

Чинники, що впливають на віддалений прогноз у хворих зі стабільною ішемічною хворобою серця

Мета роботи — визначити клініко-анамнестичні показники й генетичні чинники, які асоціюються з несприятливим прогнозом у хворих зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) в динаміці тривалого спостереження.

Матеріали та методи. Обстежено 120 хворих на ІХС зі стабільною стенокардією напруження II–III функціональних класів (середній вік ($58,7 \pm 0,8$) року), у яких за даними селективної коронарної ангіографії (СКА) були виявлені гемодинамічно значущі ($\geq 50\%$) стенози коронарних артерій (КА). Усім пацієнтам була призначена стандартна медикаментозна терапія. Період спостереження тривав ($28,4 \pm 4,8$) міс. Кінцевими точками дослідження були загальна та серцево-судинна смертність, інфаркт міокарда (ІМ), нестабільна стенокардія, необхідність у реваскуляризації міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу. Дослідження алейного поліморфізму T-786C промотора гена ендотеліальної NO-синтази (eNOs) та інсерційно-делеційного (I/D) поліморфізму гена ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції.

Результати та обговорення. 32 пацієнти, у яких відбулися події, що відповідали критеріям кінцевих точок дослідження, увійшли у I групу, 88 хворих без кінцевих точок склали II групу. Встановлено, що розвиток несприятливих серцево-судинних подій (НССП) у хворих зі стабільною ІХС асоціюється з наявністю артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, обтяженою спадковістю щодо раннього розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), перенесеного в анамнезі одного та більше ІМ, а також зниженням голілково-плечового індексу (ГПІ) менше за 0,9 і поєднанням зниження ГПІ зі збільшенням товщини комплексу інтима-медіа більше за 0,9 мм, ураженням трьох КА та дифузним типом ураження за даними СКГ. Виявлено, що наявність СС-генотипу поліморфізму T-786C гена eNOs та DD-генотипу I/D поліморфізму гена АПФ пов'язана з підвищеною вірогідністю розвитку НССП у хворих зі стабільною ІХС (OR = 3,46; 95 % CI [1,37–8,48], $p = 0,014$ та OR = 2,82; 95 % CI [1,19–6,54], $p = 0,04$, відповідно).

Висновки. Розвиток НССП у хворих зі стабільною ІХС асоціюється з певними клініко-анамнестичними особливостями перебігу ІХС і більшою виразністю атеросклеротичного ураження КА та інших судинних басейнів за даними візуалізаційних методів. Наявність DD-генотипу I/D поліморфізму гена АПФ та СС-генотипу поліморфізму T-786C гена eNOs незалежно пов'язана з несприятливим прогнозом у хворих зі стабільною ІХС.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, віддалений прогноз, фактори ризику, поліморфізм генів.

Рівень щорічної смертності у хворих зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) становить щонайменше 1–3 % та може досягати 10 %, що апріорі дозволяє зарахувати більшість із них до групи дуже високого ризику розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій [24]. Аналіз результатів міжнародних епідеміологічних досліджень показав, що індивідуальний ризик у хворих на ІХС залежить від цілої низки клініко-анамнестичних показників [8]. Наприклад, наявність цукрового діабету (ЦД) 2 типу збільшує ризик у 3–4 рази, перенесений інфаркт міокарда (ІМ) протягом найближчого року — утричі [15, 18].



Л.М. Яковлева

Харківська медична академія післядипломної освіти

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Яковлева Лариса Миколаївна
к. мед. н., ст. наук. співр.,
доцент кафедри кардіології
та функціональної діагностики

61000, м. Харків, вул. Корчагинців, 58
Тел. (067) 921-15-77
E-mail: yakbon@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції
24 жовтня 2013 р.

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених хворих (n = 120)

Показник	Значення
Середній вік, роки	58,67±0,77
Чоловіки, % (n)	90 (108)
АГ, % (n)	79,2 (95)
ЦД 2 типу, % (n)	21,7 (26)
Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²), % (n)	40,0 (48)
Куріння, % (n)	60 (72)
Зловживання алкоголем, % (n)	16,7 (20)
Гіперліпідемія (ЗХС > 5,2 ммоль/л, та/або ХС ЛПНЩ > 3 ммоль/л, та/або ТГ > 1,7 ммоль/л), % (n)	81,7 (98)
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ (для чоловіків < 55 років, для жінок < 65 років), % (n)	60 (72)
ІМ в анамнезі, % (n)	71,7 (86)
Повторний ІМ в анамнезі, % (n)	10 (12)

Примітка. Дані представлені у вигляді відносних та абсолютних частот — % (n) або середнього значення та стандартної похибки середнього (M ± m). У табл. 1, 2: АГ — артеріальна гіпертензія, ЗХС — загальний холестерин, ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ТГ — тригліцериди, ССЗ — серцево-судинні захворювання.

Встановлено також, що наявність атеросклеротичного ураження в одному судинному басейні може істотно підвищувати ризик розвитку ішемічних ускладнень в іншому [1]. Так, відповідно до даних наймасштабнішого міжнародного реєстру REACH, кожен четвертий із 40 тис. пацієнтів з верифікованою ІХС має також клінічні вияви атеротромбозу у вигляді цереброваскулярних захворювань та/або ураження судин нижніх кінцівок [21]. До того ж у разі залучення до атеросклеротичного процесу двох і більше судинних басейнів частота великих ішемічних подій (ІМ, гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), серцево-судинна смертність (ССС) або госпіталізація) практично подвоюється [13].

На теперішній час доведено, що індивідуальний ризик у хворих на ІХС залежить від складної взаємодії чинників довколишнього середовища з традиційними факторами ризику (ФР) з генними мутаціями, які можуть торкатися різноманітних патогенетичних ланок атеросклерозу [6]. Генетичну детермінацію атеросклерозу може визначати велика кількість поліморфних генів з різною потужністю фенотипічних ефектів, а різноманітність їх комбінацій зумовлює суттєві відмінності щодо патогенезу (генетична гетерогенність) та клінічного перебігу (клінічний поліморфізм) ІХС [3]. Серед великої кількості генів-кандидатів, структурний поліморфізм яких може бути пов'язаним із патогенезом атеросклерозу, у численних клінічних дослідженнях привертають особливу увагу гени компонентів

ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та ендотеліальної NO-синтази (eNOs) [3, 12, 22].

Щодо даних про зв'язок означених генетичних чинників з розвитком несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ІХС, вони є поодинокими та мають суперечливий характер. Потребує подальшого дослідження питання, чи є ці поліморфні маркери самостійними ФР атеросклерозу, які не корегуються, або реалізація їх дії підпорядковується іншим традиційним ФР.

Мета дослідження — визначити клініко-анамнестичні показники й генетичні чинники, які асоціюються з несприятливим прогнозом у хворих зі стабільною ІХС в динаміці тривалого спостереження.

Матеріали та методи

Обстежено 120 хворих на ІХС, які перебували на лікуванні в Харківській міській клінічній лікарні № 8. Критеріями залучення в дослідження були наявність гемодинамічно значущих стенозів (стеноз $\geq 50\%$ принаймні однієї коронарної артерії (КА) за даними СКА та стабільної стенокардії напруження II–III функціональних класів за класифікацією Канадського серцево-судинного товариства (1974 р.).

Критеріями виключення були інфаркт міокарда (ІМ) давністю менше ніж три місяці, нестабільна стенокардія або хронічна серцева недостатність (ХСН) більш ніж ІА стадії за класифікацією В.Х. Василенка та М.Д. Стражеска, вік менше 45 років, важка супутня патологія (онкологічні захворювання, хронічна ниркова недостатність вище II стадії, важкий перебіг цукрового діабету (ЦД) 2 типу та інші). Клінічна характеристика обстежених хворих наведена в табл. 1.

Усім пацієнтам була призначена стандартна медикаментозна терапія, яка включала статини (розувастатин 10–40 мг або аторвастатин 20–40 мг), антитромботичні препарати (ацетилсаліцилова кислота 75–100 мг та/або клопідогрель 75 мг), блокатори бета-адренергічних рецепторів (бісопролол 2,5–10 мг або карведілол 25–50 мг), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) (периндоприл 2,5–10 мг або раміприл 2,5–10) мг чи сартани (валсартан 80–320 мг).

Період спостереження тривав ($28,4 \pm 4,8$) міс. Хворих обстежували на початку дослідження, через 6 міс, 1 і 2 роки спостереження (у частини хворих після одного року проводили телефонне опитування).

Кінцевими точками дослідження були загальна та ССС, ІМ, нестабільна стенокардія (НС), необхідність у реваскуляризації міокарда, ГПМК. За означений період у 32 (26,7 %) пацієнтів

(I група) відбулися події, які відповідали критеріям кінцевих точок дослідження: ССС — у 6 (5,0 %) осіб, ІМ — у 8 (6,7 %), НС — у 16 (13,3 %), ГПМК — у 2 (1,7 %) та ревазуляризація — у 12 (10,0 %). У 10 (8,3 %) обстежених I групи зареєстровано 2 та більше кінцевих точок. 88 хворих, у яких не було зареєстровано негативних серцево-судинних подій, склали II групи.

Обстеження хворих, окрім загальноприйнятого, передбачало визначення гомілково-плечового індексу (ГПІ), доплеросонографію судин нижніх кінцівок (СНК) та сонних артерій (СА) із кількісною оцінкою товщини комплексу інтимедіа (ТКІМ) на апараті «Sono Scape SSI-5000» за загальноприйнятими методиками [16].

СКА виконували в термін від 1 дня до 6 міс до залучення пацієнтів у дослідження. СКА проводили методом селективної катетеризації КА на установці SIEMENS Axion Artis (Німеччина) з програмним забезпеченням за загальноприйнятою методикою [5]. Оцінювали кількість КА зі стенозом ≥ 50 %, локалізацію стенозів у проксимальному або дистальному сегментах КА за класифікацією АНА [7], наявність дистального типу ураження визначали за шкалою АСС/АНА [20].

Показники ліпідного обміну: вміст загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) визначали ферментативним методом на автоаналізаторі Stat Fax 1904 plus (США). Вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Friedewald [25]. Дослідження алельного поліморфізму Т-786С промотора гена eNOS, інсерційно-делеційного (I/D) поліморфізму гена АПФ та поліморфізму А1166С гена АТ2R1 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з електрофоретичною схемою детекції результату з використанням наборів реактивів «SNP-ЭКСПРЕСС» виробництва ООО НПФ «Литех» (РФ). Виділення ДНК з букального епітелію виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес» виробництва ООО НПФ «Литех» (РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначали за відповідністю рівновазі Харді–Вейнберга ($p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$). Згідно із Гельсінкською декларацією, усі пацієнти були проінформовані про проведення клінічного дослідження й дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваних генів.

Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 8,0» (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel-2003. Кількісні ознаки при нормальному розподілі були представлені у вигляді середне \pm стандартна похибка середньо-

го ($M \pm m$), для порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стьюдента. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію χ^2 Пірсона. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Можливий вплив показників, що вивчалися, на вірогідність розвитку несприятливих подій (кінцевих точок) оцінювали за відношенням шансів (OR, odds ratio) з довірчим інтервалом (CI) 95 %.

З метою виявлення зв'язку між досліджуваними показниками та порівняння відносного внеску кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної проводили багатофакторний регресійний аналіз та розраховували стандартизовані регресійні коефіцієнти — Бета і звичайні регресійні коефіцієнти — В. Коефіцієнти регресії вважали статистично вірогідними при значенні $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У хворих I групи, у яких були зареєстровані кінцеві точки дослідження, достовірно частіше, ніж у II групі, зустрічалися традиційні ФР, незалежний вплив яких на розвиток та несприятливий перебіг ССЗ доведений численними епідеміологічними та рандомізованими клінічними дослідженнями, а саме: АГ (93,6 % (30) проти 73,7 % (65), $p < 0,05$), ЦД 2 типу (37,5 % (12) проти 15,9 % (14), $p < 0,05$), ожиріння (56,3 % (18) проти 34,1 % (30), $p < 0,05$) та обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ (70,4 % (19) проти 44,2 % (23), $p < 0,05$) (табл. 2).

У I групі обстежених хворих достовірно частіше, ніж у II групі, зустрічалися вказівки на перенесений в анамнезі ІМ (87,5 % (28) проти 65,9 % (58), $p < 0,05$), більше ніж один перенесений ІМ (21,9 % (7) проти 5,7 % (5), $p < 0,05$) та ГПМК (9,4 (3) % проти 1,1 % (1), $p < 0,05$). У хворих I групи також достовірно частіше реєстрували наявність клінічних виявів ІХС до розвитку ІМ, $p < 0,05$. Аналіз результатів СКА свідчить про те, що у хворих I групи вірогідно частіше, ніж у II, зустрічалися ураження трьох КА та дифузний тип ураження КА ($p < 0,05$).

Збільшення показника ТКІМ понад 0,9 мм, що є маркером ураження СА та розглядається як ФР ІХС і предиктор судинних катастроф [11], зареєстровано у 28,1 % (9) пацієнтів I групи і у 15,9 % (14) пацієнтів II групи, що суттєво не відрізняється ($p > 0,05$).

Зниження ГПІ менше за 0,9, що є вірогідною ознакою атеросклеротичного ураження СНК, навіть за умов відсутності клінічних виявів [11], встановлено у 53,1 % (17) хворих I групи обстежених, що достовірно більше, ніж у II групі

Таблиця 2. Клініко-анамнестична характеристика хворих на ІХС з різними варіантами перебігу захворювання

Показник	I група (n = 32)	II група (n = 88)	p	OR, CI	p
Середній вік, (M ± m), роки	57,2 ± 3,6	56,84 ± 2,8	0,96	—	—
АГ, % (n)	93,6 (30)	73,7 (65)	0,02	5,31 [1,11—17,27]	0,034
ЦД 2 типу, % (n)	37,5 (12)	15,9 (14)	0,01	3,17 [1,27—7,71]	0,02
Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²), % (n)	56,3 (18)	34,1 (30)	0,03	—	н. д.
Паління, % (n)	62,5 (20)	59,1 (52)	0,74	—	—
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ, % (n)	78,1 (25)	53,4 (47)	0,01	3,12 [1,19—7,41]	0,03
Гіперліпідемія, % (n)	75,0 (24)	84,1 (74)	0,26	—	—
ІМ в анамнезі, % (n)	87,5 (28)	65,9 (58)	0,02	3,62 [1,11—9,78]	0,04
≥ двох ІМ в анамнезі, % (n)	21,9 (7)	5,7 (5)	0,008	4,65 [1,36—14,62]	0,02
Клінічні прояви ІХС до розвитку ІМ, % (n)	65,6 (21)	37,5 (33)	0,01	6,41 [1,34—7,14]	0,01
ГПМК в анамнезі, % (n)	9,4 (3)	1,1 (1)	0,03	—	н. д.
ТКІМ > 0,9 мм, % (n)	28,1 (9)	15,9 (14)	0,13	—	—
ГПІ < 0,9, % (n)	53,1 (17)	29,5 (26)	0,02	2,7 [1,17—6,05]	0,03
ТКІМ > 0,9 мм та ГПІ < 0,9, % (n)	31,3 (10)	9,1 (8)	0,003	4,55 [1,6—12,23]	0,007
<i>Гемодинамічно значущий атеросклероз КА за даними СКГ:</i>					
Односудинне ураження КА, % (n)	12,5 (4)	19,3 (17)	0,38	—	—
Двосудинне ураження КА, % (n)	18,8 (6)	37,5 (33)	0,05	—	н. д.
Ураження трьох КА, % (n)	68,7 (22)	43,2 (38)	0,01	2,89 [1,21—6,54]	0,02
Проксимальний сегмент ≥ 1 КА, % (n)	90,6 (29)	96,6 (85)	0,18	—	—
Дистальний сегмент ≥ 1 КА, % (n)	12,5 (4)	5,7 (5)	0,21	—	—
Дифузний тип ураження КА, % (n)	15,6 (5)	3,4 (3)	0,02	5,25 [1,2—19,96]	0,05
<i>Функціональний клас стенокардії</i>					
II, % (n)	43,7 (14)	27,3 (24)	0,08	—	—
III, % (n)	56,3 (18)	72,7 (64)	0,09	—	—

(29,5 % (26), $p < 0,05$). Питома вага хворих, у яких атеросклеротичне ураження зареєстровано у двох периферійних басейнах, також була більшою у I групі хворих, у яких зареєстровані кінцеві точки дослідження — 31,3 % (10) проти 9,1 % (8), $p < 0,05$.

За відношенням шансів вірогідність розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ІХС підвищується за наявності АГ, ЦД 2 типу, обтяженої спадковості щодо раннього розвитку ССЗ, перенесеного в анамнезі одного та більше ІМ, а також зниження ГПІ менше за 0,9 та поєднання зниження ГПІ зі збільшенням ТКІМ понад 0,9 мм, ураження трьох КА та дифузного типу ураження за даними СКА (табл. 2).

При аналізі розподілу алелей і генотипів поліморфізму T-786C промотора гена eNOs встановлено, що в I групі хворих частота зустрічальності мутантного СС-генотипу та алеля С були більшими, ніж у II групі (37,6 % (12) проти 14,8 % (13), $p < 0,05$ та 53,1 % (34) проти 36,9 % (65), $p < 0,05$, відповідно). Наявність СС-генотипу та алеля С поліморфізму T-786C промотора гена eNOs пов'язана з підвищеною вірогідністю розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих зі стабільною ІХС (OR=3,46; 95 % CI

[1,37—8,48], $p=0,014$ та OR=1,94; 95 % CI [1,08—3,42], $p=0,035$, відповідно) (табл. 3).

Отримані нами дані логічно узгоджуються з теоретичними передумовами: зниження рівня ендотеліального NO з розвитком дисфункції ендотелію, яким, згідно із класичною теорією «відповідь на пошкодження», відводиться одна з провідних ролей в ініціації розвитку атеросклерозу й атеротромбозу [10], може відбуватися внаслідок зниження експресії гена eNOs [2]. В експериментальних і клінічних дослідженнях показано, що заміна T-786C у промоторній ділянці гена на 50 % знижує швидкість транскрипції eNOs, а продукція NO тромбоцитами вдвічі менша при СС-генотипі промотора, ніж при ТТ-варіанті [14, 19].

Науковим підтвердженням гіпотези щодо впливу поліморфізму T-786C промотора гена eNOs на перебіг і прогноз ІХС слугують результати двох досліджень японської популяції, у яких доведений зв'язок СС-генотипу з розвитком ІМ [9, 23]. У двох інших дослідженнях також доведено, що СС-генотип означеного поліморфізму асоціюється з розвитком ІМ в європейській популяції [4, 22]. Але в інших дослідженнях не виявлена асоціація T-786C поліморфізму з дестабілізацією перебігу ІХС [17].

Таблиця 3. Частоти алелів та генотипів генів-кандидатів, що досліджувалися, у групах обстежених хворих

Показник	I група (n = 32)	II група (n = 88)	p-level	OR, CI	p-level
<i>Поліморфізм T-786C промотора гена eNOs</i>					
ТТ-генотип	31,2 (10)	40,9 (36)	0,33	—	—
СТ-генотип	31,2 (10)	44,3 (39)	0,19	—	—
СС-генотип	37,6 (12)	14,8 (13)	0,007	3,46 [1,37—8,48]	0,014
Т-алель	46,9 (30)	63,1 (111)	0,02	—	—
С-алель	53,1 (34)	36,9 (65)	0,02	1,94 [1,08—3,42]	0,035
<i>I/D поліморфізм гена АПФ</i>					
II-генотип	15,6 (5)	20,5 (18)	0,55	—	—
ID-генотип	40,6 (13)	57,9 (51)	0,09	—	—
DD-генотип	43,8 (14)	21,6 (19)	0,02	2,82 [1,19—6,54]	0,03
I-алель	35,9 (23)	49,4 (87)	0,06	—	—
D-алель	64,1 (41)	50,6 (89)	0,06	—	—
<i>Поліморфізм A1166C гена AT2R1</i>					
AA-генотип	15,6 (5)	18,2 (16)	0,11	—	—
АС-генотип	46,9 (15)	59,1 (52)	0,23	—	—
СС-генотип	37,5 (12)	22,7 (20)	0,11	—	—
A-алель	39,1 (25)	47,7 (84)	0,23	—	—
С-алель	60,9 (39)	52,3 (92)	0,23	—	—

Примітка. Дані представлені у вигляді відносних та абсолютних частот — % (n).

Таблиця 4. Зв'язок клініко-анамнестичних і генетичних чинників з розвитком несприятливих серцево-судинних подій у хворих зі стабільною ІХС (регресійний аналіз)

Показник	Бета	В	р
СС-генотип поліморфізму T-786C гена eNOs	0,081	0,088	0,001
ГПІ < 0,9	0,084	0,191	0,03
ЦД 2 типу	0,083	0,087	0,01
Гемодинамічно значуще ураження трьох КА за СКГ	0,084	0,049	0,03
DD-генотип I/D поліморфізму гена АПФ	0,082	0,081	0,02
ТКІМ > 0,9 мм та ГПІ < 0,9	0,084	0,323	0,04

Нині накопичено багато даних щодо зв'язку I/D поліморфізму гена АПФ з рівнем активності ферменту у крові та в тканинах, а також із підвищенням ризиком розвитку ССЗ [3, 12]. За наявності алеля D означеного поліморфізму відзначена схильність до розвитку ІМ та інших несприятливих серцево-судинних подій. З огляду на теоретичні передумови та результати клінічних досліджень ми вивчали розподіл алелів та генотипів I/D поліморфізму гена АПФ у групах хворих з різними варіантами клінічного перебігу захворювання.

Встановлено, що в I групі хворих, у яких перебіг захворювання характеризувався розвитком несприятливих серцево-судинних подій, достовірно частіше, ніж у II групі, зустрічався патологічний DD-генотип — 43,8 % (14) проти 21,6 % (19), $p < 0,05$. Отримані нами дані свідчать про підвищення вірогідності розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих зі стабільною ІХС за наявності DD-генотипу I/D поліморфізму гена АПФ (OR = 2,82; 95 % CI [1,19—6,54], $p = 0,04$).

Здійснений покроковий регресійний аналіз показав, що розвиток несприятливих серцево-судинних подій у хворих зі стабільною ІХС незалежно й достовірно пов'язаний з наявністю ЦД 2 типу, з показниками, які характеризують ступінь та поширеність атеросклеротичного процесу: гемодинамічно значуще ураження трьох КА за СКА, збільшення ТКІМ понад 0,9 мм та зниження ГПІ менш ніж 0,9, а також наявність СС-генотипу поліморфізму T-786C гена eNOs і DD-генотипу I/D поліморфізму гена АПФ (табл. 4).

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що несприятливий прогноз у хворих зі стабільною ІХС асоціюється з певними особливостями клінічного перебігу захворювання й більшою виразністю атеросклеротичного ураження КА та інших судинних басейнів за даними візуалізаційних методів. Отримані нами результати свідчать про можливий незалежний характер впливу поліморфізму T-786C промотора гена eNOs і I/D поліморфізму гена АПФ щодо розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ІХС.

Висновки

1. Встановлено, що розвиток несприятливих серцево-судинних подій у хворих зі стабільною ішемічною хворобою серця асоціюється з наявністю артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, обтяженою спадковістю щодо раннього розвитку серцево-судинних захворювань, перенесеними в анамнезі інфарктом міокарда та гострим порушенням мозкового кровообігу, а також багатосудинним і дифузним типом ураження коронарного русла за селективної коронарної ангіографії та поширеністю атеросклеротичного процесу на інші судинні басейни.

2. Доведено, що DD-генотип I/D поліморфізму гена АПФ та СС-генотип поліморфізму

T-786C промотора гена eNOs незалежно пов'язані з несприятливим прогнозом у хворих зі стабільною ішемічною хворобою серця. За наявності означених поліморфних маркерів вірогідність розвитку несприятливих серцево-судинних подій збільшується у 2,82 ($p = 0,03$) та 3,46 ($p = 0,014$) рази відповідно.

Перспективи подальших досліджень. Проведення подальших досліджень дозволить виявити відносний внесок поєднань поліморфізмів генів-кандидатів (компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ендотеліальної NO-синтази тощо) та їх взаємодії з традиційними факторами ризику у визначенні індивідуального прогнозу у хворих на ішемічну хворобу серця.

Список літератури

1. Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашгалап В.В., Барбараш Л.С. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиология.— 2011.— Т. 51, № 8.— С. 66—71.
2. Досенко В.С., Загорій В.Ю., Хайтович Н.В. Алельний поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази та його функціональні прояви // Фізіологічний журн.— 2005.— Т. 51, № 2.— С. 39—45.
3. Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Водолагина Н.Н. и др. Гены атеросклероза и сердечно-сосудистые заболевания // Клинич. медицина.— 2011.— Т. 89, № 3.— С. 14—18.
4. Пархоменко А.Н., Кожухов С. Н., Лутай Я.М. Полиморфизм T-786C промотора гена ендотеліальної NO-синтази: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда // Укр. мед. часопис.— 2008.— Т. 4, № 66.— С. 20—23.
5. Соколов Ю.Н., Соколов М.Ю., Терентьев В.Г. Коронарная болезнь и интервенционная кардиология.— К.: Морион, 2011.— 767 с.
6. Arking D.E., Chakravarti A. Understanding cardiovascular disease through the lens of genome-wide association studies // Trends Genet.— 2009.— Vol. 25.— P. 387—394.
7. Austen W.G., Edwards J.E., Frye R.L. et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association // Circulation.— 1975.— Vol. 51.— P. 5—40.
8. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M. et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis // JAMA.— 2006.— Vol. 295.— P. 180—189.
9. Chen J., Su S., Huang J. et al. Haplotype analysis of the endothelial nitric oxide synthase gene in relation to acute myocardial infarction // Heart.— 2005.— Vol. 91.— P. 1217—1218.
10. Forstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease // Pflugers Arch.— 2010.— Vol. 459.— P. 923—939.
11. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.— 2007.— Vol. 14 (Suppl 2)— P. S1—113.
12. Lieb W., Vasan R.S. Genetics of coronary artery disease // Circulation.— 2013.— Vol. 128.— P. 1131—1138.
13. Mehta R.H., Bhatt D.L., Steg P. G. et al. Modifiable risk factors control and its relationship with 1 year outcomes after coronary artery bypass surgery: insights from the REACH registry // Eur. Heart J.— 2008.— Vol. 29.— P. 3052—3060.
14. Miyamoto Y., Saito Y., Nakayama M. et al. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a-786T/C mutation associated with coronary spastic angina // Hum. Mol. Genet.— 2000.— Vol. 9.— P. 2629—2637.
15. Mottillo S., Filion K.B., Genest J. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol.— 2010.— Vol. 56.— P. 1113—1132.
16. Pignoli P., Tremoli E., Poli A. et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging // Circulation.— 1986.— Vol. 74.— P. 1399—1406.
17. Poirier O., Mao C., Mallet C. et al. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene- no consistent association with myocardial infarction in the ECTIM study // Eur. J. Clin. Invest.— 1999.— Vol. 29.— P. 284—290.
18. Rothwell P. M., Coull A.J., Silver L.E. et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study) // Lancet.— 2005.— Vol. 366.— P. 1773—1783.
19. Salimi S., Naghavi A., Firoozrai M. et al. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease // Pathophysiology.— 2012.— Vol. 19.— P. 157—162.
20. Serruys P. W., Unger F., van Hout B.A. et al. The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study) // Semin. Interv. Cardiol.— 1999.— Vol. 4.— P. 209—219.
21. Sirimarco G., Amarenco P., Labreuche J. et al. Carotid atherosclerosis and risk of subsequent coronary event in outpatients with atherothrombosis // Stroke.— 2013.— Vol. 44.— P. 373—379.
22. Sheweita S. A., Baghdadi H., Allam A.R. Role of Genetic Changes in the Progression of Cardiovascular Diseases // Int. J. Biomed. Sci.— 2011.— Vol. 7.— P. 238—248.
23. Takagi S., Goto Y., Nonogi H. et al. Genetic polymorphisms of angiotensin converting enzyme (I/D) and endothelial nitric oxide synthase (T (-788) C) genes in Japanese patients with myocardial infarction // Thromb. Haemost.— 2001.— Vol. 86.— P. 1339—1340.
24. Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J.— 2013.— Vol. 34.— P. 2949—3003.
25. Tremblay A.J., Morrisette H., Gagné J.M. et al. Validation of the Friedewald formula for the determination of low-density lipoprotein cholesterol compared with beta-quantification in a large population // Clin. Biochem.— 2004.— Vol. 37.— P. 785—790.

Л.Н. Яковлева

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Факторы, влияющие на отдаленный прогноз у больных со стабильной ишемической болезнью сердца

Цель исследования — определить клинико-анамнестические показатели и генетические факторы, которые ассоциируются с неблагоприятным прогнозом у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в динамике длительного наблюдения.

Материалы и методы. Обследовано 120 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II–III функциональных классов (средний возраст $(58,7 \pm 0,8)$ года), у которых по данным селективной коронарной ангиографии (СКА) были обнаружены гемодинамически значимые ($\geq 50\%$) стенозы коронарных артерий (КА). Всем пациентам была назначена стандартная медикаментозная терапия. Период наблюдения длился $(28,4 \pm 4,8)$ мес. Конечными точками исследования были общая и сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия, необходимость в реваскуляризации миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения. Исследование аллельного полиморфизма T-786C гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOs) и инсерционно-делеционного (I/D) полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) проводили методом полимеразной цепной реакции.

Результаты и обсуждение. 32 пациента, у которых произошли события, соответствующие критериям конечных точек исследования, вошли в I группу, 88 больных без конечных точек составили II группу. Установлено, что развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у больных со стабильной ИБС ассоциируется с наличием артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, отягощенной наследственности по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний, перенесенного в анамнезе одного и более ИМ, а также снижением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) меньше 0,9 и сочетанием снижения ЛПИ с увеличением толщины комплекса интима-медиа более 0,9 мм, поражением трех КА и диффузным типом поражения по данным СКГ. Выявлено, что наличие CC-генотипа полиморфизма T-786C гена eNOs и DD-генотипа I/D полиморфизма гена АПФ связано с повышенной вероятностью развития НССС у больных со стабильной ИБС (OR = 3,46; 95 % CI [1,37–8,48], $p = 0,014$ и OR = 2,82; 95 % CI [1,19–6,54], $p = 0,04$, соответственно).

Выводы. Развитие НССС у больных со стабильной ИБС ассоциируется с определенными клинико-анамнестическими особенностями течения ИБС и большей выраженностью атеросклеротического поражения КА и других сосудистых бассейнов по данным визуализирующих методов. Наличие DD-генотипа I/D полиморфизма гена АПФ и CC-генотипа полиморфизма T-786C гена eNOs независимо связано с неблагоприятным прогнозом у больных со стабильной ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, отдаленный прогноз, факторы риска, полиморфизм генов.

L.M. Yakovleva

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Factors, affecting long-term prognosis in patients with stable ischemic heart disease

Objective. To determine the clinical-anamnestic parameters and genetic factors, associated with unfavorable prognosis in patients with stable ischemic heart disease (IHD) in the dynamics of long-term observation.

Materials and methods. The study involved 120 patients with IHD with stable angina of II–III functional class (mean age (58.7 ± 0.8) years), in whom based on the results of selective coronary angiography (SCA), the hemodynamically significant ($\geq 50\%$) stenosis of the coronary arteries (CA) has been established. The standard medical therapy was assigned to all patients. The observation period lasted (28.4 ± 4.8) months. Study endpoints included overall and cardiovascular mortality, myocardial infarction (MI), unstable angina, need for coronary revascularization, acute ischemic stroke. The investigations of endothelial NO-synthase (eNOs) gene T-786C allelic polymorphism, and of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene insertion-deletion (I/D) polymorphism were performed with polymerase chain reaction.

Results and discussion. 32 patients with events, corresponding to the endpoints' criteria, were included in group I, and 88 patients without endpoints consisted group II. It has been established that the development of adverse cardiovascular events (ACVE) in patients with stable IHD were associated with the presence of hypertension, type 2 diabetes mellitus, family history of cardiovascular disease early onset, one or more previous myocardial infarction, decrease of ankle-brachial index (ABI) less than 0.9, and a combination of ABI reducing with the intima-media thickness increasing more than 0.9 mm, the lesions of the three CA and diffuse type of lesion according to the SCA. It was revealed that the presence of CC genotype of eNOs gene T-786C polymorphism, and DD genotype of the ACE gene I/D polymorphism were associated with an increased likelihood of ACVE in patients with stable IHD (OR = 3.46; 95 % CI [1.37–8.48], $p = 0.014$ and OR = 2.82; 95 % CI [1.19–6.54], $p = 0.04$, respectively).

Conclusions. ACVE development in patients with stable IHD is associated with specific clinical-anamnestic characteristics of IHD flow and greater severity of atherosclerotic lesion of CA and other vascular beds according to the imaging methods. The presence of ACE gene I/D polymorphism DD genotype and of eNOs gene T-786S polymorphism CC genotype are independently associated with unfavorable prognosis in patients with stable IHD.

Key words: coronary heart disease, long-term prognosis, risk factors, genetic polymorphism.