



М. А. Станіславчук, А. А. Аль Салім
Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова

Особливості ремоделювання серця у хворих із післяінфарктним кардіосклерозом і цукровим діабетом 2-го типу: зв'язок із поліморфізмом гена *LEPR Q223R*

Вступ. Хронічна серцева недостатність (ХСН) – найбільш поширене ускладнення ішемічної хвороби серця (ІХС). В Україні кількість хворих із клінічно маніфестованою ХСН наближається до 2 млн [2]. Загальноновизнаним чинником, який детермінує перебіг ХСН, є процес ремоделювання міокарда. Структурні та геометричні зміни серця у хворих на ІХС можуть мати адаптивний характер, спрямований на підтримку нормального серцевого викиду та адекватного міокардіального стресу, або дезадаптивний характер із наростанням дилатації лівого шлуночка (ЛШ), порушенням його геометрії і кінцевим спаданням помпувальної функції. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є одним із вагомих чинників, що суттєво модифікує процеси ремоделювання ЛШ, прискорює формування систолічної та діастолічної дисфункції міокарда та майже втричі підвищує ризик смерті у хворих на ІХС [1, 8]. Зокрема, у хворих на ЦД 2-го типу в гострому періоді Q-інфаркту міокарда більш суттєво порушуються систолічна й скоротлива функції ЛШ та лівого передсердя, збільшуються дилатація ЛШ та індекс сферичності, фіксується вищий ступінь жорсткості міокарда, частіше виникають псевдонормальний і рестриктивний типи діастолічної дисфункції ЛШ [5]. За наявності ЦД 2-го типу у хворих на ІХС швидше настає післяінфарктний кардіосклероз [3], частіше виникає післяінфарктна стенокардія [6].

Спільними чинниками ІХС і ЦД 2-го типу може виступати поліморфізм генів адипокінів та їх рецепторів, через які реалізується адипокіновий сигналінг. У праці J. A. Bienertová-Vasků et al. [7] показано, що поліморфізм гена *LEPR Gln223Arg* є предиктором зниження фракції викиду та гіпертрофії ЛШ у пацієнтів з ІХС та дилатаційною кардіоміопатією. Імовірно, поліморфізм гена *LEPR Q223R* може бути чинником, що модифікує процес ремоделювання

міокарда у хворих із післяінфарктним кардіосклерозом та ЦД 2-го типу.

Мета дослідження. З'ясувати особливості ремоделювання серця у хворих із післяінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2-го типу залежно від поліморфізму гена лептинових рецепторів *LEPR Q223R*.

Матеріали й методи дослідження. Обстежено 147 хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом (100,0 % чоловіки), середнім віком $53,0 \pm 7,83$ року. Діагноз стабільної ІХС визначали за рекомендаціями АНА/АСС (2014) та ESC (2013) згідно з положеннями чинних нормативних документів – УКПМД та адаптованої клінічної настанови «Стабільна ішемічна хвороба серця» за наказом МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. Спостереженню підлягали чоловіки зі стабільною стенокардією навантаження II-III функціонального класу, з післяінфарктним кардіосклерозом. Додатковим критерієм включення був ЦД 2-го типу в стадії компенсації або субкомпенсації. Діагноз ЦД 2-го типу верифікований відповідно до положень наказу МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу», результатів клініко-лабораторного обстеження (глікемічного профілю, рівня глікованого гемоглобіну). Критерії невключення у дослідження такі: жіноча стать, вік понад 75 років, гострий коронарний синдром, неконтрольована артеріальна гіпертензія, ЦД 1-го типу, важкі та некомпенсовані стани.

Загальна тривалість ІХС на час дослідження становила $49,1 \pm 45,0$ місяців. У 89,1 % хворих на ІХС дебютом захворювання був інфаркт міокарда (ІМ), в тому числі у 83,0 % осіб перший ІМ стався у віці 44–60 років. Один ІМ перенесли 85,0 % пацієнтів, тоді як два ІМ зареєстровано у 22 (15,0 %) хворих. Серед

обстежених частка осіб, які перенесли перший Q-ІМ лівого шлуночка, становила 75,5 %. Серцеву недостатність II функціонального класу за NYHA (II ФК) виявлено у 42,9 % осіб, а з III ФК за NYHA – у 57,1 %. Відповідно до завдань дослідження усіх пацієнтів поділено на дві групи: перша включала 83 хворих на ІХС без ЦД 2-го типу, друга – 64 хворих на ІХС, поєднану з ЦД 2-го типу. Групи хворих були репрезентативними за середнім віком, віком дебюту ІХС, тривалістю захворювання, кількістю перенесених ІМ.

Поліморфізм гена *LEPR Q223R (Gln223Arg, rs1137101)* визначали методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу на ампліфікаторі iCycler IQ5 (BioRad, США).

Ехокардіографію в М-, В- і Д-режимах проводили на апараті Logic 500 Sono Series (General Electric, Корея) за стандартною методикою. Визначали передньозадній розмір лівого передсердя, кінцево-систоличний і діастолічний розмір лівого шлуночка (КСР і КДР ЛШ), кінцево-систоличний і діастолічний об'єм ЛШ (КСО і КДО), кінцево-систоличний і діастолічний індекси (КСО та ІКДО), товщину задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСЛШд), товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШПд), відносну товщину міокарда лівого шлуночка (ВТМ) за формулою $ВТМ = (ТЗСЛШд + ТМШПд) / КДР$, масу міокарда ЛШ (ММЛШ) за формулою Pen Convention, індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ), фракцію викиду (ФВ) ЛШ. Гіпертрофію ЛШ у чоловіків діагностували, якщо $ІММЛШ > 115,0 \text{ г/м}^2$. Тип структурно-геометричного ремоделювання ЛШ визначали за принципом А. Ganau: $ІММЛШ \leq 115,0 \text{ г/м}^2$; $ВТМ \leq 0,42$; концентричне ремоделювання – $ІММЛШ \leq 115,0 \text{ г/м}^2$; $ВТМ > 0,42$; концентрична гіпертрофія – $ІММЛШ > 115,0 \text{ г/м}^2$; $ВТМ > 0,42$; ексцентрична гіпертрофія – $ІММЛШ > 115,0 \text{ г/м}^2$; $ВТМ \leq 0,42$ [9, 10].

Первинний матеріал опрацьовували за допомогою статистичних програм MS Excel і Statistica SPSS22 for Windows. Для оцінки різниці між групами використовували параметричний t-критерій Стьюдента, у разі непараметричного розподілу – критерій В. Краскела – В. Волліса. Частоту змін порівнювали методом χ^2 і точним методом К. Фішера. Визначали шансові відношення (OR) та 95,0% довірчий інтервал (95,0% CI). Достовірною вважали різницю за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження підтвердили, що показники структурно-функціонального стану серця у хворих на ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом виявляли певну залежність від наявності ЦД 2-го типу. Так, у хворих на ІХС із ЦД 2-го типу розміри лівого передсердя вірогідно перевищували такі (на 5,5 %) у хворих на ІХС без ЦД. У чоловіків із післяінфарктним кардіосклерозом та ЦД 2-го типу виявляли більш значне збільшення маси міокарда, товщини стінок, кінцевих систолічних і діастолічних розмірів, ніж у хворих без ЦД (табл. 1). Зокрема, у хворих на ІХС із ЦД 2-го типу КСР, КСО та КСІ були достовірно більшими (на 8,4, 21,0 і 19,2 %), ніж у хворих на ІХС без ЦД. Також за

наявності ЦД 2-го типу у хворих на ІХС реєстрували вірогідне збільшення (на 5,0–12,0 %) кінцевих діастолічних параметрів ЛШ (КДР, КДО, КДІ), показників товщини й маси міокарда ЛШ (ТЗСЛШ, ТМШП, ММЛШ та ІММЛШ). У хворих із післяінфарктним кардіосклерозом і ЦД 2-го типу систолічна функція серця погіршувалася суттєвіше: ступінь укорочення передньозаднього розміру ЛШ (ΔS) у систолу та ФВ були на 7,4 і 6,6 % нижчими, ніж у хворих без ЦД.

Таблиця 1

Показники ехокардіографії у хворих на ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від коморбідності з цукровим діабетом 2-го типу (М ± σ)

Показники	Хворі на ІХС без ЦД, n = 83	Хворі на ІХС + ЦД 2-го типу, n = 64
Ліве передсердя, см	3,97 ± 0,42	4,19 ± 0,39*
Кінцеві систолічні та діастолічні розміри і об'єми ЛШ		
КСР, см	4,06 ± 0,48	4,40 ± 0,50*
КСО, мл	73,8 ± 20,6	89,3 ± 22,8**
КСІ, мл/м ²	36,5 ± 10,2	43,5 ± 10,0**
КДР, см	5,46 ± 0,56	5,78 ± 0,62*
КДО, мл	147,3 ± 34,6	167,8 ± 39,1*
КДІ, мл/м ²	72,7 ± 17,2	81,8 ± 17,5*
Товщина і маса міокарда ЛШ		
ТЗСЛШд, мм	12,3 ± 1,01	12,7 ± 1,00*
ТМШПд, мм	11,9 ± 1,01	12,5 ± 0,84*
ММЛШ, г	267,2 ± 53,3	302,2 ± 52,6**
ІММЛШ, г/м ²	131,7 ± 26,0	147,9 ± 25,1**
ВТМ	0,45 ± 0,06	0,44 ± 0,06
Функціональні параметри ЛШ		
ΔS ЛШ, %	25,8 ± 2,77	23,9 ± 2,38*
ФВ ЛШ, %	50,2 ± 4,44	46,9 ± 3,97*

Примітка. * – достовірність відмінностей щодо групи ІХС без ЦД (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$).

Аналіз геометричних змін ЛШ засвідчив превалювання дезадаптивних типів ремоделювання у чоловіків із післяінфарктним кардіосклерозом за коморбідності з ЦД 2-го типу. Так, серед хворих на ІХС із ЦД 2-го типу та без ЦД виявляли 3,1 і 10,8 % осіб із нормальною геометрією ЛШ, 7,8 і 7,2 % осіб із концентричним ремоделюванням ЛШ, 26,6 та 36,2 % осіб із концентричною гіпертрофією ЛШ, 62,5 і 45,8 % осіб із ексцентричною гіпертрофією ЛШ ($p < 0,05$, R. Fisher exact test, 2-tailed). Отже, за наявності ЦД 2-го типу у хворих на ІХС підвищувався ризик ремоделювання ЛШ за типом ексцентричної гіпертрофії з розширенням камер серця та стоншенням стінок міокарда (OR = 1,95, 95,0% CI 1,01–3,78). Деякі дослідники стверджують, що серед чоловіків із післяінфарктним кардіосклерозом, ожирінням та ЦД 2-го типу частота ексцентричної гіпертрофії ЛШ досягає 71,4 %, тоді як частота концентричної гіпертрофії становить 28,0 % [4], що також засвідчують результати наших досліджень.

Аналіз частоти алельного поліморфізму гена *LEPR Q223R* у хворих на ІХС показав певні відмінності залежно від коморбідності з ЦД 2-го типу. У хворих на ІХС, асоційовану з ЦД 2-го типу, частота алеля R достовірно вища (OR = 1,58, 95,0% CI 0,99–2,53), а частота алеля Q – нижча (OR = 0,63, 95,0% CI 0,40–1,01),

ніж у хворих на ІХС без ЦД 2-го типу ($\chi^2 = 3,75$; $p = 0,05$). Частота генотипів QQ, QR і RR серед хворих на ІХС без ЦД становила 28,9, 44,6 і 26,8 %, а серед хворих на ІХС із ЦД 2-го типу – 20,3, 39,1 та 40,6 %. Отже, спостерігалась чітка тенденція до накопичення патологічних гомозигот RR і зменшення частки гомозигот QQ серед хворих на ІХС із ЦД 2-го типу ($\chi^2 = 3,53$; $p = 0,17$).

У носіїв генотипу RR післяінфарктне ремоделювання міокарда мало менш сприятливий перебіг, ніж у носіїв генотипів QQ та QR, і здебільшого характеризувалося дилатацією камер серця та виникненням систолічної дисфункції (табл. 2). Так, у гомозигот RR розміри лівого передсердя були на 7,4 і 4,5 % більшими, а показники КСР, КСО, КСІ – 18,5, 48,9 і 42,8 % були достовірно більшими, ніж у носіїв генотипу QQ, та на 11,9, 30,2 і 22,6 % більшими, ніж у носіїв генотипу QR.

Таблиця 2

Показники ехокардіографії у хворих на ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від коморбідності з цукровим діабетом 2-го типу (М ± σ)

Показники	Генотип <i>LEPR Q223R</i>		
	QQ, n = 37	QR, n = 62	RR, n = 48
Ліве передсердя, см	3,91 ± 0,41	4,04 ± 0,39	4,22 ± 0,42***
Кінцеві систолічні й діастолічні розміри та об'єми ЛШ			
КСР, см	3,88 ± 0,43	4,11 ± 0,42*	4,60 ± 0,45***
КСО, мл	66,1 ± 17,7	75,6 ± 17,9*	98,4 ± 21,0***
КСІ, мл/м ²	32,7 ± 8,89	38,1 ± 9,68*	46,7 ± 8,98***
КДР, см	5,35 ± 0,55	5,46 ± 0,56	5,97 ± 0,54***
КДО, мл	140,2 ± 33,1	147,3 ± 34,3	180,0 ± 34,7***
КДІ, мл/м ²	69,2 ± 16,7	74,3 ± 18,3	85,5 ± 14,6*
Товщина і маса міокарда ЛШ			
ТЗСЛШД, мм	12,1 ± 0,96	12,5 ± 1,11	12,9 ± 0,81***
ТМШПД, мм	11,8 ± 0,90	12,1 ± 1,01	12,5 ± 0,85**
ММЛШ, г	252,6 ± 48,1	275,8 ± 51,7*	313,9 ± 51,1***
ІММЛШ, г/м ²	124,7 ± 24,4	138,7 ± 26,9*	149,5 ± 23,6***
ВТМ	0,45 ± 0,05	0,45 ± 0,06	0,43 ± 0,05#
Функціональні параметри ЛШ			
ΔS ЛШ, %	27,6 ± 2,42	24,8 ± 2,22**	23,0 ± 2,07#
ФВ ЛШ, %	53,0 ± 3,74	48,6 ± 3,60**	45,5 ± 3,48***

Примітки: * – достовірність відмінностей відносно генотипу QQ (*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$); # – достовірність відмінностей відносно генотипу QR (#- $p < 0,05$).

Крім цього, у носіїв генотипу RR реєстрували вищі значення кінцевих діастолічних розмірів і об'ємів ЛШ, ніж у носіїв Q-алеля. У гомозигот RR такі параметри ЛШ, як КДР, КДО та КДІ були достовірно вищими, ніж у гомозигот QQ (на 11,6, 28,4 і 23,6 % відповідно) та гетерозигот QR (на 9,3, 22,2 і 14,8 % відповідно). Аналіз показників товщини й маси міокарда ЛШ також засвідчив більш суттєві структурні зміни серця у хворих на ІХС за наявності генотипу RR. ТЗСЛШ, ТМШП, ММЛШ та ІММЛШ у гомозигот RR були достовірно більшими, ніж у гомозигот QQ (на 6,6, 5,9, 24,3 і 19,9 % відповідно). У гомозигот RR показники систолічної

функції ЛШ – ΔS і ФВ були достовірно нижчими, ніж у гомозигот QQ (на 16,7 і 14,2 % відповідно) та гетерозигот QR (на 6,4 і 7,3 % відповідно).

Незважаючи на більші показники товщини й маси міокарда ЛШ, у гомозигот RR реєстрували нижчу ВТМ, ніж у носіїв алеля Q, що, ймовірно, зумовлене відмінностями післяінфарктного ремоделювання серця. Аналіз геометричних змін ЛШ засвідчив превалювання дезадаптивних типів ремоделювання у хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом за наявності генотипу RR (табл. 3). Зокрема, у загальній групі хворих на ІХС серед носіїв генотипу QQ виявлялося 13,5 % осіб із нормальною геометрією ЛШ, 8,2 % осіб із концентричним ремоделюванням ЛШ, 40,5 % осіб із концентричною гіпертрофією і 37,8 % осіб із ексцентричною гіпертрофією ЛШ. Водночас серед носіїв генотипу RR частота ексцентричної гіпертрофії сягала 77,0 % і була достовірно вищою у 2,03 та 1,77 разу, ніж серед носіїв генотипів QQ та QR. Серед гомозигот RR майже не виявилось осіб із нормальною геометрією ЛШ, а частота більш сприятливого типу ремоделювання ЛШ (концентричної гіпертрофії) була достовірно нижчою (у 2,3–2,5 разу), ніж серед гомозигот QQ та гетерозигот QR. Аналіз поширеності різних варіантів геометрії ЛШ у носіїв поліморфізму гена *LEPR Q223R* у групах хворих на ІХС із ЦД 2-го типу та без ЦД підтвердив виявлені закономірності. Так, у групах хворих на ІХС без ЦД та з ЦД 2-го типу частки осіб із ексцентричною гіпертрофією ЛШ серед носіїв генотипу RR склали 72,7 і 80,8 % і були достовірно більшими (у 2,18 і 1,75 разу), ніж серед носіїв генотипу QQ.

Таблиця 3

Частота окремих типів геометрії лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від поліморфізму гена *LEPR Q223R*

Характеристика групи	Генотип <i>LEPR</i>	НГ ЛШ	ЕГ ЛШ	КГ ЛШ	КР ЛШ
Загальна група хворих на ІХС, n = 147	QQ, n = 37	5 (13,5 %)	14 (37,8 %)	15 (40,5 %)	3 (8,2 %)
	QR, n = 62	5 (8,1 %)	27 (43,6 %)	24 (38,7 %)	6 (9,6 %)
	RR, n = 48	1 (2,1 %)	37 (77,0 %)**	8 (16,7 %)*	2 (4,2 %)
Хворі на ІХС без ЦД, n = 83	QQ, n = 24	4 (16,7 %)	8 (33,3 %)	10 (41,7 %)	2 (8,3 %)
	QR, n = 37	4 (10,8 %)	14 (37,8 %)	16 (43,2 %)	3 (8,2 %)
	RR, n = 22	1 (4,6 %)	16 (72,7 %)*	4 (18,1 %)	1 (4,6 %)
Хворі на ІХС + ЦД 2-го типу, n = 64	QQ, n = 13	1 (7,7 %)	6 (46,1 %)	5 (38,5 %)	1 (7,7 %)
	QR, n = 25	1 (4,0 %)	13 (52,0 %)	8 (32,0 %)	3 (12,0 %)
	RR, n = 26	0 (0,0 %)	21 (80,8 %)*	4 (15,4 %)	1 (3,8 %)

Примітки: * – достовірність відмінностей відносно генотипу QQ (*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$); # – достовірність відмінностей відносно генотипу QR (#- $p < 0,05$); НГ – нормальна геометрія; ЕГ – ексцентрична гіпертрофія; КГ – концентрична гіпертрофія; КР – концентричне ремоделювання.

Таким чином, наявність генотипу RR у чоловіків, хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом асоціюється із більш високою частотою формування ексцентричної гіпертрофії ЛШ, ніж у носіїв Q-алеля (OR = 4,60; 95,0% CI 2,13–9,94), особливо за умов поєднання з ЦД 2-го типу. На підставі множинного лінійного регресійного аналізу підтверджено, що генотип RR гена *LEPR Q223R* є незалежним предиктором зниження ФВ у хворих на ІХС, асоційовану з ЦД 2-го типу ($\beta = -0,510$; $p = 0,000$).

Висновки. Поліморфізм гена *LEPR Q223R* є предиктором порушення геометричної адаптації міокарда та зниження систолічної функції лівого шлуночка

у чоловіків із післяінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2-го типу (OR = 4,60, 95,0% CI 2,13–9,94). У носіїв генотипу RR післяінфарктне ремоделювання міокарда має менш сприятливий перебіг, ніж у носіїв генотипів QQ та QR, і здебільшого характеризується дилатацією камер серця із формуванням ексцентричної гіпертрофії міокарда та виникненням систолічної дисфункції. Частота ексцентричної гіпертрофії міокарда серед носіїв генотипу RR без цукрового діабету та з цукровим діабетом 2-го типу становить 72,7 і 80,8 % та у 2,18 і 1,75 рази вища ($p < 0,05$), ніж серед носіїв генотипу QQ.

Список літератури

1. Бідзіля П. П. Гендерні особливості змін лабораторних показників і структурних параметрів міокарда лівого шлуночка при хронічній серцевій недостатності на тлі цукрового діабету 2 типу та ожиріння / П. П. Бідзіля // Запорозький медичний журнал. – 2015. – № 6. – С. 19–23 (Bidzilya P. Gender-sensitive changes in laboratory parameters and structural parameters of left ventricular myocardium in chronic heart failure against the background of type 2 diabetes and obesity / P. Bidzilya // Zaporozhye Medical Journal. – 2015. – N 6. – P. 19–23).
2. Воронков Л. Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS / Л. Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2012. – № 1. – С. 8–14 (Voronkov L. A patient with heart failure in Ukraine: analysis of the entire patient population surveyed as part of the first national research slice UNIVERS / L. Voronkov // Heart Failure. – 2012. – N 1. – P. 8–14).
3. Корчина Т. Я. Ишемическая болезнь сердца при сахарном диабете. Вопросы патогенеза, диагностики и хирургического лечения / Т. Я. Корчина. – Томск : STT, 2002. – 352 с. (Korchina T. Coronary heart disease in diabetes mellitus. Pathogenesis, diagnosis and surgical treatment / T. Korchina. – Tomsk : STT, 2002. – 352 p.).
4. Кравчун П. П. Гендерні та вікові особливості ремоделювання серця у хворих із постінфарктним кардіосклерозом, цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням / П. П. Кравчун // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 2. – С. 20–24 (Kravchun P. Gender and age characteristics of cardiac remodeling in patients with postinfarction cardiosclerosis, diabetes type 2 and obesity / P. Kravchun // International Journal of Endocrinology. – 2015. – N 2. – P. 20–24).
5. Сиволап В. Д. Особливості післяінфарктного ремоделювання серця у хворих на Q-інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу / В. Д. Сиволап // Запорозький медичний журнал. – 2012. – № 2. – С. 56–59 (Features postinfarction cardiac remodeling in patients with Q-myocardial infarction and type 2 diabetes / V. Sivolap // Zaporozhye Medical Journal. – 2012. – N 2. – P. 56–59).
6. Скибчик В. А. Інсулінорезистентність та системне запалення у хворих на гострий інфаркт міокарда і цукровий діабет 2-го типу: клінічне значення / В. А. Скибчик // Український медичний часопис. – 2007. – Т. 2. – С. 72–77 (Skybchik V. Insulin resistance and systemic inflammation in patients with acute myocardial infarction and diabetes type 2, the clinical significance / V. Skybchik // Ukrainian Medical Journal. – 2007. – Vol. 2. – P. 72–77).
7. Association between variants in the genes for leptin, leptin receptor, and proopiomelanocortin with chronic heart failure in the Czech population / J. A. Bienertová-Vasků, L. Spinarová, P. Bienert, A. Vasků // Heart Vessels. – 2009. – Vol. 24, N 2. – P. 131–137.
8. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [et al.] // Europ. J. Heart Failure. – 2012. – Vol. 14. – P. 803–869.
9. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19. – P. 1550–1558.
10. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // J. Amer. Soc. Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28. – P. 31–39.

Стаття надійшла до редакції журналу 1 лютого 2017 р.

Особливості ремоделювання серця у хворих із післяінфарктним кардіосклерозом і цукровим діабетом 2-го типу: зв'язок із поліморфізмом гена *LEPR Q223R*

М. А. Станіславчук, А. А. Аль Салім

Наведено особливості ремоделювання серця у хворих із післяінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2-го типу залежно від поліморфізму гена лептинових рецепторів *LEPR Q223R*. Обстежено 147 хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом (100,0 % чоловіки), середнім віком $53,0 \pm 7,83$

року. Цукровий діабет 2-го типу виявлено у 64 (43,5 %) пацієнтів. Діагноз стабільної ІХС з'ясували за рекомендаціями АНА/ACC (2014) та ESC (2013), діагноз ЦД 2-го типу верифікували згідно з чинними критеріями. Поліморфізм гена *LEPR Q223R* визначали методом ПЛР у режимі Real-Time. Ехокардіографічні дослідження проводили в М-, В- і Д-режимах на апараті Logic 500 Sono Series (General Electric, Корея). Аналіз отриманих даних показав, що серед хворих на ІХС виявлено 25,2 % гомозигот QQ, 42,4 % гетерозигот QR та 32,7 % гомозигот RR. Генотип RR асоціювався з вищою частотою дезадаптивного типу ремоделювання із розширенням камер серця та стоншенням стінок міокарда, особливо у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Частота ексцентричної гіпертрофії серед гомозигот RR становила 77,0 % і була достовірно вищою, ніж серед носіїв алеля Q (OR = 4,60; 95,0 % CI 2,13–9,94), тоді як частота концентричної гіпертрофії лівого шлуночка була достовірно нижчою (у 2,3–2,5 разу, $p < 0,05$). Таким чином, поліморфізм гена *LEPR Q223R* є предиктором дезадаптивного типу ремоделювання серця у хворих із післяінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2-го типу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, лептинові рецептори, поліморфізм, ремоделювання міокарда.

Remodelling Features of Heart and Postinfarction Cardiosclerosis Type 2 Diabetes: Relationship to Gene Polymorphisms *LEPR Q223R*

M. A. Stanislavchuk, A. Al Salim

Objective. To establish the features of cardiac remodeling in patients with postinfarction cardiosclerosis and type 2 diabetes based on gene polymorphism leptin receptors *LEPR Q223R*.

Materials and methods. The study involved 147 patients with stable coronary heart disease (CHD) with postinfarction cardiosclerosis (100.0 % of men aged 53.0 ± 7.83 years). Type 2 diabetes was detected in 64 (43.5 %) patients. CHD was established regarding the recommendations of the AHA/ACC (2014) and ESC (2013), verification of the diagnosis of type 2 diabetes was conducted under the existing criteria. Gene polymorphism *LEPR Q223R* determined by PCR mode Real-Time. Echocardiographic studies were performed in M-, B- and D-mode on the "Logic 500 Sono Series" (General Electric, Korea).

Results and discussion. In CHD patients with type 2 diabetes size of the left atrium was significantly higher than those in patients with CHD without diabetes. In men with postinfarction cardiosclerosis and type 2 diabetes was registered significantly higher myocardial mass, wall thickness, end systolic and diastolic dimensions than in patients without diabetes. In patients with CHD with type 2 diabetes final systolic size, end systolic volume, and end systolic extent index were significantly higher than in patients with CHD without diabetes. Presence of type 2 diabetes in patients with CHD was associated with the increase of end-diastolic volume, and left ventricular mass. In patients with postinfarction cardiosclerosis and type 2 diabetes was noted a significant worsening of cardiac systolic function: the degree of shortening of the anteroposterior size of the left ventricle (ΔS) in systole and ejection fraction were 7.4 and 6.6 % lower than in patients without diabetes.

Among patients with CHD there were revealed 25.2 % homozygotes QQ, 42.4 % - QR - heterozygotes and 32.7 % - RR homozygotes. RR genotype was associated with a higher frequency of maladaptive remodeling type characterized by the dilation of the heart's chambers and thinning of the myocardium walls, especially in patients with type 2 diabetes. The frequency of the eccentric hypertrophy in homozygotes RR was 77.0 % and was significantly higher than among carriers of allele Q (OR = 4.60, 95,0% CI 2.13-9.94), while the frequency of concentric left ventricular hypertrophy was significantly lower (2.3-2.5 times, $p < 0.05$).

Based on the multiple linear regression analysis it was confirmed that the genotype RR gene *LEPR Q223R* is an independent predictor of decrease of ejection fraction in patients with CHD associated with Type 2 diabetes.

Conclusions. Gene polymorphism of *LEPR Q223R* is a predictor of maladaptive type of cardiac remodeling in patients with postinfarction cardiosclerosis and type 2 diabetes.

Keywords: coronary heart disease, leptin receptor polymorphism, myocardial remodeling.