализа выделили и описали три фенотипа СН-сФВ. Пациенты из 1-й феногруппы были моложе, в этой группе был ниже уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP). Во 2-й феногруппе была самая высокая встречаемость диабета и обструктивного апноэ сна и самый высокий уровень глюкозы натощак. Риск неблагоприятных исходов во 2-й группе был выше, чем в 1-й, и ниже, чем в 3-й. Третий фенотип, с признаками ХБП и самым высоким BNP, отличался от других по клиническим характеристикам, структуре/функции сердца, инвазивной гемодинамике и ассоциировался с самыми неблагоприятными исходами [11].

Пациенты, которые подвергаются операции изолированного АКШ, в большинстве своем страдают СН с сохраненной и средней ФВ, согласно данным Европейского

общества кардиологов [12]. При анализе сплошной выборки, включающей 141 пациента, которым проведена операция АКШ без ИК в течение года в Первой городской клинической больнице им. Е.Е. Волосевич г. Архангельска только 6,4% больных имели СН со сниженной ФВ (ФВ левого желудочка (ЛЖ) менее 40%), 19% – СН со средней ФВ (41–49%), у остальных 74,6% – ФВ ЛЖ была сохранена (50% и более). У 16,4% пациентов были признаки ХБП (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2) и еще у 7,3% была протеинурия [13]. Острое повреждение почек (ОПП), определяемое по классификации RIFLE [14], после операции развилось только у 12,7% пациентов (преобладала стадия риска – у 9,9%) [13]. Тем не менее гипоксия тканей и синдром реперфузии, возникающие в результате оперативного вмешательства, могут способствовать активации процессов апоптоза и развитию гломерулярного и интерстициального склероза, снижению СКФ в отдаленном периоде [1, 15]. В современной литературе есть сведения о том, что нарушенный процесс апоптоза вносит весомый вклад в развитие и прогрессирование дисфункции почек: развивается дисбаланс между клеточной пролиферацией и гибелью клеток с преобладанием активации Fas-опосредованного апоптоза нормальных гломерулярных и тубулярных эпителиальных клеток [15]. В исследовании О.В. Комаровой и др. определяли сывороточную активность растворимого маркера апоптоза (sFasL) и регулирующих его образование металлопротеиназы-9 – MMP-9, а также тканевого ингибитора MMP-9 – TIMP-1) у детей с различными стадиями ХБП и разными нозологическими формами [15]. Авторам удалось выявить, что у детей с любой стадией ХБП sFasL был выше по сравнению со здоровыми детьми, а наиболее высокие его уровни оказались у детей с активным нефротическим синдромом и протеинурией.

Роль ожирения в процессах ремоделирования сердца, развитии СН-сФВ и кардиоренального синдрома также широко дискутируется в литературе. Есть сведения о дисбалансе в системе Fas-опосредованного апоптоза у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом (МС) и формировании у них статуса хронического системного воспаления [16]. В качестве маркера выявления ренальной дисфункции после кардиохирургических вмешательств изучается также цистатин С. Относящийся к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, цистатин С принимает участие в регуляции процессов деградации внеклеточного матрикса. Основное его назначение для клинической практики – оценка тяжести и прогноз развития почечных повреждений и кардиоваскулярных рисков, включая прогрессирование сердечной недостаточности [17].

Таким образом, можно предполагать, что у пациентов с ИБС, страдающих ожирением, после операции АКШ будет наблюдаться ухудшение функции почек, в развитии чего значимую роль может играть дисбаланс в системе Fas-опосредованного апоптоза. Поиск предикторов ухудшения функции почек после операции АКШ представляется актуальным.

Цель – установить влияние ожирения на активацию Fas-опосредованного апоптоза и клубочковую функцию почек у пациентов с СН-сФВ после АКШ без ИК.

Материал и методы

В проспективное исследование были включены 30 пациентов, перенесших операцию изолированного АКШ на работающем сердце без ИК в 2012 г. в Первой городской клинической больнице им. Е.Е. Волосевич.

Критерии включения: 1) пациенту планируется операция изолированного АКШ без ИК; 2) больной проживает в Архангельске, Новодвинске, Северодвинске и дал согласие посещать центр в течение года; 3) больной подписал информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен

Комитетом по этике при Северном государственном медицинском университете (протокол №03/4-12 от 17.04.2013).

Критерии исключения: 1) предоперационная почечная недостаточность, требующая острого или хронического диализа; 2) указание на трансплантацию почек в анамнезе; 3) комбинированная операция (АКШ и вмешательство на клапанах сердца); 4) лечение глюкокортикостероидами до операции; 5) ФВ ЛЖ менее 40%.

Процедура выбывания из исследования: 1) смерть пациента на любом этапе исследования; 2) отказ от участия в исследовании на любом этапе.

Дизайн исследования

Тип исследования – проспективное, обсервационное. В раннем послеоперационном периоде оценивалась частота ОПП в группах по классификации RIFLE, максимальный уровень сывороточного креатинина (сКр) и минимальная расчетная СКФ в пределах 72 ч, через 7 дней определялась систолическая функция сердца по ФВ ЛЖ и функция почек по СКФ, до операции и перед выпиской из стационара выполнялся тест с 6-минутной ходьбой, через год – СКФ.

В свежезамороженной сыворотке методом иммуноферментного анализа (ИФА) на микропланшетном ридере «Anthos Labtec Instruments 2020» (Австрия) определялись количественные уровни растворимых форм маркеров Fas-опосредованного апоптоза, Fas-лиганда (sFasL) и Fas-рецептора (sFas) и регулирующих образование sFasL металлопротеиназы-9 (MMP-9), а также тканевого ингибитора MMP-9 (TIMP-1) трижды: за 1 сут до операции, через 48 ч и 7 дней после операции. Для оценки уровня MMP-9, TIMP-1 и биомаркеров апоптоза применяли метод ELISA (Bender MedSystem, GmbH, Австрия).

Концентрацию цистатина С в сыворотке крови больных определяли методом ИФА трижды: за 1 сут до операции, через 48 ч после АКШ без ИК и через 1 год после операции с использованием коммерческого набора Biovendor (Чехия) для количественного определения цистатина С человека.

Определение уровня сКр проводили методом кинетической реакции Яффе в буфере без депротеинизации на автоматическом анализаторе Cobas Integra (Roche, Швейцария). СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI (2009 г.).

Эхокардиографию выполняли по стандартным методикам в одно-, двух- и четырехкамерном режимах на аппарате GE Vivid I (Израиль). ФВ ЛЖ оценивали по Simpson. Определяли индекс массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ) и типы ремоделирования ЛЖ.

Оценку диастолической функции ЛЖ проводили на основании следующих параметров: соотношение E/A; IVRT (время изоволюметрического расслабления ЛЖ); DT (время замедления раннего диастолического наполнения). Диастолическую дисфункцию диагностировали при IVRT более 100 мс и/или E/A менее 1,0 и DT более 220 мс для пациентов младше 50 лет и IVRT более 105 мс и/или E/A менее 0,5 и DT более 280 мс для пациентов 50 лет и старше.

СН-сФВ оценивали согласно критериям Европейского общества кардиологов [12].

1. Наличие симптомов у больных выявляли тестом 6-минутной ходьбы и его же использовали для оценки тяжести СН.
2. Структурное изменение сердца (гипертрофия ЛЖ и/или увеличение левого предсердия).
3. Диастолическая дисфункция.

Для оценки функционального класса (ФК) СН использовали традиционную классификацию NYHA. Ожирение определяли при индексе массы тела (ИМТ) более 30 кг/м^2.

Характеристика больных

Для оценки влияния ожирения на динамику функции почек больные были разделены на две группы: 19 больных без

Таблица 1

Характеристика пациентов
Characteristic of the patients

Показатель	Группа без ожирения, *n* = 19	Группа с ожирением, *n* = 11	*P*
Возраст, годы, M±SD	58,4±3,7	57,0±3,7	0,451
Пол, мужской, *n* (%)	15 (78,9)	8 (72,7)	0,698
ИМТ, кг/м^2, M±SD	25,5±2,8	31,6±1,2	<0,001
SYNTAX Score*, M±SD	26,7±5,9	23,6±8,0	0,229
ФВ ЛЖ, %, M±SD	57±8	58±5	0,853
Тест 6-минутной ходьбы, м, M±SD	342,7±130,9	282,3±79,8	0,177
Функциональный класс СН, *n*			
I	6	0	0,326
II	6	6	
III	5	4	
IV	2	1	
Частота гипертрофии ЛЖ, *n* (%)	15 (78,9)	8 (72,7)	0,698
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м^2, M±SD	150,4±40,3	151,2±37,9	0,956
Размер левого предсердия, см, M±SD	3,8±0,4	4,1±0,4	0,151
Частота диастолической дисфункции, *n* (%)	14 (73,7)	10 (90,9)	0,372
Сывороточный креатинин, мкмоль/л, M±SD	78,5±17,7	82,5±20,8	0,581
СКФ, мл/мин/1,73 м^2, M±SD	93,0±21,5	87,9±26,0	0,572
СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2, *n* (%)	2 (10,5)	2 (18,2)	0,617

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ЛЖ – левый желудочек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СН – сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; SYNTAX Score – оценочная система тяжести поражения коронарного русла.

ожирения (1-я группа) и 11 – с ожирением (2-я группа). Индекс массы тела (ИМТ) составил в 1-й группе 25,5 ± 2,8 кг/м^2, во 2-й – 31,6 ± 1,2 кг/м^2 (p < 0,001) (табл. 1).

Сопоставление традиционных факторов риска не выявило различий по частоте артериальной гипертонии, курения, сахарного диабета в группах сравнения. Сравнение показателей липидного спектра выявило различие по уровню холестерина липопротеидов низкой плотности, был ниже в группе с ожирением (2,8 ± 1,0 ммоль/л против 3,8 ± 1,2 л, p = 0,025) и по уровню триглицеридов – был выше в группе с ожирением (3,0 ± 2,2 ммоль/л против 1,8 ± 1,2, p = 0,021). Статины получали 47,4% пациентов в группе без ожирения и 63,6% – в группе с ожирением, p = 0,466 (точный критерий Фишера).

Методы математической обработки результатов исследования

Анализ полученных данных выполнен с использованием программы медицинской статистики SPSS, версия 22.0. Вариационные ряды обследовались на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова–Смирнова и теста Шапиро–Уилка. Количественные переменные представлены как M±SD в случае нормального распределения и Me (25-й, 75-й перцентили) при иных распределениях. При сравнении средних значений двух независимых групп в случае нормального

распределения использовали двусторонний *t*-критерий Стьюдента, при других – непараметрический критерий Манна–Уитни. Дихотомические переменные сравнивали с использованием χ^2. Применяли метод повторных измерений ANOVA. При множественном сравнении использована поправка Бонферрони. В случае номинальных и порядковых переменных для вычисления зависимостей между ними использован кросстабуляционный анализ, статистическую значимость определяли критерием χ^2, силу связи – критерием V Крамера. Использован однофакторный линейный и логистический регрессионный анализ. ROC-кривая для определения чувствительности и специфичности предиктора. Статистическая значимость устанавливалась при $p<0{,}05$.

Результаты

На 8-е сутки после операции умерла одна больная из группы с ожирением от острого нарушения мозгового кровообращения. У других пациентов осложнений в госпитальном периоде не было ни в одной из групп. Различий в длительности пребывания больных в стационаре не выявлено (12,2±4,1 дня в 1-й группе против 12,4±2,7 – во 2-й, $p=0{,}862$). ФВ ЛЖ значимо повысилась в обеих группах и составила на 7-е сутки 63±7% в 1-й группе и 64±5% во 2-й, $p<0{,}001$ для обеих групп по сравнению с исходным уровнем. Влияния ожирения на динамику ФВ ЛЖ не выявлено ($p=0{,}974$). Тест 6-минутной ходьбы перед выпиской из стационара был однотипным в группах и не отличался от исходного (329,5±96,0 и 329,0±50,6 м).

Частота ОПП (стадия риска R) была одинаковой: 2 (10,5%) случая в 1-й группе, 1 (9,1%) – во 2-й ($p=0{,}900$). В пределах 72 ч после операции максимальный уровень сКр был выше в группе с ожирением (79,9±20,8 мкмоль/л в 1-й группе в сравнении с 114,1±63,3 мкмоль/л во 2-й, $p=0{,}037$), как и минимальное значение СКФ (95,5±37,2 мл/мин/1,73 м^2 против 68,6±23,8 соответственно, $p=0{,}040$). Через 7 дней значимого изменения СКФ по сравнению с исходным уровнем не было в обеих группах, но отмечена тенденция к ее снижению в группе с ожирением (82,2±28,5 мл/мин/1,73 м^2 после АКШ) и повышению – в группе без ожирения (107,5±41,8 мл/мин/1,73 м^2 – после АКШ).

Через год после АКШ СКФ определена у 27 пациентов, одна пациентка из группы с ожирением умерла, и не удалось определить СКФ у одного больного из каждой группы. В общей группе пациентов ($n=27$) значимых изменений СКФ не выявлено ($p=0{,}301$). У 16 человек произошло повышение СКФ, у 11 – снижение. У пациентов со снижением СКФ среднее различие составило 18,4 мл/мин/1,73м^2 (95% доверительный интервал (ДИ) 8,9–27,2 мл/мин/1,73 м^2) при сравнении с исходным уровнем, из них у 9 пациентов – более 5 мл/мин/1,73 м^2. Максимальное снижение – 29 мл/мин/1,73 м^2, еще у одного пациента – 23 мл/мин/1,73 м^2, у 7 остальных – 5–10 мл/мин/1,73 м^2.

В группе с ожирением через год после АКШ без ИК СКФ снизилась у 7 (77,8%) пациентов, в то время как в группе без ожирения – только у 4 (22,2%) больных (точный критерий Фишера, $p=0{,}011$). Сила связи (коэффициент V Крамера 0,533, $p=0{,}006$). В исследуемых группах выявлена различная динамика СКФ через год после АКШ без ИК по сравнению с исходным уровнем, а именно повышение у пациентов без ожирения и снижение в группе с ожирением (рис. 1). Влияние фактора ожирения значимо (F=5,033; $p=0{,}034$).

Если до операции значимого различия по уровню СКФ не наблюдалось между группами, то через год после АКШ без ИК оно появилось: 111,0±22,2 мл/мин/1,73 м^2 в группе без ожирения ($n=18$) и 82,0±±25,0 мл/мин/1,73 м^2 – в группе с ожирением ($n=9$), $p=0{,}005$.

Содержание цистатина С в общей группе до операции было 5,47±0,29 мг/л, через 48 ч после операции – 5,81±1,13 мг/л,

Рис. 1. Изменение СВРП у пациентов с ПЖТ на фоне приема ивабрадина. Примечание: ПЖТ – желудочковая тахикардия; СВРП – суточная вариабельность ритма сердца; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Fig. 1. Dynamics of SDNN in patients with ventricular tachycardia on a dose of ivabradine.

Таблица 4

Динамика достоверных показателей спектрограммы сердечного ритма у пациентов с ПЖТ на фоне приема ивабрадина (n= 20)

Dynamics of statistically significant indicators of cardiorhythmic spectrogram in patients with ventricular tachycardia on a dose of ivabradine (n=20)

Показатель	Исходный уровень (M±σ)	Через 1 месяц приема ивабрадина (M±σ)	Через 3 месяца приема ивабрадина (M±σ)	p
ОФВ, мс (мс, 95с.ди.)	79.0 (54.5; 95.7)	87.5 (52.1; 106.7)	98.0 (72.1; 108.3)	p_{1-2} = **0.04** p_{1-3} = **0.04**
ОНЧ, мс (мс, 95с.ди.)	39.0 (17.0; 65.0)	50.7 (29.0; 81.0)	50.7 (29.0; 81.7)	p_{1-2} = **0.04** p_{1-3} = **0.04**
ДОВ, мс (мс, 95с.ди.)	1.0 (0.0; 2.0)	1.0 (0.0; 2.0)	1.0 (0.0; 2.0)	p_{1-2} = **0.04** p_{1-3} = **0.04**
ПНН50, % (%, 95с.ди.)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	p_{1-2} = **0.04** p_{1-3} = **0.04**
SDNN, мс (мс, 95 ДИ)	101.75 ± 4	95.50 ± 0	103.00 ± 7	p_{1-2} = **0.04** p_{1-3} = **0.04**

Примечание: p-критерий Уилкоксона для парных данных (статистика Манна-Уитни).

торе тел шкал **AIDH** – 5,2±0,17 мсл, **AIDV** – 5,4±0,18 мсл, **AIDD** – 0,2±0,04 мсл, **AIDA** – 0,2±0,04 мсл. Методом повторных измерений выявлено отсутствие значимого эффекта времени ($F_{1,19}$=0,04; p=0,84), эффекта дозы ($F_{1,19}$=0,04; p=0,84), эффекта взаимодействия «доза-время» по всем показателям анкетирования: **AIDH** ($F_{1,19}$=0,04; p=0,84), **AIDV** (Wilks Lambda=0,04; $F_{1,19}$=0,04; p=0,84), **AIDD** ($F_{1,19}$=0,04; p=0,84), **AIDA** ($F_{1,19}$=0,04; p=0,84).

В рамках постинструктажного первичного анкетирования пациентов с ПЖТ, принимающих ивабрадин, значимых отличий не выявлено (таблица 5).

Для дополнительных сравнений с помощью критерия множественных тестов Тьюки-Крамера применялись пороговые уровни значимости, скорректированные с помощью поправки Бонферони, минимальная значимая разница.

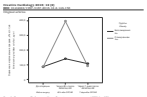
Среднегрупповые значения
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
Шкала ДЕР
Шкала ЛЕР
Шкала ЛЕЖ
Шкала ЛЕЗ
Шкала ЛЕЧ
Шкала ЛЕВ
Шкала ЛЕС
Шкала ЛЕЛ
Шкала ЛЕЩ

Таблица 3

Предиктор снижения СКФ через 1 год после АКШ без ИК
Predictor of reducing GFR in 1 year after OPCAB

Модель	B (SE)	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)		p
			нижний	верхний	
Константа	–11,494 (5,051)	–	–	–	0,023
ИМТ, кг/м²	0,394 (0,177)	1,482	1,048	2,097	0,026

Примечание. Для снижения СКФ: $R^2=0{,}249$ (Кокса и Снелла); $R^2=0{,}338$ (Найджелкерка). Модель $\chi^2(1) = 7{,}450$, $p = 0{,}006$.

и выше с чувствительностью 80% и специфичностью 75% позволит прогнозировать снижение СКФ через 1 год после АКШ без ИК (рис. 3) у пациентов с ИБС с сохраненной ФВ ЛЖ.

Обсуждение

Можно полагать, что отдаленные результаты операции АКШ во многом будут зависеть от процессов ремоделирования сердца и нарастания дисфункции почек. Поэтому выяснение патофизиологических механизмов и выявление факторов риска и маркеров прогноза являются весьма актуальными.

Патофизиологические механизмы СН-сФВ пока полностью не поняты. Смертность среди больных с СН-сФВ такая же высокая, как и у больных с СН со сниженной ФВ. Несмотря на эти тревожные тенденции, на сегодняшний день не оптимизированы диагностика и лечение больных с СН-сФВ [18]. СН-сФВ является гетерогенным синдромом и нуждается в улучшенной фенотипической классификации [11]. S.J. Shah et al. пытались оценить, является ли объективным кластерный анализ, использующий плотность фенотипических данных (phenomapping) для того, чтобы идентифицировать фенотипически обособленные категории СН-сФВ. Хотя все пациенты соответствовали опубликованным критериям диагноза СН-сФВ, с помощью phenomapping-анализа участники исследования были разделены на три группы, которые значимо различались по клиническим характеристикам, структуре/функции сердца, инвазивной гемодинамике и исходам (то есть 3-я феногруппа имела повышенный риск смерти и/или госпитализации по поводу СН, и этот риск сохранялся после корректировки на традиционные факторы риска). В 3-й группе был выше уровень креатинина, ниже СКФ, в сравнении с фенотипами 1–2 [11].

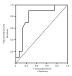

Рис. 3. ROC-кривая для индекса массы тела как предиктора снижения СКФ через год после операции АКШ без ИК (площадь под кривой 0,803, 95% ДИ 0,621–0,985, $p=0{,}011$), точка разделения ИМТ 28 кг/м²; чувствительность 80%, специфичность 75%

Fig. 3. The ROC curve (area under the curve 0.803, 95% CI 0.621–0.985, p=0.011), cut off point for BMI is 28 kg/m²; sensitivity – 80%, specificity – 75%.

В современной литературе обсуждается роль эндотелиальной дисфункции и воспа-

ления, объясняющая связь между почечной дисфункцией и СН-сФВ, что позволит идентифицировать новые ранние маркеры риска, прогностические факторы и уникальные мишени для воздействий [1]. Подавляющее большинство больных с ИБС, которые в плановом порядке подвергаются операции АКШ страдают СН-сФВ и СН-срФВ и каждый 5-й имеет снижение СКФ [13]. По данным современной литературы, нарушения в системе Fas-опосредованного апоптоза и активация системного воспаления являются частью патофизиологических механизмов, играющих роль в развитии и прогрессировании как ХСН [19], так и ХБП [15].

В настоящей работе нами установлено, что снижение клубочковой функции почек наблюдалось у 75% пациентов с ожирением и СН-сФВ через год после операции АКШ без ИК, у этой категории больных выявлен дисбаланс в системе Fas-опосредованного апоптоза. В исследовании, выполненном на группах детей и взрослых, которые получали разные виды диализа в связи с конечной стадией ХБП, также изучались растворимые маркеры Fas-опосредованного апоптоза, MMP и TIMP-1 и были получены сопоставимые с нашими данными результаты, а именно: дисфункция sFas/sFasL системы и повышенная апоптотическая активность [20]. В 2014 г. мы опубликовали данные, что исходно повышенный вчС-реактивный протеин 3 мг/л и более позволяет прогнозировать снижение СКФ через год после операции АКШ [13], что свидетельствует о том, что предшествующий операции статус системного воспаления негативно отражается на функции почек в отдаленном периоде.

Таким образом, активация sFas-опосредованного апоптоза и недостаточность анитиапоптотической защиты, а также активный статус низкой степени системного воспаления могут способствовать прогрессированию дисфункции почек у больных с сочетанием ИБС, СН-сФВ и ожирения после операции АКШ.

Настоящее исследование является ограниченным по количеству включенных в него пациентов ($n = 30$), однако показывает перспективность этого направления. В обсуждении свежей публикации [21], где сравнивается эффективность методик АКШ (off pump против on pump), высказывается позиция «...пришло время изменить дискуссию и выбирать процедуру (методику), которая лучше всего подходит для пациента» [22].

В текущем году опубликован обзор с подробным и разносторонним анализом данных рандомизированных исследований, которые сравнивают ближайшие и отдаленные результаты и исходы АКШ на работающем сердце и с ИК [22]. Однако сравнительный анализ динамики функции почек в отдаленном периоде у пациентов, оперированных по разным методикам, в результатах крупных рандомизированных исследований не отражен. Нам представляется, что исследования в этом направлении стоит продолжить на большей когорте пациентов, страдающих СН-сФВ, с углубленным исследованием и оценкой динамики диастолической функции сердца и клубочковой функции почек через 1 год и 5 лет после АКШ, как в условиях ИК, так и на работающем сердце, с целью поиска механизмов и предикторов ухудшения функции почек для оптимизации выбора методики АКШ для конкретного пациента.

Выводы

1. После операции АКШ без ИК уровень максимального креатинина в сыворотке в первые 72 ч был выше у больных с ожирением. Через 7 дней и 1 год после АКШ отмечена различная динамика СКФ в группах, повышение – у пациентов без ожирения и снижение в группе с ожирением, что обосновывает необходимость ее контроля при ожирении.

2. После операции АКШ выявлена активация Fas-опосредованного апоптоза, повышение проапоптотического sFasL у больных с ожирением через 48 ч после операции и более низкие уровни анти-

апоптотического маркера sFas в эти сроки по сравнению с исходным значением, что отражает дисбаланс в системе Fas-опосредованного апоптоза.

3. Ожирение ассоциировано со снижением СКФ в отдаленном периоде после АКШ без ИК у пациентов с СН-сФВ ишемического генеза, ИМТ более 28 кг/м^2 может использоваться в качестве прогностического фактора ухудшения клубочковой функции почек.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ter Maaten J.M., Damman K., Verhaar K.M., Paulus W.J., Duncker D.J., Cheng C. et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18: 588–98. DOI: 10.1002/ejhf.497.
2. Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J., Donald A., Ferrannini E., Halcox J. et al. Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2005; 23: 233–46.
3. Campbell D.J., Somaratne J.B., Prior D.L., Yii M., Kenny J.F., Newcomb A.E., Kelly D.J., Black M.J. Obesity is associated with lower coronary microvascular density. *PLoS One.* 2013; 8 (11): e81798. DOI: 10.1371/journal.pone.0081798.
4. Hoenig M.R., Bianchi C., Rosenzweig A., Sellke F.W. The cardiac microvasculature in hypertension, cardiac hypertrophy and diastolic heart failure. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2008; 6: 292–300. DOI: 10.2174/157016108785909779.
5. Gottlieb R.A., Burleson K.O., Kloner R.A. et al. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. *J. Clin. Invest.* 1994; 94 (4): 1621–8. DOI: 10.1172/JCI117504.
6. Ost'adal B., Kolar F. Cardiac ischemia: from injury to protection. Boston; 1999.
7. Engler R.L., Gottlieb R.A., Burleson K.O., Babior B.M. Myocyte cell death by apoptosis during reperfusion. *Circulation.* 1993; 88 (S1): 1–5.
8. Savunen T., Kentala E., Pertila J. et al. Apoptosis and heat-shock proteins as indicator of a myocardial ischemia- reperfusion injury. An experimental study with pigs. The 46th Annual Meeting of the Scandinavian Association for Thoracic Surgery. Abstract 119. Trondheim, Norway; 1999.
9. Nishigaki K., Minatoguchi S., Seishima M. et al. Plasma Fas-ligand, an inducer of apoptosis, and plasma Fas, an inhibitor of apoptosis, in patients with chronic congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 1214–20.
10. James T.N. Morphologic characteristics and functional significance of focal fibromuscular dysplasia of small coronary arteries. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65: 12G–22G.
11. Shah S.J., Katz D.H., Selvaraj S., Burke M.A., Yancy C.W., Gheorghiade M. et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015; 131: 269–79. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637.
12. Ponikowski P., Voors A., Anker S., Bueno H., Cleland J., Coats A. et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал.* 2017; 1: 7–81. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
13. Миролюбова О.А., Алексеева М.А., Яковлева А.С., Шонбин А.Н. Острое повреждение почек после аортокоронарного шунтирования на работающем сердце: прогнозирование исходов. *Нефрология и диализ.* 2014; 16 (3): 350–8.
14. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.L., Palevsky P. Acute renal failure: definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care.* 2004; 8: R204–12. DOI: 10.1186/CC2872.
15. Комарова О.В., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Цыгин А.Н. Роль нарушений процессов апоптоза в прогрессировании хронической болезни почек у детей. *Нефрология и диализ.* 2013; 15 (2): 135–9.
16. Blanco-Colio L.M., Martin-Ventura J.L., Sol J.M. et al. Decreased circulating Fas ligand in patients with familial combined hyperlipidemia or carotid atherosclerosis. *J. Am. Coll. Card.* 2011; 43: 1188–94. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.10.046.
17. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине. *Нефрология.* 2012; 16 (1): 22–39.
18. Мрикаев Д.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. *Креативная кардиология.* 2017; 11 (2): 145–58. DOI: 10.24022/1997-3187-2017-11-2-145-158.
19. Березикова Е.Н., Пустоветова М.Г., Шилов С.Н., Ефремов А.В., Сафронов И.Д., Самсонова Е.Н. и др. Влияние апоптоза на течение хронической сердечной недостаточности. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2012; 4: 55–8.
20. Musiał K., Zwolińska D. Matrix metalloproteinases and soluble Fas/FasL system as novel regulators of apoptosis in children and young adults on chronic dialysis. *Apoptosis.* 2011; 16: 653–9. DOI: 10.1007/s10495-011-0604-2.

10. Wagner, G.C., Hinshaw, S., Kirby, E., & Schrodek, E. (2009). Preliminary results of a pilot study of the Seattle Children's Office of Juvenile Justice and Delinquency Prevention's Youth Violence Prevention Initiative. *Journal of Adolescent Health, 44*, 112–114. doi:10.1016/j.jadohealth.2008.07.011.
11. Wolchik, S.A., Sandler, I.N., Millsap, R.E., Carver, A., Tein, J.-Y., Ayers, T., … Lin, A. (2008). Fostering resilience in children of divorce: Long-term follow-up of a randomized preventive intervention for mothers and children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 76*, 234–244. doi:10.1037/0022-006X.76.2.234.

References

1. Ai, Wheeler, L.M., Pidkowski, M., Vachon, M.M., Cassidy, J., & Shaver, P.R. (2009). Attachment to God and romantic relationship quality: Cross-cultural effects. Poster presented at the 17th Biennial Meeting of the International Society for Research on Emotion, Chicago, IL. Doi:10.1037/a0016000.
2. Ainsworth, M.D.S., Blehar, M.C., Waters, E., & Wall, S. (1978). *Patterns of attachment: A psychological study of the Strange Situation*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
3. Ainsworth, M.D.S., & Bowlby, J. (1991). An ethological approach to personality development. *American Psychologist, 46*, 333–341.
4. Allen, J.P., Porter, M., McFarland, F.C., Marsh, P., & McElhaney, K.B. (2005). The two faces of adolescent peer influence. *Child Development, 76*, 747–760. doi:10.1111/j.1467-8624.2005.00876.x.
5. Amato, P.R., & Keith, B. (1991). Parental divorce and adult well-being: A meta-analysis. *Journal of Marriage and the Family, 53*, 43–58.
6. Amato, P.R., & Sobolewski, J.M. (2001). The effects of divorce and marital discord on adult children's psychological well-being. *American Sociological Review, 66*, 900–921.
7. Amato, P.R., & Sobolewski, J.M. (2004). The effects of divorce and marital discord on adjustment in adulthood. In N. Tavuchis & W.J. Goode (Eds.), *A perfect union: Essays on marriage in honor of William J. Goode*. New Brunswick, NJ: Transaction Publishers.
8. Amato, P.R., Kane, J.B., & James, S. (2011). Continuity, change, and age at divorce: Cohort differences in the effects of parental marital status on young adult well-being. *Social Science Research, 40*, 1–16. doi:10.1016/j.ssresearch.2010.09.002.
9. Amato, P.R., Meyers, C.E., & Emery, R.E. (1995). Long-term family functioning and young adult well-being. *Journal of Marriage and the Family, 57*, 621–632.
10. Amato, P.R., Patterson, S.A., Beattie, B., & Blake, A. (2007). Marital discord, marital quality, dyadic adjustment, and children's well-being in intact families. *Journal of Marriage and Family, 69*, 621–632. doi:10.1111/j.1741-3737.2007.00396.x.
11. Amato, P.R., Rezac, S.J., & Hemmen, L.S. (1997). Marital conflict, parental divorce, and parent-child relationships in young adulthood. *Journal of Marriage and the Family, 59*, 358–374.
12. Amato, P.R., Rezac, S.J., & Romero, L.S. (1995). Relationships between mothers and young adult children in intact families and stepfamilies. *Journal of Marriage and the Family, 57*, 843–854.
13. Amato, P.R., Rezac, S.J., Romero, L.S., & Rogers, S.J. (1995). Relationships between young adult children and their parents in stepfamilies. *Journal of Marriage and the Family, 57*, 843–854.
14. Amato, P.R., Rogers, S.J., & Booth, A. (1995). Parental divorce, marital quality, and young adult well-being. *Sociological Studies of Children and Youth, 6*, 89–112.
15. Amato, P.R., & Sobolewski, J.M. (2001). The effects of divorce and marital discord on adjustment in adulthood. *Demography, 38*, 67–80.
16. Amato, P.R., & Zuo, H. (1992). Rural old-to-young migration and the quality of life across the life course. *Sociological Perspectives, 35*, 649–673.
17. Anderson, C.A., Anderson, D.C., & Dill, K.E. (2000). Video games and aggressive thoughts, feelings, and behavior in the laboratory and in life. *Journal of Personality and Social Psychology, 78*, 772–790.
18. Anderson, C.A., Gentile, D.A., & Buckley, K.E. (2007). *Violent video game effects on children and adolescents: Theory, research, and public policy*. New York: Oxford University Press.
19. Anderson, C.A., Sakamoto, A., Gentile, D.A., Ihori, N., Shibuya, A., Yukawa, S., … Kiuchi, T. (2008). Longitudinal effects of violent video games on aggression in Japan and the United States. *Pediatrics, 122*, e1067–e1072. doi:10.1542/peds.2008-1425.
20. Anderson, C.A., Sinclair, L., & Broy, A.E. (2007). Violent video game effects on aggression, empathy, and sexual behavior. In R.W. Preiss, B.M. Gayle, N. Burrell, M. Allen, & J. Bryant (Eds.), *Mass media effects research: Advances through meta-analysis*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
21. Anderson, D.A. (Producer and director) (2007). *Life and Debt* [Motion picture]. United States: Tuff Gong Pictures.
22. Anderson, E.R., Greenberg, J.S., Seltzer, J.A., & Hawkins, D.N. (2010). Marital status and marital conflict during the transition to parenthood: Implications for children with autism spectrum disorders. *Journal of Family Psychology, 24*, 267–276. doi:10.1037/a0019463.

23. Anderson, E.R., Greenberg, J.S., Seltzer, J.A., & Hawkins, D.N. (2011). Marital status and marital conflict during the transition to parenthood: Implications for fathers with children with autism spectrum disorders. *Journal of Marriage and Family, 73*, 773–790. doi:10.1111/j.1741-3737.2011.00842.x.
24. Anderson, E.R., Greenberg, J.S., Seltzer, J.A., & Hawkins, D.N. (2012). Marital status and marital conflict during the transition to parenthood: Implications for mothers with children with autism spectrum disorders. *Journal of Marriage and Family, 74*, 1–17. doi:10.1111/j.1741-3737.2011.00842.x.
25. Anderson, E.R., Greenberg, J.S., Seltzer, J.A., & Hawkins, D.N. (2013). Marital status and marital conflict during the transition to parenthood: Implications for the bonding factor. *Journal of Marriage and Family, 75*, 167–183. doi:10.1111/j.1741-3737.2012.00942.x.
26. Anderson, R., Barrett, J., Bowlby, J., Hinde, R.A., Stevenson-Hinde, J., & Tizard, J. (1972). *Maternal care and mental health: Third Report and index*. Geneva: World Health Organization.
27. Anderson, S.A., & Sabatelli, R.M. (2011). *Family interaction: A multigenerational developmental perspective* (5th ed.). Boston: Allyn & Bacon.
28. Anderson, S.A., Sabatelli, R.M., & Trachtenberg, J.A. (1986). Adolescent disclosure and adjustment in intact families. *Journal of Youth and Adolescence, 15*, 511–526.
29. Anderson, S.A., Sabatelli, R.M., & Trachtenberg, J.A. (1987). Adolescent disclosure and the family system. *Journal of Youth and Adolescence, 16*, 305–320.
30. Anderson, S.A., Sabatelli, R.M., & Trachtenberg, J.A. (1989). Adolescent disclosure and attachment to the family. *Journal of Youth and Adolescence, 18*, 379–390.
31. Anderson, S.A., Sabatelli, R.M., Trachtenberg, J.A., & Gavazzi, S.M. (1988). Disclosure, control, and adjustment in the family system. *Journal of Youth and Adolescence, 17*, 405–419.
32. Anderson, S.A., Trachtenberg, J.A., & Sabatelli, R.M. (1986). Adolescent disclosure and the family system. *Journal of Youth and Adolescence, 15*, 305–320.
33. Anderson, T.L., Sabatelli, R.M., & Trachtenberg, J.A. (1990). Adolescent disclosure and the family system: Gender and birth order effects. *Journal of Youth and Adolescence, 19*, 405–419.
34. Arnett, J.J. (2000). Emerging adulthood: A theory of development from the late teens through the twenties. *American Psychologist, 55*, 469–480.
35. Arnett, J.J. (2004). *Emerging adulthood: The winding road from the late teens through the twenties*. New York: Oxford University Press.
36. Arnett, J.J. (2007). Emerging adulthood: What is it, and what is it good for? *Child Development Perspectives, 1*, 68–73. doi:10.1111/j.1750-8606.2007.00016.x.
37. Arnett, J.J. (2010). Oh, the places you'll go: Life course consequences of emerging adulthood. *Society, 47*, 10–17. doi:10.1007/s12115-009-9249-4.
38. Arnett, J.J., & Tanner, J.L. (2011). Emerging adulthood in Europe and beyond: Introduction to the special issue. *European Journal of Developmental Psychology, 8*, 1–16. doi:10.1080/17405629.2011.532926.
39. Aron, A., Aron, E.N., Tomlinson, M., & Bakeman, R. (2004). Romantic love and sexuality in adulthood and beyond. *Personal Relationships, 11*, 369–390. doi:10.1111/j.1475-6811.2004.00089.x.
40. Aron, A., Aron, E.N., Tomlinson, M., & Bakeman, R. (2005). Romantic love and sexuality in adulthood and beyond: A survey and diary study. *Personal Relationships, 12*, 363–384. doi:10.1111/j.1475-6811.2005.00117.x.
41. Aron, A., Aron, E.N., Tomlinson, M., Bakeman, R., Henry, R., & Brown, S.L. (2005). Romantic relationship conflict: Gender and dyadic properties moderate associations with well-being. *Personal Relationships, 12*, 351–368. doi:10.1111/j.1475-6811.2005.00116.x.
42. Aron, A., Aron, E.N., Tomlinson, M., Bakeman, R., Henry, R., Brown, S.L., & Norman, C.C. (2006). Romantic love and well-being in Taiwan and the United States. *Personal Relationships, 13*, 273–284. doi:10.1111/j.1475-6811.2006.00117.x.
43. Aron, A., Aron, E.N., Tomlinson, M., Bakeman, R., Henry, R., Brown, S.L., & Norman, C.C. (2007). Romantic love and well-being in Taiwan and the United States. *Personal Relationships, 14*, 617–628. doi:10.1111/j.1475-6811.2007.00176.x.
44. Aron, A., Aron, E.N., Tomlinson, M., Bakeman, R., Henry, R., Brown, S.L., & Norman, C.C. (2008). Romantic love and well-being in Taiwan and the United States. *Personal Relationships, 15*, 267–273. doi:10.1111/j.1475-6811.2008.00196.x.
45. Aron, A., Aron, E.N., Tomlinson, M., Bakeman, R., Henry, R., Brown, S.L., & Norman, C.C. (2009). Romantic love and well-being in Taiwan and the United States. *Personal Relationships, 16*, 271–274. doi:10.1111/j.1475-6811.2009.00224.x.
46. Aron, A., Aron, E.N., Tomlinson, M., Bakeman, R., Henry, R., Brown, S.L., & Norman, C.C. (2010). Romantic love and well-being in Taiwan and the United States. *Personal Relationships, 17*, 501–504. doi:10.1111/j.1475-6811.2010.01304.x.
47. Aron, A., Aron, E.N., Tomlinson, M., Bakeman, R., Henry, R., Brown, S.L., & Norman, C.C. (2011). Romantic love and well-being in Taiwan and the United States. *Personal Relationships, 18*, 273–276. doi:10.1111/j.1475-6811.2011.01354.x.
48. Aron, A., Aron, E.N., Tomlinson, M., Bakeman, R., Henry, R., Brown, S.L., & Norman, C.C. (2012). Romantic love and well-being in Taiwan and the United States. *Personal Relationships, 19*, 275–278. doi:10.1111/j.1475-6811.2012.01411.x.
49. Aron, A., Aron, E.N., Tomlinson, M., Bakeman, R., Henry, R., Brown, S.L., & Norman, C.C. (2013). Romantic love and well-being in Taiwan and the United States. *Personal Relationships, 20*, 279–282. doi:10.1111/j.1475-6811.2012.01412.x.