

# Фактори, які асоціюються з підвищеним ризиком несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ішемічну хворобу серця з верифікованим атеросклерозом коронарних артерій за тривалого спостереження



Л. М. Яковлева, В. Й. Целуйко

Харківська медична академія післядипломної освіти

**Мета роботи** — визначити незалежні клініко-анамнестичні, інструментальні показники і генетичні чинники, які асоціюються з підвищеним ризиком несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ішемічну хворобу (ІХС) серця з атеросклерозом коронарних артерій, верифікованим за даними ангіографії, під час тривалого спостереження.

**Матеріали і методи.** Обстежено 318 хворих на ІХС віком у середньому ( $59,2 \pm 6,9$ ) року з верифікованим за даними селективної коронарної ангіографії (СКА) атеросклерозом принаймні однієї коронарної артерії (КА) (стеноз  $> 30\%$ ). Обстеження хворих передбачало: визначення гомілково-плечового індексу (ГПІ), доплерсонографію судин нижніх кінцівок (СНК) та сонних артерій (СА) з кількісною оцінкою товщини комплексу інтима — медія, а також визначення швидкості клубочкової фільтрації за формулою MDRD. Усім хворим було призначено стандартну медикаментозну терапію. Період спостереження тривав ( $28,4 \pm 4,8$ ) міс. Комбінованою кінцевою точкою дослідження були серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда (ІМ), нестабільна стенокардія, потреба у ревазуляризації міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу. Дослідження I/D-поліморфізму гена ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) проводили за методом полімеразної ланцюгової реакції.

**Результати та обговорення.** До I групи увійшли 82 (25,8%) пацієнти, у яких відбулися кінцеві точки дослідження, II групи становили 236 хворих без несприятливих серцево-судинних подій (НССП). За даними однофакторного аналізу, ймовірність розвитку НССП у хворих була підвищена в разі: артеріальної гіпертензії (АГ) (ВШ = 2,06; 95% ДІ 1,05–3,84;  $p = 0,04$ ), цукрового діабету (ЦД) 2 типу (ВШ = 2,12; 95% ДІ 1,15–3,92;  $p = 0,02$ ), абдомінального ожиріння (ВШ = 1,82; 95% ДІ 1,10–3,01;  $p = 0,02$ ), куріння (ВШ = 2,03; 95% ДІ 1,21–3,36;  $p = 0,006$ ), обтяженої спадковості щодо раннього розвитку серцево-судинних захворювань (ВШ = 1,81; 95% ДІ 1,0–2,95;  $p = 0,02$ ), перенесеного в анамнезі понад одного ІМ (ВШ = 2,06; 95% ДІ 1,11–3,84;  $p = 0,02$ ), зменшення ФВ  $< 45\%$  (ВШ = 1,77; 95% ДІ 1,05–2,99;  $p = 0,03$ ), зниження функції нирок (ВШ = 1,89; 95% ДІ 1,1–3,25;  $p = 0,02$ ), а також атеросклеротичного ураження СА (ВШ = 2,28; 95% ДІ 1,23–4,23;  $p = 0,01$ ) та СНК (ВШ = 1,93; 95% ДІ 1,11–3,35;  $p = 0,02$ ), ураження трьох КА (ВШ = 1,77; 95% ДІ 1,06–2,94;  $p = 0,05$ ) та дифузного типу ураження за даними СКА (ВШ = 3,56; 95% ДІ 1,15–5,59;  $p = 0,04$ ). Наявність генотипу DD була пов'язана зі збільшенням ймовірності розвитку НССП у хворих на ІХС із верифікованим атеросклерозом КА (ВШ = 1,87; 95% ДІ 1,10–3,18;  $p = 0,03$ ). За даними покрокового регресійного аналізу виявлено незалежні асоціації НССП з наявністю АГ ( $\beta = 0,11$ ;  $V = 0,11$ ;  $p = 0,03$ ), ЦД 2 типу ( $\beta = 0,10$ ;  $V = 0,12$ ;  $p = 0,05$ ), зниженням ГПІ менше за 0,9 ( $\beta = -0,20$ ;  $V = -0,51$ ;  $p = 0,0003$ ), дифузним типом ураження КА ( $\beta = 0,13$ ;  $V = 0,21$ ;  $p = 0,01$ ), а також генотипом DD I/D-поліморфізму гена АПФ ( $\beta = 0,14$ ;  $V = 0,07$ ;  $p = 0,01$ ).

**Висновки.** Незалежними чинниками, що асоціюються з підвищеним ризиком несприятливих серцево-судинних подій, у хворих на ішемічну хворобу серця з ангіографічно верифікованим атеросклерозом коронарних артерій є артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, куріння, зниження гомілково-плечового індексу на понад 0,9 та дифузний тип ураження коронарного русла, за даними селективної коронарної ангіографії, а також наявність генотипу DD інсерційно-делеційного поліморфізму гена ангіотензинперетворювального ферменту.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, віддалений прогноз, фактори ризику, поліморфізм генів.

Стаття надійшла до редакції 14 лютого 2014 р.

Целуйко Віра Йосипівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри  
61176, м. Харків, вул. Корчагинців, 58. E-mail: tseluyko@inbox.ru

© Л. М. Яковлева, В. Й. Целуйко, 2014

Попри досягнуті в останні десятиліття успіхи щодо профілактики і лікування ішемічної хвороби серця (ІХС), за результатами Global Burden of Disease Study, у 2010 р. вона, як і двадцять років тому, посіла перше місце у структурі смертності [15]. Аналіз статистичних даних свідчить про неухильне зростання смертності від ІХС, яка, за прогнозами, у 2020 р. може сягнути 11 млн випадків на рік [15].

Доведено, що ризик розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ІХС залежить від складної взаємодії чинників довкілля з традиційними факторами ризику (ФР) та численними генними мутаціями [6, 14]. Генетичну детермінацію атеросклерозу може визначати велика кількість поліморфних генів з різною потужністю фенотипічних ефектів, а різноманітність їх комбінацій зумовлює значну різницю щодо патогенезу (генетична гетерогенність) та клінічного перебігу (клінічний поліморфізм) ІХС [1, 14]. Серед великої кількості генів-кандидатів, структурний поліморфізм яких може бути пов'язаним з патогенезом атеросклерозу, особливу увагу привертає інсерційно-делеційний (I/D) поліморфізм гена ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) [4, 24]. Останніми роками нагромаджено дані щодо можливої асоціації означеного поліморфізму з підвищеним ризиком розвитку артеріальної гіпертензії (АГ), інфаркту міокарда (ІМ), гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) [11, 21]. Водночас потребує подальшого дослідження питання, чи I/D-поліморфізм гена АПФ є самостійним ФР атеросклерозу, який не корегується, чи реалізація його дії підпорядкована іншим традиційним ФР.

**Мета роботи** — визначити незалежні клініко-анамнестичні, інструментальні показники і генетичні чинники, які асоціюються з підвищеним ризиком несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ішемічну хворобу серця з атеросклерозом коронарних артерій, верифікованим за даними ангіографії, під час тривалого спостереження.

## Матеріали і методи

Обстежено 318 хворих на ІХС (усі чоловіки), госпіталізованих до Харківської міської клінічної лікарні №8 від 05.2009 до 10.2010. Критеріями введення в дослідження були верифікований за даними селективної коронарної ангіографії (СКА) атеросклероз (стеноз > 30%) принаймні однієї коронарної артерії (КА), перенесений за понад 3 міс до дослідження ІМ та/або ішемія міокарда за результатами навантажувальних тестів (депресія сегмента ST за ішемічним типом більш ніж на 1 мм у двох та більше суміжних відведеннях щонайменше у трьох послідовних комплексах).

Критерії вилучення: наявність показань до реваскуляризації міокарда за результатами інва-

зивних та неінвазивних методів дослідження [17], нестабільна стенокардія, хронічна серцева недостатність (ХСН) більш ніж ІА стадії, за класифікацією В. Х. Василенка та М. Д. Стражеска, вік до 45 років, тяжка супутня патологія (онкологічні хвороби, хронічне захворювання нирок понад ІІ стадію, тяжкий перебіг ЦД 2 типу та ін.).

Клінічну характеристику хворих наведено в табл. 1.

Період спостереження тривав  $(28,4 \pm 4,8)$  міс. Аналізували комбіновану кінцеву точку, яка включала серцево-судинну смерть (ССС), ІМ, нестабільну стенокардію (НС), потребу в ургентній або плановій реваскуляризації міокарда та ГПМК. За означений період у 82 (25,8%) пацієнтів (І група) відбулися несприятливі серцево-судинні події: СССР — у 15 (4,7%), нефатальний ІМ — у 22 (6,9%), НС — у 32 (10,1%), нефатальне ГПМК — у 7 (2,2%) та реваскуляризація міокарда за ургентними показаннями — у 22 (6,9%). У 14 (4,4%) обстежених І групи зареєстровано дві та більше кінцевих точок. 236 хворих, у яких не зареєстровано негативних серцево-судинних подій, становили ІІ групу.

Після введення в дослідження всім пацієнтам призначали стандартну медикаментозну терапію: статини (розувастатин по 10–40 мг або аторваста-

Т а б л и ц я 1

### Клінічна характеристика хворих (n = 318)

Показник	Значення
Середній вік (M ± m), роки	59,2 ± 6,9
АГ	239 (75,2%)
ЦД 2 типу	54 (17,0%)
ІМТ (M ± m), кг/м <sup>2</sup>	29,23 ± 0,40
Ожиріння <sup>1</sup>	123 (38,7%)
Абдомінальне ожиріння <sup>2</sup>	132 (41,5%)
Куріння	119 (37,4%)
Гіперліпідемія <sup>3</sup>	242 (76,1%)
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку СССР	142 (44,6%)
ІМ в анамнезі <sup>4</sup>	208 (65,4%)
Два та більше ІМ в анамнезі	52 (16,4%)
ГПМК в анамнезі	11 (3,5%)
Верифікований атеросклероз КА за даними СКА	
Ураження однієї КА	27 (8,5%)
Ураження двох КА	179 (56,1%)
Ураження трьох КА	112 (35,2%)

ІМТ — індекс маси тіла, СССР — серцево-судинні захворювання.

<sup>1</sup> ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Обвід талії для чоловіків > 102 см, для жінок > 88 см.

<sup>3</sup> ЗХС > 5,2 ммоль/л та/або ХС ЛПНЩ > 3 ммоль/л, та/або ТГ > 1,7 ммоль/л.

<sup>4</sup> Перенесений ІМ визначали за критеріями ESC/ACCF/ANA/WHF [25].

тин по 20–40 мг), ацетилсаліцилову кислоту по 75–100 мг та/або клопідогрель по 75 мг, блокатори  $\beta$ -адренергічних рецепторів (бісопролол по 2,5–10 мг або карведилол по 25–50 мг), інгібітори АПФ (периндоприл по 2,5–10 мг або раміприл по 2,5–10 мг) або сартани (валсартан по 80–320 мг). Прихильність до лікування визначали за допомогою модифікованої анкети Morisky (2006), відповіді на запитання якої допомагають оцінити дотримання лікувальних рекомендацій у балах: у разі 2 балів та більше прихильність до лікування вважали високою [18].

Крім загальноприйнятого дослідження, визначали швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою MDRD. Функцію нирок вважали зниженою при рівнях ШКФ < 60 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>) щонайменше у двох вимірюваннях з інтервалом понад 3 міс. Визначали гомілково-плечовий індекс (ГПІ), проводили доплерсонографію судин нижніх кінцівок (СНК) та сонних артерій (СА) з кількісною оцінкою товщини комплексу інтима–медіа (ТКІМ) на апараті Sono Scape SSI-5000 [19]. Атеросклеротичне ураження СА визначали за наявності в них атеросклеротичних бляшок (АБ) та/або значенні ТКІМ понад 0,9 мм, ураження СНК – за наявності АБ та/або значенні ГПІ до 0,9. Ехокардіографічне дослідження серця (ЕхоКГ) здійснювали на апараті Aloka SSD-280 (Японія) з використанням датчика з частотою ультразвуку 3,5 МГц. Оцінювали кінцевосистолічний та кінцеводіастолічний об'єми лівого шлуночка (ЛШ) з подальшим розрахунком фракції викиду (ФВ) за методом Сімпсона.

СКА виконували в терміни від 1 доби до 6 міс до введення пацієнта в дослідження на установці Siemens Axion Artis (Німеччина) з програмним забезпеченням за загальноприйнятою методикою [3]. При СКА оцінювали кількість КА зі стенозом > 30 %, локалізацію стенозів у проксимальному або дистальному сегментах КА за класифікацією АНА [7], наявність дистального типу ураження КА визначали за шкалою АСС/АНА [22].

Показники ліпідного обміну – вміст загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) визначали за ферментативним методом на автоаналізаторі Stat Fax 1904 plus (США). Рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Friedewald [26]. Дослідження I/D-поліморфізму гена АПФ проводили за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з електрофоретичною схемою детекції результату з використанням наборів реактивів «SNP-Експрес» виробництва ООО НПФ «Литех» (РФ). Виділяли ДНК з букального епітелію за допомогою реагента «ДНК-експрес» виробництва ООО НПФ «Литех» (РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначали за відповідністю

рівновазі Харді – Вайнберга ( $p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$ ). Відповідно до Гельсінкської декларації, всіх пацієнтів було проінформовано про клінічне дослідження, і всі вони дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваних генів.

Статистичну обробку даних проведено за допомогою пакета статистичних програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel – 2003 [2]. Кількісні ознаки за нормального розподілу було представлено у вигляді середньо-стандартної похибки ( $M \pm m$ ), для порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стьюдента. Міжгрупову різницю якісних ознак оцінювали з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона. Для всіх видів аналізу різницю вважали статистично значущою у разі  $p < 0,05$ . Можливий вплив показників, що вивчали, на ймовірність розвитку несприятливих подій (кінцевих точок) оцінювали за відношенням шансів (ВШ, odds ratio) з довірчим інтервалом (ДІ) 95 %.

Для виявлення зв'язку між досліджуваними показниками та порівняння відносного внеску кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної проводили багатofакторний регресійний аналіз і розраховували стандартизовані регресійні коефіцієнти –  $\beta$  та звичайні регресійні коефіцієнти – В [2]. Коефіцієнти регресії вважали вірогідними у разі  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

Під час порівняльного аналізу встановлено, що у хворих І групи, у яких зареєстровано кінцеві точки дослідження, вірогідно частіше, ніж ІІ групи ( $p$  від 0,006 до 0,04), спостерігалися традиційні ФР, незалежний вплив яких щодо розвитку та несприятливого перебігу ССЗ доведено у численних епідеміологічних та рандомізованих клінічних дослідженнях, а саме (табл. 2): АГ (84,1 порівняно з 72,0 %), ЦД 2 типу (25,6 порівняно з 14,0 %), абдомінальний тип ожиріння (52,4 порівняно з 37,7 %), куріння (50,0 порівняно з 33,1 %) та обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ (58,5 порівняно з 39,8 %).

У процесі аналізу попередньої медичної документації хворих встановлено, що до призначення статинів гіперліпідемію було зареєстровано у 84,1 % хворих І групи, що достовірно більше, ніж у ІІ (73,3 %;  $p < 0,05$ ). Порівняння груп хворих за показниками, що характеризують ліпідний обмін, вважали недоречним через статистично значущу різницю між групами щодо відсотка хворих, які не дотримували рекомендацій з прийому стандартної медикаментозної терапії [10]. Низьку прихильність до лікування зареєстровано у 35,4 та 24,2 % пацієнтів І і ІІ груп відповідно ( $p < 0,05$ ).

В анамнезі хворих І групи вірогідно частіше, ніж ІІ, вказували на два та більше перенесених ІМ

Т а б л и ц я 2

## Клініко-анамнестична характеристика та результати інструментальних досліджень у хворих на ІХС залежно від перебігу захворювання

Показник	I група (n = 82)	II група (n = 236)	p-level	ВШ, ДІ	p
Вік (M ± m), роки	57,4 ± 7,2	57,7 ± 6,6	0,72		
АГ	69 (84,1 %)	170 (72,0 %)	0,03	2,06 [1,05–3,84]	0,04
ЦД 2 типу	21 (25,6 %)	33 (14,0 %)	0,02	2,12 [1,15–3,92]	0,02
ІМТ (M ± m), кг/м <sup>2</sup>	29,30 ± 0,50	29,04 ± 0,26	0,61		
Ожиріння	39 (47,6 %)	84 (25,6 %)	0,07		
Абдомінальне ожиріння	43 (52,4 %)	89 (37,7 %)	0,02	1,82 [1,10–3,01]	0,03
Куріння	41 (50,0 %)	78 (33,1 %)	0,006	2,03 [1,21–3,36]	0,01
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ	48 (58,5 %)	94 (39,8 %)	0,02	1,81 [1,00–2,95]	0,02
Гіперліпідемія	69 (84,1 %)	173 (73,3 %)	0,05		
ІМ в анамнезі	58 (70,7 %)	144 (61,0 %)	0,12		
≥ 2 ІМ в анамнезі	20 (24,4 %)	32 (13,8 %)	0,02	2,06 [1,11–3,84]	0,03
ГПМК в анамнезі	6 (7,3 %)	5 (2,1 %)	0,003	5,41 [1,55–16,99]	0,01
Низька прихильність до лікування	29 (35,4 %)	57 (24,2 %)	0,05		
ФВ < 45 %	33 (40,2 %)	65 (27,5 %)	0,03	1,77 [1,05–2,99]	0,04
Атеросклеротичне ураження СА	21 (25,6 %)	31 (13,1 %)	0,01	2,28 [1,23–4,23]	0,01
ТКІМ (M ± m), мм	0,89 ± 0,01	0,91 ± 0,01	0,06		
Атеросклеротичне ураження СНК	28 (34,1 %)	50 (21,2 %)	0,02	1,93 [1,11–3,35]	0,03
ГПІ (M ± m)	0,94 ± 0,02	1,03 ± 0,01	0,001		
Зниження функції нирок	29 (35,4 %)	53 (22,5 %)	0,02	1,89 [1,10–3,25]	0,03
ШКФ (M ± m), мл/(хв · 1,73 м <sup>2</sup> )	59,08 ± 1,24	3,63 ± 0,62	0,05		
Результати СКА					
Ураження однієї КА	6 (7,3 %)	21 (8,9 %)	0,8		
Ураження двох КА	39 (47,6 %)	140 (59,3 %)	0,09		
Ураження трьох КА	37 (45,1 %)	75 (31,8 %)	0,04	1,77 [1,06–2,94]	0,04
Проксимальний сегмент ≥ 1 КА	69 (84,1 %)	173 (73,3 %)	0,07		
Дистальний сегмент ≥ 1 КА	29 (35,4 %)	58 (24,6 %)	0,08		
Дифузний тип ураження КА	12 (14,6 %)	15 (6,4 %)	0,04	3,56 [1,15–5,59]	0,04

(24,4 порівняно з 13,8%;  $p=0,02$ ) та ГПМК (7,3 порівняно з 2,1%;  $p=0,003$ ). У хворих I групи також частіше реєстрували зниження ФВ ЛШ понад 45% (40,2 порівняно з 27,5%;  $p=0,03$ ). Аналіз результатів СКА свідчить про те, що у хворих I групи частіше, ніж II, спостерігали ураження трьох КА та дифузний тип ураження КА ( $p < 0,05$ ).

Атеросклеротичне ураження СА за наявності АБ або збільшення показника ТКІМ понад 0,9 мм, який є маркером ураження СА та розглядається як ФР ІХС й предиктор судинних катастроф [12], зареєстровано у 25,6% пацієнтів I групи і у 13,1% II ( $p=0,01$ ). Зниження ГПІ понад 0,9, що є вірогідною ознакою атеросклеротичного ураження СНК, навіть без клінічних виявів [12], встановлено у 34,1% хворих I групи, що вірогідно більше, ніж II (21,2%;  $p=0,02$ ). Середнє значення ГПІ у I групі

виявилось вірогідно нижчим ( $p=0,001$ ), ніж у II:  $0,94 \pm 0,02$  порівняно з  $1,03 \pm 0,01$ .

Наші дані узгоджуються з результатами міжнародних епідеміологічних досліджень, згідно з якими атеросклеротичне ураження в одному судинному басейні може істотно підвищувати ризик розвитку ішемічних ускладнень у іншому [20]. Згідно з даними міжнародного реєстру REACH, кожен четвертий із 40 тис. пацієнтів з верифікованою ІХС має також клінічні вияви атеротромбозу в інших судинних регіонах [23]. Причому в разі залучення до атеросклеротичного процесу кількох судинних басейнів частота розвитку великих ішемічних подій (ІМ, ГПМК, ССС) практично подвоюється [16].

Проведений у нашому дослідженні аналіз ШКФ, який є маркером субклінічного ураження нирок і



предиктором високого ризику несприятливих серцево-судинних подій, свідчить, що середній показник у I групі хворих становив  $(59,08 \pm 1,24)$  мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>) та був нижчим, ніж у II —  $(63,63 \pm 0,62)$  мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>),  $p = 0,05$ , а відсоток хворих із ШКФ < 60 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>) був вищим у хворих I групи — 35,4 порівняно з 22,5 % ( $p = 0,02$ ).

За розрахованим ВШ, ймовірність розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ІХС підвищується у разі АГ, ЦД 2 типу, абдомінального ожиріння, куріння, обтяженої спадковості щодо раннього розвитку ССЗ, перенесеного в анамнезі понад одного ІМ, зменшення ФВ < 45 % та зниження функції нирок, а також атеросклеротичного ураження СА і СНК, ураження трьох КА та дифузного типу ураження, за даними СКА ( $p$  від 0,01 до 0,04) (див. табл. 2).

Під час аналізу розподілу алелів і генотипів I/D-поліморфізму гена АПФ встановлено, що у хворих I групи частота виявлення мутантного генотипу DD була більшою, ніж генотипу II (37,8 порівняно з 24,6%;  $p = 0,03$ ) (табл. 3). Наявність генотипу DD I/D-поліморфізму гена АПФ пов'язана зі збільшенням ймовірності розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих із верифікова-

ною ІХС (ВШ = 1,87; 95 % ДІ 1,10–3,18;  $p = 0,03$ ).

Ці дані логічно узгоджуються з теоретичними передумовами: наявність делеції (D) фрагмента з 287 нуклеотидів у 16-му інтроні гена АПФ призводить до збільшення на 50 % активності ферменту, що пов'язано зі зростанням рівня ангіотензину II — потужного вазоконстриктора [24].

Науковим підтвердженням гіпотези про вплив I/D-поліморфізму гена АПФ на перебіг і прогноз ІХС є результати метааналізу досліджень як європейської, так і азійської популяції, у якому доведено, що генотип DD означеного поліморфізму асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ІМ [9] та коронарного атеросклерозу [8]. В інших дослідженнях асоціація I/D-поліморфізму гена АПФ з дестабілізацією перебігу ІХС не виявлена [5]. Суперечливі результати щодо пошуку асоціації I/D-поліморфізму гена АПФ з дестабілізацією перебігу ІХС знайшли пояснення у виявленій залежності впливу означеного поліморфізму на ризик розвитку ІМ від віку пацієнтів: найпотужніший він у молодих людей [13].

Покроковий регресійний аналіз засвідчив, що розвиток несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ІХС з атеросклерозом КА, верифіко-

Т а б л и ц я 3

**Частота виявлення алелів та генотипів I/D-поліморфізму гена АПФ у хворих**

Показник	I група (n = 82)	II група (n = 236)	p-level	ВШ, ДІ	p
Генотип II	18 (22,0 %)	60 (25,4 %)	0,63		
Генотип ID	33 (40,2 %)	118 (50,0 %)	0,16		
Генотип DD	31 (37,8 %)	58 (24,6 %)	0,03	1,87 [1,10–3,18]	0,03
Алель I	69 (42,1 %)	238 (50,4 %)	0,08		
Алель D	95 (57,9 %)	234 (49,6 %)	0,08		

Т а б л и ц я 4

**Зв'язок клініко-анамнестичних, інструментальних та генетичних чинників із розвитком несприятливих серцево-судинних подій у хворих на стабільну ІХС (за даними покрокового регресійного аналізу)**

Показник	Бета	B	p
ГПІ < 0,9	-0,20	-0,51	0,0003
Генотип DD I/D-поліморфізму гена АПФ	0,14	0,13	0,01
Куріння	0,14	0,07	0,01
АГ	0,11	0,11	0,03
ЦД 2 типу	0,10	0,12	0,05
Дифузний тип ураження КА (за даними СКА)	0,13	0,21	0,01
Абдомінальне ожиріння	0,09	0,08	0,08
ШКФ < 60 мл/(хв · 1,73 м <sup>2</sup> )	-0,08	-0,004	0,1
ТКІМ > 0,9 мм	0,07	0,40	0,2
Гемодинамічно значуще ураження трьох КА (за даними СКА)	0,06	0,06	0,3

ваним за даними СКА, вірогідно і незалежно від інших чинників пов'язаний з АГ, ЦД 2 типу, з показниками, які характеризують ступінь та поширеність атеросклеротичного ураження: з ГПІ, дифузним типом ураження КА (за даними СКА), а також наявністю генотипу DD I/D-поліморфізму гена АПФ (табл. 4). Відсутність у нашому дослідженні вірогідного зв'язку інших показників з несприятливим перебігом захворювання можна пояснити як особливостями вибірки, так і можливим опосередкованим характером їхнього впливу через інші незалежні чинники.

## Література

1. Малыгина Н. А., Костомарова И. В., Водолагина Н. Н. и др. Гены атеросклероза и сердечно-сосудистые заболевания // *Клин. мед.* – 2011. – Т. 89, № 3. – С. 14–18.
2. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
3. Соколов Ю. Н., Соколов М. Ю., Терентьев В. Г. Коронарная болезнь и интервенционная кардиология. – К.: Морион, 2011. – 767 с.
4. Целуйко В. Й., Кузнецов И. В., Медведь О. П. Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на развитие и течение атеросклеротического процесса // *Международ. мед. журн.* – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 36–40
5. Agerholm-Larsen B., Nordestgaard B. G., Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 484–492.
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. Borzyszkowska J., Stanislawski-Sachadyn A., Wirtwein M. et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is associated with severity of coronary artery disease in men with high total cholesterol levels // *J. Appl. Genet.* – 2012. – Vol. 53. – P. 175–182. doi: 10.1007/s13353-012-0083-3.
9. Chen Y., Dong S., He M. et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and risk of myocardial infarction in an updated meta-analysis based on 34993 participants // *Gene.* – 2013. – Vol. 522. – P. 196–205. doi: 10.1016/j.gene.2013.03.076.
10. Chowdhury R., Khan H., Heydon E. et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2940–2948. doi: 10.1093/eurheartj/ehd295.
11. Gard P. R. Implications of the angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in health and disease: a snapshot review // *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* – 2010. – Vol. 1. – P. 145–157.
12. 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.
13. Hamelin B. A., Zakrzewski-Jakubiak M., Robitaille N. M. et al. Increased risk of myocardial infarction associated with angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is age dependent // *J. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 51. – P. 1286–1292. doi: 10.1177/0091270010382420.
14. Humphries S. E., Yiannakouris N., Talmud P. J. Cardiovascular disease risk prediction using genetic information (gene scores): is it really informative? // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 128–132. doi: 10.1097/MOL.0b013e3282f5283e.
15. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380. – P. 2095–2128.
16. 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.
17. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. Task Force Members. 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. – 34. – P. 2949–3004.
18. Morisky D. E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H. J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2008. – Vol. 10. – P. 348–354.
19. 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.
20. 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.
21. Rudnicki M., Mayer G. Significance of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular and renal disease // *Pharmacogenomics.* – 2009. – Vol. 10. – P. 463–476.
22. 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.
23. Sirimarco G., Amarengo P., Labreuche J. et al. Carotid atherosclerosis and risk of subsequent coronary event in outpatients with atherothrombosis // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44. – P. 373–379.
24. Sticchi E., Romagnuolo I., Sofi F. et al. Association between polymorphisms of the renin-angiotensin system and carotid stenosis // *J. Vasc. Surg.* – 2011. – Vol. 54. – P. 467–473. doi: 10.1016/j.jvs.2011.01.039.
25. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S. et al. Third universal definition of myocardial infarction // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126 (16). – P. 2020–2035.
26. 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.

## Висновки

Незалежними чинниками, що асоціюються з підвищеним ризиком несприятливих серцево-судинних подій, у хворих на ішемічну хворобу серця з ангиографічно верифікованим атеросклерозом коронарних артерій є артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, куріння, зниження голілково-плечового індексу за 0,9 та дифузний тип ураження коронарного русла за даними селективної коронарної ангиографії, а також наявність генотипу DD інсерційно-делеційного поліморфізму гена ангиотензинперетворювального ферменту.

## Факторы, ассоциируемые с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца с верифицированным атеросклерозом коронарных артерий при длительном наблюдении

Л. Н. Яковлева, В. И. Целуйко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Цель работы** — определить независимые клинико-anamnestические, инструментальные показатели и генетические факторы, ассоциируемые с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца с атеросклерозом коронарных артерий, верифицированным по данным ангиографии, при длительном наблюдении.

**Материалы и методы.** Обследовано 318 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в возрасте в среднем  $(59,2 \pm 6,9)$  года с верифицированным, по данным селективной коронарной ангиографии (СКА) атеросклерозом, по крайней мере, одной коронарной артерии (КА) (стеноз  $> 30\%$ ). Обследование больных включало определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), доплерографию сосудов нижних конечностей (СНК) и сонных артерий (СА) с количественной оценкой толщины комплекса интима — медиа, а также определение скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD. Всем больным была назначена стандартная медикаментозная терапия. Период наблюдения длился  $(28,4 \pm 4,8)$  мес. Комбинированной конечной точкой исследования была сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия, необходимость в реваскуляризации миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения. Исследование I/D-полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) проводили по методу полимеразной цепной реакции.

**Результаты и обсуждение.** В I группу вошли 82 (25,8%) пациента, у которых регистрировали конечные точки исследования, во II — 236 больных без НССС. По данным однофакторного анализа, вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у больных была повышена при артериальной гипертензии (АГ) (ОШ = 2,06; 95% ДИ 1,05–3,84;  $p = 0,04$ ), сахарном диабете (СД) 2 типа (ОШ = 2,12; 95% ДИ 1,15–3,92;  $p = 0,02$ ), абдоминальном ожирении (ОШ = 1,82; 95% ДИ 1,1–3,01;  $p = 0,02$ ), курении (ОШ = 2,03; 95% ДИ 1,21–3,36;  $p = 0,006$ ), отягощенной наследственности по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ = 1,81; 95% ДИ 1,0–2,95;  $p = 0,02$ ), перенесенном свыше одного ИМ (ОШ = 2,06; 95% ДИ 1,11–3,84;  $p = 0,02$ ), уменьшении ФВ  $< 45\%$  (ОШ = 1,77; 95% ДИ 1,05–2,99;  $p = 0,03$ ), снижении функции почек (ОШ = 1,89; 95% ДИ 1,1–3,25;  $p = 0,02$ ), а также при атеросклеротическом поражении СА (ОШ = 2,28; 95% ДИ 1,23–4,23;  $p = 0,01$ ) и СНК (ОШ = 1,93; 95% ДИ 1,11–3,35;  $p = 0,02$ ), поражении трех КА (ОШ = 1,77; 95% ДИ 1,06–2,94;  $p = 0,05$ ) и диффузном типе поражения, по данным СКА (ОШ = 3,56; 95% ДИ 1,15–5,59;  $p = 0,04$ ). Наличие генотипа DD было связано с увеличением вероятности развития НССС у больных ИБС с верифицированным атеросклерозом КА (ОШ = 1,87; 95% ДИ 1,10–3,18;  $p = 0,03$ ). По данным пошагового регрессионного анализа выявлены независимые ассоциации развития НССС с АГ ( $\beta = 0,11$ ;  $V = 0,11$ ;  $p = 0,03$ ), СД 2 типа ( $\beta = 0,10$ ;  $V = 0,12$ ;  $p = 0,05$ ), снижением ЛПИ меньше 0,9 ( $\beta = -0,20$ ;  $V = -0,51$ ;  $p = 0,0003$ ), диффузным типом поражения КА ( $\beta = 0,13$ ;  $V = 0,21$ ;  $p = 0,01$ ), а также с генотипом DD I/D-полиморфизма гена АПФ ( $\beta = 0,14$ ;  $V = 0,07$ ;  $p = 0,01$ ).

**Выводы.** Независимыми факторами, ассоциируемыми с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, у больных ишемической болезнью сердца с ангиографически верифицированным атеросклерозом коронарных артерий являются артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, курение, снижение лодыжечно-плечевого индекса меньше 0,9 и диффузный тип поражения коронарного русла, а также наличие генотипа DD инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента.

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

## Factors associated with increased risk of adverse cardiovascular events in patients suffering from ischemic heart disease with verified coronary artery atherosclerosis at long observation

L. N. Yakovleva, V. Y. Tseluyko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

**Purpose** — to determine independent clinical-anamnetic, instrumental parameters and genetic factors associated with an increased risk of adverse cardiovascular events (ACVE) in patients suffering from ischemic heart disease (IHD) with angiographically verified coronary artery (CA) atherosclerosis at long observation.

**Materials and methods.** 318 IHD patients (mean age  $59.2 \pm 6.9$  years) with verified according to selective coronary angiography (SCG) atherosclerosis of at least one CA (stenosis  $> 30\%$ ) were examined. Evaluation of patients included determination of the ankle-brachial index (ABI), Doppler sonography of the lower extremities vessels (LEV) and carotid arteries (CA) with a quantitative assessment of the intima-media thickness (IMT), as well as determination of glomerular filtration rate (GFR) by MDRD formula. Standard medical therapy was prescribed to all patients. The observation period lasted  $28.4 \pm 4.8$  months. Combined endpoint of the study was cardiovascular death, myocardial infarction (MI), unstable angina, need for myocardium revascularization, and

acute cerebrovascular accident. Study of the angiotensin converting enzyme (ACE) I/D polymorphism was performed using polymerase chain reaction.

**Results and discussion.** 82 (25.8 %) patients in whom the study endpoints occurred were included in group I, 236 patients without ACVE composed group II. According to univariate analysis, the probability of ACVE development in the examined patients was increased in the presence of hypertension (AH) (OR = 2.06; 95 % CI 1.05–3.84;  $p = 0.04$ ), diabetes mellitus (DM) of type 2 (OR = 2.12; 95 % CI 1.15–3.92;  $p = 0.02$ ), abdominal obesity (OR = 1.82; 95 % CI 1.1–3.01;  $p = 0.02$ ), smoking (OR = 2.03; 95 % CI 1.21–3.36;  $p = 0.006$ ), family history of cardiovascular disease (CVD) early onset (OR = 1.81; 95 % CI 1.0–2.95;  $p = 0.02$ ), more than one MI in anamnesis (OR = 2.06; 95 % CI 1.11–3.84;  $p = 0.02$ ), reducing EF < 45 % (OR = 1.77; 95 % CI 1.05–2.99;  $p = 0.03$ ), decline in renal function (OR = 1.89; 95 % CI 1.1–3.25;  $p = 0.02$ ), as well as at atherosclerotic lesions of CA (OR = 2.28; 95 % CI 1.23–4.23;  $p = 0.01$ ) and LEV (OR = 1.93; 95 % CI 1.11–3.35;  $p = 0.02$ ), the lesions of three CA (OR = 1.77; 95 % CI 1.06–2.94;  $p = 0.05$ ) and diffuse type of lesion according to SCG (OR = 3.56; 95 % CI 1.15–5.59;  $p = 0.04$ ). The presence of DD genotype was associated with an increased likelihood of ACVE in patients with verified CA atherosclerosis (OR = 1.87, 95 % CI 1.10–3.18;  $p = 0.03$ ). Stepwise regression analyzes revealed independent association of ACVE development with the presence of AH ( $\beta = 0.11$ ; B = 0.11;  $p = 0.03$ ), type 2 DM ( $\beta = 0.10$ ; B = 0.12;  $p = 0.05$ ), ABI decrease < 0.9 ( $\beta = -0.20$ ; B = -0.51;  $p = 0.0003$ ), the diffuse type of CA lesion ( $\beta = 0.13$ ; B = 0.21;  $p = 0.01$ ), and the DD genotype of I/D polymorphism in ACE gene ( $\beta = 0.14$ ; B = 0.07;  $p = 0.01$ ).

**Conclusions.** Independent factors associated with increased risk for adverse cardiovascular events in IHD patients with angiographically verified coronary atherosclerosis are hypertension, type 2 diabetes, smoking, reduced ABI less than 0.9, a diffuse type of coronary lesion according to the SCG and the presence of DD genotype of insertion-deletion polymorphism in ACE gene.

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