

УДК 616.13:616.005.4

В.Й. Целуйко¹, О.Д. Ярова^{1, 2}¹ Харківська медична академія післядипломної освіти² Сумський обласний кардіологічний диспансер

Показники ехокардіографії у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок залежно від поліморфізму T(–786)C промотора гена ендотеліальної NO-синтази

ОРИГІНАЛЬНІ
ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета роботи – оцінити особливості ехокардіографічних показників у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок (АПАНК) залежно від виду поліморфізму T(–786)C промотора гена ендотеліальної NO-синтази (eNOs).

Матеріали і методи. Обстежено 100 чоловіків з АПАНК віком у середньому ($60,7 \pm 0,9$) року. Середній вік маніфестації захворювання був ($53,76 \pm 0,67$) року. Пацієнтів розподілили на дві клінічні групи: 1-ша – 63 (63 %) чоловіки без ішемічної хвороби серця (ІХС), 2-га – 37 (37 %) пацієнтів з ІХС. Проведено доплер-ультразвукове дослідження судин нижніх кінцівок та сонних артерій, трансторакальну ехокардіографію, холтеровське моніторування ЕКГ, генетичний аналіз за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

Результати. Ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ЛШ) за підвищенням індексу маси міокарда (ІММ) ЛШ мали 54 хворих на АПАНК, при цьому у 2-й групі серед хворих з гіпертрофією ЛШ переважали носії алеля С ($p = 0,02$). Ознаки ремоделювання міокарда ЛШ зі збільшенням відносної товщини стінки (ВТС) мали 62 пацієнти: в 1-й групі 41 (41 %) чоловік (генотип Т/Т 41,5 %, С/Т – 19,5 %, С/С – 39 %), у 2-й групі – 21 (21 %) (генотипи 9,5; 42,9 та 47,6 % відповідно); серед пацієнтів 2-ї групи статистично значуще частіше траплявся алель С ($p = 0,048$). Систолічну та діастолічну дисфункцію міокарда ЛШ статистично значуще частіше реєстрували у хворих на ІХС ($p = 0,046$; $\chi^2 = 3,95$ та $p = 0,02$; $\chi^2 = 5,41$ відповідно). Кореляційний аналіз виявив прямий зв'язок між порушенням систолічної функції ЛШ та раннім віком маніфестації АПАНК ($p = 0,00001$), наявністю ІХС ($p = 0,005$).

Висновки. У хворих на АПАНК у поєднанні з ІХС наявність алеля С поліморфізму T(–786)C промотора гена eNOs асоціюється із порушенням систолічної ($p = 0,0002$) та діастолічної ($p = 0,005$) функції ЛШ і ознаками ремоделювання міокарда ЛШ (збільшення показників ІММ ЛШ ($p = 0,02$) та відносної товщини стінки ЛШ ($p = 0,048$)). При цьому діастолічна дисфункція пов'язана з такими факторами кардіоваскулярного ризику, як артеріальна гіпертензія ($p = 0,03$) та обтяжений за серцево-судинними захворюваннями сімейний анамнез ($p = 0,003$). Незалежно від наявності ІХС цукровий діабет 2-го типу асоціюється зі змінами ехокардіографічних показників (збільшення розмірів лівого передсердя ($p = 0,049$), правого передсердя ($p = 0,02$), кінцеводіастолічного розміру ЛШ ($p = 0,01$), порушенням систолічної функції ЛШ ($p = 0,03$)), обтяженою спадковістю за серцево-судинними захворюваннями ($p = 0,02$) та виявленням у генотипі алеля С ($p = 0,01$).

Ключові слова: атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок, ген ендотеліальної NO-синтази, поліморфізм, ехокардіографія.

Посилання: Целуйко В.Й., Ярова О.Д. Показники ехокардіографії у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок залежно від поліморфізму T(–786)C промотора гена ендотеліальної NO-синтази // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2018. – № 1. – С. 25–31.

To cite this article: Tseluyko VI, Yarova OD. Echocardiography indicators in patients with atherosclerosis of peripheral arteries of the lower extremities dependent on T(–786)C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene promoter. *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*. 2018;1(20):25-31 (in Ukr.).

Атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок (АПАНК) є окремою частиною цілісного кардіоваскулярного процесу, який охоплює судини будь-якої локалізації і призводить до функціональних розладів, що погіршують якість життя та впливають на показники смертності. Одну з провідних ролей у патогенезі розвитку атеросклеротичного ураження відіграє оксид азоту [6], рівень якого є генетично обумовленим [15] і, згідно з даними сучасних клініко-генетичних досліджень, залежить від точкової заміни в локусі T(-786)C промотора гена ендотеліальної NO-синтази (eNOs) [2, 12].

За даними статистики, на АПАНК страждають від 13 до 28 % населення [7], 60 % з яких мають ураження інших судинних басейнів [13, 14, 17]: вінцевих та церебральних артерій, що погіршує прогноз, підвищуючи ризик смерті. Встановлено, що хворі на ішемічну хворобу серця (ІХС) за наявності стенозів некоронарних артерій 50 % і більше мають підвищений ризик фатальних подій протягом найближчих 2,5 року [10]. Тому ця група пацієнтів потребує більш активного детального обстеження та лікування, і останніми роками ведуться дослідження стану коронарних артерій (КА) та особливостей перебігу ІХС у хворих на АПАНК [5]. З огляду на невелику кількість наукових публікацій, становить інтерес вивчення стану ехокардіографічних показників у хворих на АПАНК та ІХС залежно від рівня оксиду азоту, який опосередкований поліморфізмом T(-786)C промотора гена eNOs [4, 8, 15].

Мета роботи – оцінити особливості ехокардіографічних показників у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок залежно від виду поліморфізму T(-786)C промотора гена ендотеліальної NO-синтази.

Матеріали і методи

Обстежено 100 пацієнтів з АПАНК чоловічої статі віком у середньому ($60,7 \pm 0,9$) року, які лікувалися в хірургічному відділенні Сумської міської клінічної лікарні № 5.

Усі пацієнти отримали інформацію про клінічне дослідження та підписали згоду на участь у ньому, керуючись Гельсінкською декларацією.

Критеріями вилучення були: перенесені протягом останніх 3 місяців гостре порушення мозкового кровообігу та гострий коронарний синдром, оперативні втручання, тяжка супутня патологія (онкологічні захворювання, хронічні захворювання печінки, гострі та хронічні паренхіматозні захворювання нирок, зокрема хронічні захворювання нирок IV та V стадії (швид-

кість клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 30 мл/(хв · 1,73 м²)). Через гендерні особливості розподілу алелів поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs у дослідження не залучали пацієнтів жіночої статі.

Середній вік клінічної маніфестації захворювання на АПАНК в обстежених становив ($53,76 \pm 0,67$) року. У 8 (8 %) хворих діагностовано хронічну ішемію нижніх кінцівок ІА стадії за класифікацією Покровського – Фонтейна, у 14 (14 %) – ІБ стадії, 44 (44 %) – ІІІ стадії та 34 (34 %) – ІV стадії.

Залежно від наявності ІХС хворих на АПАНК розподілили на дві клінічні групи: 1-ша – 63 (63 %) чоловіки без ІХС, 2-га – 37 (37 %) пацієнтів з ІХС.

Окрім загальноклінічного обстеження, виконано доплер-ультразвукове дослідження судин нижніх кінцівок та сонних артерій з кількісною оцінкою товщини комплексу інтима – медія (ТКІМ) на апараті Toshiba Aplio (Японія), трансторакальну ехокардіографію на апараті Alpinion E-CUBE-15 (Корея) з використанням SPI-5X датчика з частотою ультразвуку 3,5 МГц з вивченням розмірів правого (ПП) і лівого (ЛП) передсердь, кінцеводіастолічного розміру (КДР) лівого шлуночка (ЛШ), товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) та міжшлуночкової перегородки (ТМШП) з розрахунком фракції викиду ЛШ за методом Сімпсона [11]. Усім хворим розраховували індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) та відносну товщину стінки (ВТС) ЛШ (за формулою $ВТС = (ТЗСЛШ + ТМШП) / КДР ЛШ$) для виявлення ремоделювання ЛШ [3]. Критеріями збільшення маси міокарда ЛШ у чоловіків вважали ІММЛШ понад 125 г/м² та ВТС більше 0,45 [1]. Згідно з даними медичної документації 18 (18 %) хворим було проведено селективну коронарну ангіографію (СКГ) методом селективної катетеризації КА. Оцінювали кількість КА зі стенозом > 50 %, локалізацію стенозів у проксимальному або дистальному сегментах КА за класифікацією Американської асоціації серця [9]. Верифікацію ІХС здійснювали за наявності фіксованого стенозу > 50 % хоча б однієї з КА за даними СКГ та перенесеного в анамнезі інфаркту міокарда за критеріями ESC/ACCF/ANA/WHF (2012), зміщень сегмента ST ішемічного характеру при холтеровському моніторингу електрокардіограми (ЕКГ) під час ангінозного болю, зон локальної асинергії міокарда ЛШ за даними ехокардіографії, з якими збігається локалізація патологічних зубців Q на ЕКГ [16]. Генетичне дослідження ДНК букального епітелію з визначенням алельного поліморфізму гена eNOs (T(-786)C) проводили за допомогою полімераз-

Таблиця 1

Характеристика хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок (n = 100)

Показник	1-ша група (n=63)	2-га група (n=37)	χ^2	p	BP [95 % ДІ]; p
Вік, роки	62,65 ± 8,46	57,49 ± 6,88		0,002	
Вік манифестації АПАНК, роки	55,46 ± 7,01	50,86 ± 4,97		0,001	
Стадія АПАНК					
IIA	8 (12,7 %)	–	3,53	0,06	
IIB	12 (19,0 %)	2 (5,4 %)	3,60	0,06	0,65 [0,27–1,58] p = 0,48
III	27 (42,9 %)	17 (45,9 %)	0,09	0,76	0,65 [0,27–1,58]; p = 0,48
IV	16 (25,4 %)	18 (48,7 %)	5,62	0,02	0,36 [0,16–0,85] p = 0,03
Дисліпідемія *	46 (73,0 %)	27 (72,9 %)	0,01	0,97	1,00 [0,41–2,49] p = 0,82
Артеріальна гіпертензія	32 (50,8 %)	23 (62,2 %)	1,22	0,27	0,63 [0,28–1,44] p = 0,37
Тютюнокуріння	32 (50,8 %)	22 (59,5 %)	0,70	0,40	0,70 [0,32–1,60] p = 0,53
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,45 ± 4,93	29,30 ± 3,98		0,38	
Цукровий діабет 2-го типу	15 (23,8 %)	13 (35,1 %)	1,48	0,22	0,58 [0,24–1,39] p = 0,97
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ	35 (55,6 %)	25 (67,6 %)	1,40	0,24	0,60 [0,26–1,41] p = 0,33
Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі	5 (7,9 %)	8 (21,6 %)	2,74	0,097	0,31 [0,10–1,04] p = 0,097
Атеросклероз сонних артерій	13 (20,6 %)	21 (56,8 %)	13,55	0,0002	0,20 [0,09–0,49] p = 0,0005
Ожиріння	28 (44,5 %)	14 (37,8 %)	0,42	0,06	
ТКІМ	0,98 ± 0,37	1,22 ± 0,44		0,004	
ТКІМ ≥ 0,9 см	13	21	13,55	0,0002	0,20 [0,09–0,49] p = 0,0005
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	73,78 ± 11,66	66,97 ± 10,63		0,004	
ШКФ < 60 мл/(хв · 1,73 м ²)	6 (9,5 %)	10 (27 %)	5,31	0,02	0,28 [0,10–0,87] p = 0,043

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm \sigma$. ССЗ – серцево-судинні захворювання.
* До призначення медикаментозного лікування.

ної ланцюгової реакції. Використовуючи формулу Харді – Вайнберга ($p^2 + 2pq + q^2 = 1$), вивчали розподіл частот генотипів. Статистичне опрацювання отриманих даних здійснювали за програмою Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel-2003.

Результати та обговорення

Серед хворих на ІХС у 20 (54,1 %) було діагностовано стабільну стенокардію II функціонального класу та у 17 (45,9 %) – III функціонального класу. Інфаркт міокарда в анамнезі перенесли 16 (43,3 %) хворих (повторний – 2 (5,4 %)): 11 (29,7 %) з патологічним зубцем Q та 5 (13,6 %) – без зубця Q. За архівними даними СКГ, яку про-

ведено 18 хворим, односудинне ураження КА мали 4 (22,2 %) хворих, двосудинне – 10 (55,6 %), ураження трьох КА – у 4 (22,2 %).

У хворих виявлено такі чинники ризику: артеріальна гіпертензія (55 (55 %) пацієнтів), цукровий діабет 2-го типу (28 (28 %)), ожиріння (42 (42 %)), тютюнокуріння (54 (54 %)), дисліпідемія (до призначення ліпідознижувальної терапії; 73 (73 %)), обтяжена спадковість щодо раннього розвитку серцево-судинних захворювань (60 (60 %)). Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі перенесли 13 (13 %) хворих, атеросклероз сонних артерій виявлено у 34 (34 %) обстежених.

Середній вік хворих 2-ї групи був меншим ($p = 0,005$), ніж 1-ї групи, а АПАНК мав більш

Таблиця 2

Ехокардіографічні показники у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок

Показник	1-ша група (n=63)	2-га група (n=37)	χ^2	p	BP [95 % ДІ]; p
ЛП, мм	39,41 ± 3,28	41,62 ± 3,70		0,003	
Дилатація ЛП	23 (36,5 %)	24 (64,9 %)	7,52	0,01	
Збільшення ПП	–	2 (5,4 %)	3,47	0,06	
КДР ЛШ, мм	51,60 ± 2,49	55,30 ± 5,73		0,0002	
ТЗСЛШ, мм	11,60 ± 1,76	11,95 ± 1,72		0,34	
ТМШП, мм	11,65 ± 1,55	12,03 ± 1,62		0,25	
ГЛШ (за ІММЛШ)	32 (50,7 %)	22 (59,5 %)	1,22	0,27	0,63 [0,28–1,44]; p = 0,37
Збільшення ВТС ЛШ	41 (65,1 %)	21 (56,8 %)	0,69	0,41	1,42 [0,62–3,26]; p = 0,40
Фракція викиду ЛШ, %	61,41 ± 3,30	57,81 ± 9,02		0,005	
Систолічна дисфункція ЛШ < 45 %	1 (1,6 %)	5 (13,5 %)	3,95	0,046	0,10 [0,02–0,92]; p = 0,046
Діастолічна дисфункція ЛШ (E/A < 1)	31 (49,2 %)	27 (72,9 %)	5,41	0,02	0,36 [0,16–0,88]; p = 0,034

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm \sigma$. ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка.

ранню маніфестацію ($p = 0,001$) і відзначався тяжкими ішемічними ураженнями нижніх кінцівок ($p = 0,02$), вищою була частота ураження сонних артерій ($p = 0,0002$). Пацієнти клінічних груп не відрізнялися за поширеністю традиційних чинників серцево-судинного ризику, проте зниження ШКФ менше 60 мл/(хв · 1,73 м²), яке є негативним прогностичним маркером у хворих із серцево-судинними захворюваннями, частіше реєстрували у 2-й групі ($p = 0,02$; *табл. 1*).

За даними ехокардіографії (*табл. 2*) пацієнти 2-ї групи мали більші середні розміри порожнини ЛП ($p = 0,003$) та КДР ЛШ ($p = 0,0002$).

Серед хворих на АПАНК ехокардіографічні ознаки ГЛШ за рахунок підвищення ІММЛШ мали 54 (54 %) пацієнти. Розподіл частот генотипів та алелів поліморфізму T(–786)C промотора гена eNOs серед хворих з ознаками ГЛШ в обох клінічних групах наведено в *табл. 3*. У 1-й групі ознаки ГЛШ мали 32 (50,7 %) пацієнти, у яких генотип T/T встановлено у 13 (40,6 %), C/T – у 6 (18,8 %), C/C – у 13 (40,6 %). У 2-й групі 22 (59,5 %) чоловіки мали ГЛШ та такі генотипи: T/T зареєстровано у 2 (9,1 %) пацієнтів, C/T – у 8 (36,4 %) та C/C – у 12 (54,5 %). Групи були статистично однорідними за поширеністю всіх видів генотипів означеного поліморфізму. Проте у 2-й групі серед хворих з ГЛШ переважали носії алеля С ($p = 0,02$), який генетично обумовлює зниження утворення оксиду азоту. А згідно з даними досліджень, навіть у чоловіків з нормальним артеріальним тиском виявляється зв'язок між низьким рівнем оксиду азоту в плазмі крові

та розвитком ГЛШ, яку відносять до фатальних серцево-судинних чинників ризику [8].

Ознаки ремоделювання міокарда ЛШ зі збільшенням ВТС мали 62 (62 %) хворих на АПАНК: у 1-й групі – 41 (65,1 %) чоловік та у II – 21 (56,8 %). Згідно з даними генетичного аналізу, поширеність генотипів поліморфізму T(–786)C промотора гена eNOs була такою (*див. табл. 3*): у 1-й групі генотип T/T виявлено у 17 (41,5 %) чоловіків, C/T – у 8 (19,5 %), C/C – у 16 (39 %), а у 2-й групі – у 2 (9,5 %), 9 (42,9 %) та 10 (47,6 %) відповідно. При цьому в пацієнтів 2-ї групи статистично значуще частіше виявлявся алель С ($p = 0,048$). Ознаки порушення систолічної та діастолічної функції міокарда ЛШ (*див. табл. 2*) статистично значуще частіше реєстрували у хворих з ІХС ($p = 0,046$; $\chi^2 = 3,95$ та $p = 0,02$; $\chi^2 = 5,41$ відповідно). За даними літератури, систолічна дисфункція міокарда ЛШ спостерігається у 14,2 % хворих на АПАНК [18]. У нашому дослідженні у 6 (6 %) хворих на АПАНК зареєстровано порушення систолічної функції ЛШ (*див. табл. 2*), в генотипі яких переважав алель С означеного поліморфізму ($\chi^2 = 13,5$; $p = 0,0002$): у 1-й групі один пацієнт мав генотип C/C, у 2-й групі – 4 хворих мали генотип C/C та один – C/T. Діастолічну дисфункцію міокарда ЛШ виявлено у 58 (58 %) хворих на АПАНК (*див. табл. 2*). Серед них пацієнтами 1-ї групи були 31 (49,2 %) чоловік, а 2-ї групи – 27 (72,9 %). Провівши генетичний аналіз та оцінивши розподіл частот генотипів та алелів поліморфізму T(–786)C про-

Таблиця 3

Розподіл генотипів та алелів поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs серед хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок

Показник	1-ша група (n=63)	2-га група (n=37)	χ^2	p	ВР [95 % ДІ]; p
ГЛШ (n=54)					
Кількість хворих	32 (50,7 %)	22 (59,5 %)			
Генотип T/T	13 (40,6 %)	2 (9,1 %)	6,47	0,01	6,84 [1,36–34,42]; p = 0,02
Генотип C/T	6 (18,8 %)	8 (36,4 %)	1,29	0,27	0,41 [0,12–1,39]; p = 0,15
Генотип C/C	13 (40,6 %)	12 (54,5 %)	0,53	0,47	0,57 [0,19–1,7]; p = 0,32
Алель T	32 (50 %)	12 (36 %)	5,59	0,02	2,67 [1,17–6,08]; p = 0,02
Алель C	32 (50 %)	32 (64 %)	5,59	0,02	0,38 [0,17–0,86]; p = 0,02
Збільшення ВТС ЛШ (n=62)					
Кількість хворих	41 (65,1 %)	21 (56,8 %)			
Генотип T/T	17 (41,5 %)	2 (9,5 %)	5,3	0,02	6,73 [1,38–32,80]; p = 0,02
Генотип C/T	8 (19,5 %)	9 (42,9 %)	2,72	0,09	0,33 [0,10–1,03]; p = 0,06
Генотип C/C	16 (39 % %)	10 (47,6 %)	0,14	0,70	0,70 [0,24–2,04]; p = 0,5
Алель T	42 (51,2 %)	13 (30,9 %)	3,84	0,048	2,34 [1,07–5,13]; p = 0,03
Алель C	40 (48,8 %)	29 (69,1 %)	3,84	0,048	0,43 [0,19–0,94]; p = 0,03
Діастолічна дисфункція ЛШ (n=58)					
Кількість хворих	31 (49,2 %)	27 (72,9 %)			
Генотип T/T	10 (32,3 %)	1 (3,7 %)	5,91	0,02	12,38 [1,47–104,66]; p = 0,02
Генотип C/T	5 (16,1 %)	7 (25,9 %)	0,36	0,55	0,55 [0,15–1,99]; p = 0,36
Генотип C/C	16 (51,6 %)	19 (70,4 %)	1,41	0,24	0,45 [0,15–1,33]; p = 0,15
Алель T	25 (40,3 %)	9 (16,7 %)	7,79	0,005	3,38 [1,41–8,12]; p = 0,007
Алель C	37 (59,7 %)	45 (83,3 %)	7,79	0,005	0,30 [0,12–0,71]; p = 0,007

мотора гена eNOs в обох клінічних групах (див. табл. 3), встановлено переважання генотипу T/T (p = 0,02) та мінорного алеля T (p = 0,005) у 1-й групі та алеля C у 2-й групі (p = 0,005).

При проведенні кореляційного аналізу виявлено прямий зв'язок між порушенням систолічної функції ЛШ та раннім віком маніфестації АПАНК (p = 0,00001) і наявністю ІХС (p = 0,005). Діастолічна дисфункція у хворих 2-ї групи була пов'язана із обтяженим за раннім розвитком серцево-судинних захворювань сімейним анамнезом (p = 0,003) та артеріальною гіпертензією (p = 0,03). Цукровий діабет 2-го типу у хворих на АПАНК асоціювався з такими змінами параметрів ехокардіографії: збільшення розмірів ЛП (p = 0,049) і ПП (p = 0,02) та КДР ЛШ (p = 0,01), систолічною дисфункцією ЛШ (p = 0,03) та з обтяженою спадковістю за серцево-судинними захворюваннями (p = 0,02). Згідно з проведеним генетичним аналізом поширеності алелів поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs серед хворих на цукровий діабет 2-го типу переважають носії алеля C (p = 0,01).

Висновки

Серед хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок у поєднанні з ішемічною хворобою серця наявність алеля C поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs асоціюється із порушенням систолічної (p = 0,0002) та діастолічної (p = 0,005) функції лівого шлуночка й ознаками ремоделювання міокарда лівого шлуночка (збільшення індексу маси міокарда лівого шлуночка (p = 0,02) та відносної товщини стінок лівого шлуночка (p = 0,048)). При цьому діастолічна дисфункція пов'язана з такими чинниками кардіоваскулярного ризику, як артеріальна гіпертензія (p = 0,03) та наявність обтяженого за серцево-судинними захворюваннями сімейного анамнезу (p = 0,003).

Незалежно від наявності ішемічної хвороби серця цукровий діабет 2-го типу асоціюється зі змінами ехокардіографічних показників (збільшенням розмірів лівого передсердя (p = 0,049), правого передсердя (p = 0,02), кінцеводіастолічного розміру лівого шлуночка (p = 0,01),

порушенням систолічної функції лівого шлуночка ($p = 0,03$)), обтяженою спадковістю за

серцево-судинними захворюваннями ($p = 0,02$) та виявленням алеля С у генотипі ($p = 0,01$).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, опрацювання матеріалу, написання тексту, статистична обробка даних – В.Ц., О.Я.; збір матеріалу – О.Я.

Література

1. Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки // Медицинские новости.– 2008.– № 11.– С. 7–13.
2. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И. и др. Клинико-прогностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острыми коронарными синдромами // Медицина неотложных состояний.– 2014.– № 3 (58).– С. 45–54.
3. Рекомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії. 2016 / webcardio.org.
4. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Лучков А.Б. Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від поліморфізму T(–786)C промотора гена ендотеліальної NO-синтази // Медицина неотложных состояний.– 2013.– № 8 (55).– С. 99–104.
5. Bouisset F., Bongard V., Ruidavets J.B. et al. Prognostic usefulness of clinical and subclinical peripheral arterial disease in men with stable coronary heart disease // Amer. J. Cardiology.– 2012.– N 110 (2).– P. 197–202.
6. Forstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease // Eur. J. Physiology.– 2010.– Vol. 459.– P. 923–939.
7. Fowkes F., Rudan P., Aboyans V. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis // Lancet.– 2013.– N 382 (9901).– P. 1329–1340.
8. Fumihiko Kamezaki, Masato Tsutsui, Masao Takahashi et al. Plasma levels of nitric oxide metabolites are markedly reduced in normotensive men with electrocardiographically determined left ventricular hypertrophy // Hypertension.– 2014.– N 64.– P. 516–522.
9. Jiangping S., Zhe Z., Wei W. et al. Assessment of coronary artery stenosis by coronary angiography // Circulation.– 2013.– N 6.– P. 262–268.
10. Kablak-Ziembicka A., Przewlocki T., Pieniazek P. et al. The role of carotid intima-media thickness assessment in cardiovascular risk evaluation in patients with polyvascular atherosclerosis // Atherosclerosis.– 2010.– Vol. 209 (1).– P. 125–130.
11. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging // Eur. Heart J.– 2015.– Vol. 16.– P. 233–271.
12. Mahmoodi K., Soltanpour M., Kamali K. Assessment of the role of plasma nitric oxide levels, T(–786)C genetic polymorphism, and gene expression levels of endothelial nitric oxide synthase in the development of coronary artery disease // Intern. J. Research Med. Sciences.– 2017.– Vol. 22.– P. 34.
13. Peach G., Griffin M., Jones K. et al. Diagnosis and management of peripheral arterial disease // Brit. Med. J.– 2012.– Vol. 345.– P. 36–41.
14. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis // J. Amer. Med. Association.– 2010.– Vol. 304 (12).– P. 1350–1357.
15. Salimi S., Naghavi A., Firoozrai M. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T(–786)C gene polymorphism in coronary artery disease // Pathophysiology.– 2012.– Vol. 19 (3).– P. 157–162.
16. Thygesen K., Alpert J., Jaffe A. et al. Third universal definition of myocardial infarction // Circulation.– 2012.– Vol. 126.– P. 2020–2203.
17. Tosaka A., Ishihara T., Iida O. et al. Angiographic evaluation and clinical risk factors of coronary artery disease in patients with peripheral artery disease // J. Amer. Coll. Cardiology.– 2014.– Vol. 63 (12).
18. Ward P., Goonewardena S., Lammertin G. et al. Comparison of the frequency of abnormal cardiac findings by echocardiography in patients with and without peripheral arterial disease // Amer. J. Cardiology.– 2007.– Vol. 99 (4).– P. 499–503.

В.Й. Целуйко¹, Е.Д. Яровая^{1,2}

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования

² Сумской областной кардиологической диспансер

Показатели эхокардиографии у больных атеросклерозом периферических артерий нижних конечностей в зависимости от полиморфизма T(–786)C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы

Цель работы – оценить особенности эхокардиографических показателей у больных атеросклерозом периферических артерий нижних конечностей (АПАНК) в зависимости от вида полиморфизма T(–786)C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы.

Материалы и методы. Обследовано 100 мужчин с АПАНК в возрасте в среднем ($60,7 \pm 0,9$) года. Средний возраст манифестации заболевания – ($53,76 \pm 0,67$) года. Пациенты были разделены на две клинические группы: 1-я – 63 (63 %) мужчины без ишемической болезни сердца (ИБС), 2-я – 37 (37 %) пациентов с ИБС. Проведены доплер-ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей и сонных артерий, трансторакальная эхокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ, генетический анализ с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты и их обсуждение. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) за счет повышения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) имели 54 больных с АПАНК, при этом во 2-й группе среди больных с гипертрофией ЛЖ преобладали носители аллеля С ($p = 0,02$). Признаки ремоделиро-

вания миокарда ЛЖ с увеличением относительной толщины стенки (ОТС) имели 62 пациента: в 1-й группе – 41 (41 %) пациент (генотип Т/Т 41,5 %, С/Т – 19,5 %, С/С – 39 %), во 2-й группе – 21 (21 %) (генотипы 9,5; 42,9 и 47,6 % соответственно); среди пациентов 2-й группы статистически значимо чаще встречался аллель С ($p = 0,048$). Систolicкую и диastolicкую дисфункцию миокарда ЛЖ статистически значимо чаще регистрировали среди больных с ИБС ($p = 0,046$; $\chi^2 = 3,95$ и $p = 0,02$; $\chi^2 = 5,41$ соответственно). Корреляционный анализ выявил прямую связь между нарушением систolicкой функции ЛЖ и ранним возрастом манифестации АПАНК ($p = 0,00001$), наличием ИБС ($p = 0,005$).

Выводы. Среди больных АПАНК в сочетании с ИБС наличие аллеля С полиморфизма Т(–786)С промотора гена эндотелиальной NO-синтазы ассоциируется с нарушением систolicкой ($p = 0,0002$) и диastolicкой ($p = 0,005$) функции ЛЖ и признаками ремоделирования миокарда ЛЖ (увеличение показателей ИММ ЛЖ ($p = 0,02$) и ОТС ЛЖ ($p = 0,048$)). При этом диastolicкая дисфункция связана с такими факторами кардиоваскулярного риска, как артериальная гипертензия ($p = 0,03$) и наличие отягощенного по сердечно-сосудистым заболеваниям семейного анамнеза ($p = 0,003$). Независимо от наличия ИБС сахарный диабет 2-го типа ассоциируется с изменениями эхокардиографических показателей (увеличением размеров левого предсердия ($p = 0,049$), правого предсердия ($p = 0,02$), конечнодиastolicкого размера ЛЖ ($p = 0,01$), нарушением систolicкой функции ЛЖ ($p = 0,03$)), отягощенной наследственностью по сердечно-сосудистым заболеваниям ($p = 0,02$) и выявлением аллеля С в генотипе ($p = 0,01$).

Ключевые слова: атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, ген эндотелиальной NO-синтазы, полиморфизм, эхокардиография.

V.I. Tseluyko¹, O.D. Yarova^{1, 2}

¹ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

² Sumy Regional Cardiology Dispanser, Sumy, Ukraine

Echocardiography indicators in patients with atherosclerosis of peripheral arteries of the lower extremities dependent on T(–786)C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene promoter

The aim – to evaluate the peculiarities of echocardiographic parameters in patients with peripheral artery atherosclerosis of the lower extremities (PAALE), depending on the type of T(–786)C polymorphism of the promoter nitric oxide synthase (eNOs) gene.

Materials and methods. 100 male patients with PAALE were examined, average age 60.7 ± 0.9 years old. The average age of the disease manifestation is 53.76 ± 0.67 years. Patients were divided into two clinical groups: group I – 63 (63 %) men without coronary heart disease, group II – 37 (37 %) patients with CHD. Doppler ultrasound examination of the lower extremities and carotid arteries (CA), transthoracic echocardiography (EchoCG), ECG Holter monitoring and genetic analysis using polymerase chain reaction were performed.

Results. 54 patients had signs of left ventricular myocardial hypertrophy (LVMH), while in the 2nd group the patients with C allele ($p = 0.02$) were dominant. Signs of remodeling of left ventricular myocardium (LVM) with an increase of thickness wall ratio (PTS) had 62 patients: in group I 41 (41 %) people (genotype T/T 41.5 %, C/T – 19.5 %, C/C – 39 %), in the second group – 21 (21 %) (genotypes 9.5 %, 42.9 % and 47.6 % respectively); among patients in the second group C allele was more likely to be present ($p = 0.048$). Systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle myocardium were significantly more common in patients with coronary heart disease ($p = 0.046$; $\chi^2 = 3.95$ and $p = 0.02$; $\chi^2 = 5.41$ respectively). Correlation analysis revealed a direct connection between left ventricular (LV) systolic dysfunction and the early age of the PAALE manifestation ($p = 0.00001$), with presence of CHD ($p = 0.005$). Diastolic dysfunction in patients with the second group was associated with a history of cardiovascular disease (CVD) ($p = 0.003$) and arterial hypertension (AG) ($p = 0.03$). The presence of diabetes mellitus type 2 is associated with increased size of the left atrium (LA) ($p = 0.049$) and the right atrium (RA) ($p = 0.02$) and left ventricle end-diastolic diameter ($p = 0.01$), systolic dysfunction ($p = 0.03$), and with hereditary coronary heart disease ($p = 0.02$). Genetic analysis has shown that among patients with diabetes mellitus of type 2 carriers of C allele are predominated ($p = 0.01$).

Conclusions. Among the patients with PAALE combined with CHD, the presence of the C allele the T(–786)C polymorphism of the eNOs promoter gene is associated with systolic and diastolic LV dysfunction and signs of LV remodeling. Diastolic dysfunction is associated hypertension hereditary coronary heart disease. Independent of CHD, diabetes mellitus type 2 is associated with changes of several EchoCG parameters, hereditary coronary heart disease and C allele genotype.

Key words: peripheral artery atherosclerosis of the lower extremities, endothelial NO-synthase gene, polymorphism, echocardiography.