ISSN 1727-5717. Серце і судини. — 2017. — № 2. — С. 46—52. УДК 616.127-005.8-07:575.113

Клініко-анамнестична характеристика та показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з гострим інфарктом міокарда залежно від поліморфізму Т(–786)С гена ендотеліальної NO-синтази

В. Й. Целуйко, Л. М. Яковлева, О. Е. Матузок

Харківська медична академія післядипломної освіти

Мета роботи — дослідити можливий зв'язок поліморфізму Т(–786)С гена ендотеліальної NO-синтази (eNOs) із показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих із гострим інфарктом міокарда (ІМ), яким проведено тромболітичну терапію.

Матеріали і методи. Обстежено 64 хворих з ІМ з елевацією сегмента ST, яким було проведено внутрішньовенну тромболітичну терапію. У всіх хворих виконували ЕхоКГ та визначали алельний поліморфізм Т(–786)С гена eNOs методом полімеразної ланцюгової реакції.

Результати та обговорення. 22 (34,4 %) пацієнти були носіями генотипу ТТ, 34 (53,1 %) — генотипу ТС і 8 (12,5 %) — генотипу СС. Обстежених хворих розподілили на дві групи: носії генотипу ТТ (І група) та носії генотипів ТС і СС (ІІ група). Встановлено, що в анамнезі хворих ІІ групи статистично значуще частіше траплялися артеріальна гіпертензія ($p = 0,046$), цукровий діабет 2 типу ($p = 0,052$), обтяжена спадковість щодо раннього розвитку серцево-судинних захворювань ($p = 0,048$). Хворі ІІ групи були краще інформовані про наявність у них дисліпідемії до розвитку поточного ІМ ($p = 0,047$). За даними ЕхоКГ встановлено, що в І групі середній кінцеводіастолічний об'єм (КДО) лівого шлуночка (ЛШ) становив ($128,82 \pm 20,70$) мл і був статистично значуще меншим, ніж у ІІ групі: ($138,41 \pm 21,40$) мл ($p = 0,054$). Середній кінцевосистолічний об'єм (КСО) ЛШ також був статистично значуще меншим у І групі, ніж у ІІ (($63,27 \pm 9,67$) і ($69,78 \pm 13,76$) мл відповідно; $p = 0,052$). Під час регресійного аналізу отримана статистично значуща регресійна модель ($p < 0,01$), згідно з якою збільшення КДО у хворих з гострим ІМ на 3,0 % ($p = 0,001$), а збільшення КСО — на 3,8 % ($p = 0,005$) пов'язане з наявністю алелі С поліморфізму Т(–786)С гена eNOs.

Висновки. У хворих з гострим ІМ з елевацією сегмента ST, які є носіями алелі С поліморфізму Т(–786)С гена eNOs, статистично значуще частіше реєструють артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу й обтяжену спадковість щодо раннього розвитку серцево-судинних захворювань. Наявність у генотипі хворих з ІМ алелі С поліморфізму Т(–786)С гена eNOS слугує незалежним чинником, що впливає на збільшення КСО та КДО ЛШ.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, ремоделювання лівого шлуночка, поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази.

Від хронічної серцевої недостатності страждає 1—2 % дорослого населення в розвинених країнах світу та більше 10 % осіб віком понад 70 років [15], а смертність від серцевої недостатності перевищує 50 % у перші 5 років від встановлення діагнозу [8]. Одна з важливих причин розвитку цього синдрому — інфаркт міокарда (ІМ), який спричиняє ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ), зумовлене поступовим збільшенням як кінцеводіастолічного (КДО), так і кінцевосистолічного (КСО) об'ємів з подальшим зменшенням ударного об'єму ЛШ [5, 7].

Ремоделювання серця в гострій фазі ІМ із розтягуванням зони інфаркту (експансією) здебіль-

Стаття надійшла до редакції 10 квітня 2017 р.

Целуйко Віра Йосипівна, д. мед. н., проф.,
зав. кафедри кардіології та функціональної діагностики
61176, м. Харків, вул. Салтівське шосе, 266
E-mail: viratseluyko@ukr.net. Тел. (57) 710-98-81

© В. Й. Целуйко, Л. М. Яковлева, О. Е. Матузок, 2017

шого відбувається в межах ураженої ділянки, а значні вторинні зміни геометрії порожнин серця — зазвичай у віддалений період (протягом місяців після початку ІМ) [6]. У гострий період на об'єм ЛШ значною мірою впливають також супутні коморбідні стани та захворювання — артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД) 2 типу, клінічний перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС) на попередньому етапі тощо (ІМ, стенокардія напруження в анамнезі).

Оксид азоту (NO) — потужний ендогенний вазодилататор, дефіциту якого відводять провідну роль у розвитку та прогресуванні атеросклерозу [2]. У судинах за синтез NO переважно відповідає ендотеліальна NO-синтаза (eNOS), продукція якої зумовлена генетичними чинниками. Так, наявність алелі С у положенні 786 промотора гена eNOS зменшує його активність на 50 %, що призводить до зниження продукції NO [16].

Відомий зв'язок поліморфізму T(–786)C гена eNOS із факторами, що можуть впливати на стан внутрішньосерцевої гемодинаміки, — АГ [3, 14], багатосудинним ураженням коронарних артерій [18]. Встановлено, що у хворих на стабільну ІХС, які є носіями мінорної алелі С означеного поліморфізму, порушення систолічної функції ЛШ виразніше. Це пояснюють розвитком периферичного патофізіологічного феномена, у якому провідну роль відіграють порушення метаболізму NO [4]. Водночас, за даними О. М. Пархоменка та співавторів, наявність у генотипі хворих з ІМ алелі С поліморфізму T(–786)C гена eNOS асоційована з меншою частотою реперфузії після тромболітичної терапії (ТЛТ) [1]. Отже, поліморфізм T(–786)C гена eNOS може впливати на стан внутрішньосерцевої гемодинаміки як через вплив на ефективність лікування гострого ІМ, так і через наявні до його розвитку супутні захворювання.

Мета роботи — вивчити можливий зв'язок поліморфізму T(–786)C гена ендотеліальної NO-синтази з показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з гострим інфарктом міокарда, яким проведено тромболітичну терапію.

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих (n = 64)

Показник	Значення
Вік, роки	58,53 ± 11,07
Чоловіки	50 (78,1 %)
АГ	45 (70,3 %)
ЦД 2 типу	11 (17,2 %)
Обтяжена спадковість [1]	22 (34,4 %)
Куріння	46 (71,9 %)
ІМТ, кг/м^2	28,22 ± 4,74
Ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м^2)	16 (25 %)
ІМ в анамнезі	2 (3,1 %)
Стенокардія до ІМ	3 (4,7 %)
ГПМК в анамнезі	5 (7,8 %)
Дисліпідемія до ІМ [2]	7 (10,9 %)
ІМ передньої локалізації	25 (39,1 %)
Бали за шкалою TIMI	2,50 ± 2,18
Бал за шкалою TIMI ≥ 4	17 (26,6 %)
Час до проведення ТЛТ, хв	156,58 ± 78,40
ШКФ, мл/хв	69,75 ± 21,17

Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні — у вигляді M ± σ.
ІМТ — індекс маси тіла.
[1] Сімейний анамнез серцево-судинних захворювань у чоловіків — у віці менше 55 років, у жінок — у віці менше 65 років.
[2] Інформованість про наявність дисліпідемії до розвитку поточного ІМ.

Матеріали і методи

Обстежено 64 хворих з ІМ з елевацією сегмента ST, які були послідовно госпіталізовані до відділень інтенсивної терапії Харківської міської клінічної лікарні № 8 або Харківської обласної лікарні у перші 6 годин після розвитку больового синдрому за період від листопада 2013 р. до червня 2016 р. Вік обстежених — у середньому (58,53 ± 11,07) року, чоловіків було 50 (78,1 %). Усім хворим проведено внутрішньовенну ТЛТ, зокрема 24 (37,5 %) пацієнтам на догоспітальному етапі. Час від початку больового синдрому до введення тромболітика становив у середньому (156,58 ± 78,40) хв.

Критерії незалучення в дослідження: наявність протипоказань до ТЛТ, тяжкі супутні захворювання (активні онкологічні процеси, хронічна ниркова недостатність IV ступеня), відмова пацієнта від участі в дослідженні. Клінічна характеристика хворих представлена в табл. 1.

Під час аналізу чинників ризику настання серцево-судинних подій встановлено, що 45 (70,3 %) обстежених з ІМ страждали від АГ. ЦД 2 типу зареєстровано в 11 (17,2 %) хворих, така шкідлива звичка, як куріння, — у 46 (71,9 %). Обтяжений сімейний анамнез щодо серцево-судинної патології мали 22 (34,4 %) пацієнти.

Середній ІМТ становив (28,22 ± 4,74) кг/м^2, 16 (25 %) пацієнтів страждали від ожиріння. У 3 (4,7 %) до розвитку ІМ були клінічні вияви стенокардії, у 2 (3,1 %) в анамнезі вже був зареєстрований ІМ, у 5 (7,8 %) — гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК).

Обстеження пацієнтів, окрім загальноприйнятого, передбачало оцінку ризику смерті в перші 30 діб від розвитку ІМ за шкалою TIMI Risk Score for STEMI [13]. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою MDRD.

Алельний поліморфізм T(–786)C гена eNOs визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу з використанням реактивів «SNP-Экспресс» виробництва ООО НПФ «Литех» (Росія). ДНК виділяли з букального епітелію з використанням реагенту «ДНК-экспресс» виробництва ООО НПФ «Литех» (Росія) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів оцінювали відповідно до рівноваги Харді — Вайнберга ($pi^2 + 2pipj + pj^2 = 1$). Згідно з Гельсінською декларацією всі пацієнти були інформовані про мету й методи клінічного дослідження і всі дали згоду на участь.

Ехокардіографію (ЕхоКГ) проводили на апараті Sonoline G40 (Siemens, Німеччина) на 3-тю—14-ту добу від початку розвитку ІМ. Оцінювали розміри лівого та правого передсердь (ЛП та ПП), правого шлуночка (ПШ), кінцевосистолічний (КСО) і кінцеводіастолічний об'єм (КДО) ЛШ, товщину задньої стінки (ТЗС) ЛШ і товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) в діастолу, діаметр аорти, розраховували масу міокарда (ММ) ЛШ та фракцію викиду (ФВ) за Сімпсоном, а також наявність зон порушення кінетики стінок ЛШ.

Для проведення ТЛТ 31 (48,4 %) хворому призначили стрептокіназу в дозі 1 500 000 од; 30 (46,9 %) — тенектеплазу в дозі 6000—10000 од залежно від маси тіла хворого; 3 (4,7 %) — альтеплазу за 90-хвилинним режимом дозування (15 мг внутрішньовенно струминно, далі 50 мг внутрішньовенно в перші 30 хв з подальшою інфузією 35 мг протягом наступних 60 хв). Усі пацієнти отримували медикаментозне лікування відповідно до стандартів терапії ІМ з елевацією сегмента ST [17]: навантажувальну дозу ацетилсаліцилової кислоти (150—300 мг), потім 75—100 мг/добу; навантажувальну дозу клопідогрелю 300 мг (якщо вік пацієнта менше 75 років), потім 75 мг/добу; антикоагулянти — еноксапарин 30 мг внутрішньовенно (якщо вік пацієнта менше 75 років), через 15 хв — 1 мг/кг і далі в дозі 1 мг/кг підшкірно двічі на добу або фондапаринукс (тільки в разі використання стрептокінази) 2,5 мг внутрішньовенно, потім 2,5 мг підшкірно один раз на добу.

Бета-адреноблокатори, за умови відсутності протипоказань, призначали з першої доби захворювання 34 (53,1 %) хворим, з них 28 (82,4 %) — метопролол у дозі 12,5—50,0 мг/добу, інші хворі отримували карведилол 6,25—50,0 мг/добу. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту були призначені 48 (75 %) хворим, з них 36 (75 %) приймали раміприл у дозі 1,25—5,0 мг/добу, решта — зофеноприл 7,5—30,0 мг/добу. 39 (60,9 %) хворих отримали статини (аторвастатин у дозі 40—80 мг/добу або розувастатин 40 мг/добу) уже при надходженні до стаціонару, решта — протягом першої доби після госпіталізації. У 55 (75,9 %) пацієнтів використовували інгібітори протонної помпи (пантопразол 20,0—40,0 мг/добу).

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета Statistica 6.0. При нормальному розподілі кількісні ознаки представлено у вигляді середнє ± стандартне відхилення ($M \pm \sigma$). Статистичну значущість результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента для залежних і незалежних вибірок. Для оцінки розбіжностей між незалежними ознаками використовували критерій Манна — Уїтні. Відмінності досліджуваних ознак визнавали статистично значущими при вірогідності справедливості нульової гіпотези менше 5 % ($p < 0,05$). Для виявлення зв'язку між досліджуваними показниками проводили багатофакторний регресійний аналіз і розраховували стандартизовані регресійні коефіцієнти (бета) та звичайні регресійні коефіцієнти (B), які дають змогу порівняти відносний внесок кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної. Коефіцієнти регресії вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Під час аналізу розподілу алельного поліморфізму T(–786)C гена eNOs у обстежених нами хворих встановлено, що 22 (34,4 %) пацієнти — носії генотипу TT, 34 (53,1 %) — генотипу TC і 8 (12,5 %) — генотипу CC. Отримані дані не суперечать результатам дослідження О. М. Пархоменка і співавторів, у якому генотип TT означеного поліморфізму був у 44,3 % хворих з гострим ІМ, генотип TC — у 44,3 % і генотип CC — у 11,4 % [1].

Залежно від визначеного генотипу поліморфізму T(–786)C гена eNOs хворих розподілили на дві групи. До I групи ввійшли носії генотипу TT ($n = 22$). З огляду на отримані при попередньому статистичному аналізі дані про домінантність мінорної алелі C, а також для збільшення статистичної потужності ми визнали за можливе об'єднати носіїв алелі C (генотипи CC і TC) у II групі ($n = 42$).

За більшістю клініко-анамнестичних показників, що досліджувалися, хворі були зіставними (табл. 2). Водночас у II групі статистично значуще частіше, ніж у I, траплявся такий потужний чинник ризику, як АГ: 33 (78,6 %) і 12 (54,5 %) відповідно ($p = 0,046$). Це узгоджується з результатами інших досліджень, у яких доведено зв'язок АГ з означеним поліморфізмом [3, 14].

Супутній ЦД 2 типу також статистично значуще частіше мали хворі II групи, ніж I: 10 (23,8 %) і 1 (4,5 %) відповідно ($p = 0,052$). В інших дослідженнях встановлено, що за наявності в генотипі мінорної алелі C ризик розвитку інсулінорезистентності вищий [19] і асоціюється також з розвитком мікросудинних ускладнень ЦД 2 типу, зокрема діабетичної нефропатії [9, 11].

Обтяжену спадковість щодо розвитку серцево-судинних захворювань мали 18 (42,9 %) хворих

Таблиця 2

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих залежно від генотипу поліморфізму гена eNOs

Показник	I група (n = 22)	II група (n = 42)	p
Вік, роки	59,55 ± 11,53	58,00 ± 10,92	0,577
Чоловіки	20 (90,9 %)	30 (71,4 %)	0,07
АГ	12 (54,5 %)	33 (78,6 %)	0,046
ЦД 2 типу	1 (4,5 %)	10 (23,8 %)	0,052
Обтяжена спадковість [1]	4 (18,2 %)	18 (42,9 %)	0,048
Куріння	15 (68,2 %)	31 (73,8 %)	0,63
ІМТ, кг/м^2	27,84 ± 6,33	28,43 ± 3,70	0,212
Ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м^2)	6 (27,3 %)	10 (29,4 %)	0,76
ІМ в анамнезі	0	2 (5,9 %)	0,30
Стенокардія до ІМ	0	3 (7,1 %)	0,20
ГПМК в анамнезі	0	5 (11,9)	0,091
Дисліпідемія до ІМ [2]	0	7 (16,7 %)	0,047
ІМ передньої локалізації	8 (36,4 %)	17 (40,5 %)	0,75
Бали за шкалою TIMI	2,50 ± 1,99	2,50 ± 2,30	0,805
Бал за шкалою TIMI ≥ 4	7 (31,8 %)	10 (23,8 %)	0,49
Час до проведення ТЛТ, хв	160,00 ± 85,69	154,61 ± 74,98	0,982
ШКФ, мл/хв	75,68 ± 20,78	66,64 ± 20,95	0,08

Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні — у вигляді M ± σ.
[1] Сімейний анамнез серцево-судинних захворювань у чоловіків — у віці менше 55 років, у жінок — у віці менше 65 років.
[2] Інформованість про наявність дисліпідемії до розвитку поточного ІМ.

II групи порівняно з 4 (18,2 %) хворих I групи (p = 0,048). Жоден з пацієнтів I групи не знав про наявність у себе дисліпідемії до розвитку поточного ІМ, у той час як 7 (16,7 %) хворих II групи були про це обізнані (p = 0,047).

За даними ЕхоКГ встановлено, що у хворих I групи КДО ЛШ становив у середньому (128,82 ± ± 20,70) мл і був статистично значуще меншим, ніж у II групі: (138,41 ± 21,40) мл (p = 0,054) (табл. 3). Середнє значення КСО ЛШ також було статистично значуще меншим у I групі ((63,27 ± 9,67) і (69,78 ± 13,76) мл відповідно; p = 0,052). Хоча у I групі середнє значення ФВ було дещо більшим, ніж у II групі, але за жорсткими статистичними критеріями ця різниця не досягла значущості. За іншими показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки хворі досліджуваних груп статистично значущо не відрізнялися між собою (див. табл. 3).

З метою оцінки характеру зв'язку КСО та КДО з іншими клініко-анамнестичними, генетичними та ЕхоКГ-показниками ми провели покроковий регресійний аналіз. Отримана статистично значуща регресійна модель (p < 0,01), згідно з якою збільшення КДО у хворих з гострим ІМ на 41,0 % пов'язане зі збільшенням КСО ЛШ (p < 0,001), на 18,7 % — зі зниженням ФВ ЛШ (p < 0,001), на 5,3 % — з наявністю мітральної недостатності (p < 0,001), на 4,7 % — з наявністю ожиріння (p < 0,001), на 3,2 % — з балом за шкалою TIMI при госпіталізації (p = 0,02), на 3,0 % — з наявністю алелі C поліморфізму T(–786)C гена eNOs (p = 0,001), на 2,2 % — зі збільшенням часу до проведення ТЛТ (p = 0,04) (табл. 4).

Встановлено, що відносний внесок такого чинника, як КДО ЛШ, у збільшення КСО ЛШ становить 45,9 % (p < 0,001), зниження ФВ ЛШ — 24,4 %

Таблиця 3

Дані ЕхоКГ хворих залежно від генотипу поліморфізму гена eNOs (M ± σ)

Показник	I група (n = 22)	II група (n = 42)	p
ЛП, см	4,19 ± 0,42	4,25 ± 0,44	0,600
КДО ЛШ, мл	128,82 ± 20,70	138,41 ± 21,40	0,054
КСО ЛШ, мл	63,27 ± 9,67	69,78 ± 13,76	0,052
ФВ ЛШ, %	51,91 ± 7,02	48,41 ± 8,16	0,092
ТЗС ЛШ, см	1,03 ± 0,09	1,05 ± 0,14	0,697
ТМШП, см	1,05 ± 0,10	1,07 ± 0,14	0,762
ПП, см	3,66 ± 0,37	3,81 ± 0,32	0,437
ПШ, см	2,65 ± 0,55	2,47 ± 0,37	0,125
Діаметр аорти, см	3,56 ± 0,21	3,56 ± 0,26	0,650
ММ ЛШ, г	189,54 ± 68,08	202,54 ± 61,05	0,803

Таблиця 4

Зв'язок клініко-анамнестичних даних та показників ЕхоКГ з КДО ЛШ ($R^2 = 0,97$)

Показник	Beta ± SE	B ± SE	p	Внесок
КСО ЛШ	1,305 ± 0,047	1,520 ± 0,055	< 0,001	41,0 %
ФВ ЛШ	–0,468 ± 0,044	–1,896 ± 0,178	< 0,001	18,7 %
Наявність мітральної недостатності	0,134 ± 0,027	39,585 ± 7,991	< 0,001	5,3 %
Ожиріння	0,117 ± 0,029	7,178 ± 1,807	< 0,001	4,7 %
Бал за шкалою TIMI	0,078 ± 0,033	1,254 ± 0,522	0,02	3,2 %
Наявність алелі C	0,074 ± 0,028	5,417 ± 2,027	0,001	3,0 %
Час до проведення ТЛТ	0,055 ± 0,027	0,025 ± 0,012	0,04	2,2 %

Таблиця 5

Зв'язок клініко-анамнестичних даних та показників ЕхоКГ з КСО ЛШ ($R^2 = 0,98$)

Показник	Beta ± SE	B ± SE	p	Внесок
КДО ЛШ	0,716 ± 0,026	0,615 ± 0,022	< 0,001	45,9 %
ФВ ЛШ	–0,381 ± 0,024	–1,326 ± 0,084	< 0,001	24,4 %
Наявність мітральної недостатності	0,086 ± 0,021	21,745 ± 5,377	< 0,001	5,5 %
Ожиріння	0,084 ± 0,022	4,439 ± 1,160	< 0,001	5,4 %
Бал за шкалою TIMI	0,064 ± 0,024	0,883 ± 0,328	0,001	4,1 %
Наявність алелі C	0,059 ± 0,020	3,709 ± 1,276	0,005	3,8 %
Час до проведення ТЛТ	0,040 ± 0,020	0,016 ± 0,008	0,05	2,6 %

($p < 0,001$), наявність мітральної недостатності — 5,5 % ($p < 0,001$), ожиріння — 5,4 % ($p < 0,001$), бал за шкалою TIMI — 4,1 % ($p = 0,001$), наявність алелі C поліморфізму T(–786)C гена eNOs — 3,8 % ($p = 0,05$), збільшення часу до проведення ТЛТ — 2,6 % ($p = 0,05$) (регресійний аналіз, табл. 5).

Отже, на зміни показників внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з гострим ІМ з елевацією сегмента ST, яким проводили ТЛТ, впливає низка чинників, пов'язаних з особливостями як перебігу, так і лікування інфаркту. Ми довели наявність прямого незалежного зв'язку між КСО та КДО ЛШ у хворих з ІМ з елевацією сегмента ST, яким було проведено фібриноліз, і наявністю в генотипі алелі C поліморфізму T(–786)C гена eNOS. Одне з можливих пояснень отриманих нами даних — залучення на початкових етапах ремоделювання ЛШ у хворих з ІМ компенсаційних механізмів, зокрема зниження артеріального тиску та тенденція до зменшення внутрішнього радіуса судин унаслідок замикання кривої тиск/об'єм. За цих умов провідна роль у підтриманні константи тиску розтягування та адекватного периферійного кровоплину належить ендотеліальному NO [10, 12]. Вважають, що зрив адаптаційних механізмів та ремоделювання ЛШ безпосередньо пов'язані з периферичним патофізіологічним феноменом, у якому провідну роль відіграють порушення метаболізму NO [10]. Інше ймовірне пояснення — менша ефективність ТЛТ у носіїв алелі C означеного поліморфізму через обмежене вивільнення в них тканинного активатора плазміногену, а також недостатній контроль NO за агрегацією та адгезією тромбоцитів [1].

Висновки

У хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST, які є носіями алелі C поліморфізму T(–786)C гена ендотеліальної NO-синтази статистично значуще частіше реєструють артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу та обтяжену спадковість щодо розвитку серцево-судинних захворювань.

Наявність у генотипі хворих з інфарктом міокарда алелі C поліморфізму T(–786)C гена ендотеліальної NO-синтази слугує незалежним чинником, що впливає на збільшення кінцевосистолічного та кінцеводіастолічного об'ємів лівого шлуночка.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — В. Ц., Л. Я.; збір і обробка матеріалу — О. М.; статистичне опрацювання даних, написання тексту — О. М., Л. Я.; редагування тексту — В. Ц.

Література

1. Пархоменко А. Н., Лутай Я. М., Иркин О. И. и др. Клинико-прогностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO–синтетазы у больных с острым коронарным синдромом // МНС. — 2014. — № 3 (58). — С. 45—54.
2. Целуйко В. Й., Яковлева Л. М., Бондар Т. М. Роль поліморфізму Т-786С гена ендотеліальної NO-синтази у порушеннях метаболізму оксиду азоту та розвитку атеросклерозу // УКЖ. — 2012. — № 4. — С. 130—134.
3. Целуйко В. И., Яковлева Л. Н. Генетические аспекты артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца // АГ. — 2013. — № 5 (31). — С. 16—20.
4. Целуйко В. И., Яковлева Л. Н., Лучков А. Б. Показатели внутрисердечной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от полиморфизма Т-786С промотора гена эндотелиальной NO-синтазы // МНС. — 2013. — № 8 (55). — С. 99—104.
5. Flachskampf F. A., Schmid M., Rost C. et al. Cardiac imaging after myocardial infarction // Eur. Heart J. — 2010. — Vol. 32 (3). — P. 272—283.
6. Fraccarollo D., Galuppo P., Bauersachs J. Novel therapeutic approaches to post-infarction remodelling // Cardiovasc. Res. — 2012. — Vol. 94 (2). — P. 293—303.
7. Galli A., Lombardi F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure // Cardiology Research and Practice. — Vol. 2016. — Article ID 2579832, 12 pages, 2016.
8. Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L. et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American heart association // Circulation. — 2014. — Vol. 129 (3). — P. 399—410.
9. He Y., Fan Z., Zhang J. et al. Polymorphisms of eNOS gene are associated with diabetic nephropathy: a meta-analysis // Mutagenesis. — 2010. — Vol. 26 (2). — P. 339—349.
10. Kazakov A., Müller P., Jagoda P. et al. Endothelial nitric oxide synthase of the bone marrow regulates myocardial hypertrophy, fibrosis, and angiogenesis // Cardiovasc. Res. — 2012. — Vol. 93 (3). — P. 397—405.
11. Konsola T., Antonopoulos A., Siasos G. et al. The Impact of Genetic Variability of eNOS on Progression of Microvascular Disease in Type 2 Diabetes Patients: Effects on Angiogenesis Mechanisms // Circulation. — 2016. — Vol. 134 (1). — A19698
12. Loyer X., Heymes C., Samuel J. L. Constitutive nitric oxide synthases in the heart from hypertrophy to failure // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 2008. — Vol. 35 (4). — P. 483—488.
13. Morrow D. A., Antman E. M., Charlesworth A. et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an InTIME II trial substudy // Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 2031—2037.
14. Niu W., Qi Y. An Updated Meta-Analysis of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene: Three Well-Characterized Polymorphisms with Hypertension // PLoS One. — 2011. — Vol. 6 (9). — P. e24266.
15. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al. Task force Members and Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur. J. Heart Fail. — 2016. — Vol. 18 (8). — P. 891—975.
16. Rai H., Parveen F., Kumar S. et al. Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review // PLoS One. — 2014. — Vol. 9 (11). — P. e113363.
17. Roffi M., Patrono C., Collet J. P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. — 2016. — Vol. 37 (3). — P. 267—315.
18. Tseluyko V., Yakovleva L. N. Clinical and anamnestic characteristics of patients with CAD depending on gene polymorphism T786C promotor of endotelial NO syntase // Eur. Heart J. — 2013. — Vol. 34 (suppl. 1). — P. 4014.
19. Vecoli C., Andreassi M. G., Liga R. et al. T (-786)→C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with insulin resistance in patients with ischemic or non ischemic cardiomyopathy // BMC medical genetics. — 2012. — Vol. 13 (1). — P. 92.

Клинико-анамнестическая характеристика и показатели внутрисердечной гемодинамики у больных с острым инфарктом миокарда в зависимости от полиморфизма Т(–786)С гена эндотелиальной NO-синтазы

В. И. Целуйко, Л. Н. Яковлева, О. Э. Матузок

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Цель работы — исследовать возможную связь полиморфизма Т(–786)С гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOs) с показателями внутрисердечной гемодинамики у больных с острым инфарктом миокарда (ИМ), которым проведена тромболитическая терапия.

Материалы и методы. Обследовано 64 больных с ИМ с элевацией сегмента ST, которым была проведена внутривенная тромболитическая терапия. У всех больных проводили ЭхоКГ и определяли аллельный полиморфизм Т(–786)С гена eNOs методом полимеразной цепной реакции.

Результаты и обсуждение. 22 (34,4 %) пациента были носителями генотипа ТТ, 34 (53,1 %) — генотипа ТС и 8 (12,5 %) — генотипа СС. Обследованных больных разделили на две группы: I группу составили носители генотипа ТТ, II группу — носители генотипов ТС и СС. Установлено, что во II группе больных статистически значимо чаще встречались анамнез артериальной гипертензии ($p = 0,046$), сахарного диабета 2 типа ($p = 0,052$), отягощенная наследственность по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний ($p = 0,048$). Больные II группы были лучше информированы о наличии у них дислипидемии до развития настоящего ИМ ($p = 0,047$). При ЭхоКГ установлено, что в I группе средний конечнодиастолический объем (КДО) левого желудочка (ЛЖ) составил (128,82 ± 20,70) мл и был статистически значимо меньше, чем во II группе: (138,41 ± 21,40) мл ($p = 0,054$). Средний конечносистолический объем (КСО) ЛЖ также был статистически значимо меньше в I группе, чем во II ((63,27 ± 9,67) и (69,78 ± 13,76) мл соответственно; $p = 0,052$). При проведении регрессионного анализа получена статистически значимая регрессионная модель ($p < 0,01$), в соответствии с которой увеличение КДО у больных с острым ИМ на 3,0 % ($p = 0,001$), а увеличение КСО — на 3,8 % ($p = 0,005$) связано с наличием аллеля С полиморфизма Т(–786)С гена eNOs.

Выводы. У больных с острым ИМ с элевацией сегмента ST, которые являются носителями аллеля С полиморфизма Т(–786)С гена eNOs, статистически значимо чаще регистрируют артериальную гипертензию, сахарный диабет 2 типа

и отягощенную наследственность по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие в генотипе больных с ИМ аллеля С полимофизма Т(–786)С гена eNOS является независимым фактором, влияющим на увеличение КСО и КДО ЛЖ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, ремоделирование левого желудочка, полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы.

Clinico-anamnestic characteristics and values of intracardiac hemodynamics in patients with acute myocardial infarction depending on T(–786)C polymorphism of endothelial NO-synthase gene

V. I. Tseluyko, L. M. Yakovleva, O. E. Matuzok

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

The aim — to evaluate possible relationship between T(–786)C polymorphism of eNOS gene and values of intracardiac hemodynamics in patients with acute myocardial infarction (MI) after thrombolytic therapy.

Materials and methods. We examined 64 patients with MI with ST segment elevation (STEMI) after intravenous thrombolytic therapy. Cardiac ultrasound and evaluation of allelic T(–786)C polymorphism of eNOS gene with polymerase chain reaction were performed in all patients.

Results and discussion. 22 (34.4 %) of the examined patients had TT genotype, 34 (53.1 %) — TC genotype and 8 (12.5 %) — CC genotype. The patients were divided into two groups: I group consisted of TT genotype carriers, II group — of TC and CC genotype carriers. We found that patients in II group were significantly more likely to have the history of arterial hypertension ($p = 0.046$), T2DM ($p = 0.052$), family history of early onset of cardiovascular diseases ($p = 0.048$). Patients of II group were better informed about dyslipidemia before they developed STEMI ($p = 0.047$). Mean left ventricular (LV) end-diastolic volume (EDV) on cardiac ultrasound was significantly lower in group I than in group II: (128.82 ± 20.70 vs 138.41 ± 21.40 ml; $p = 0.054$). Mean LV end-systolic volume (ESV) in group I was also significantly lower than in II group (63.27 ± 9.67 vs 69.78 ± 13.76 ml; $p = 0.052$). We performed stepwise regression analysis and obtained statistically significant regression model ($p < 0.01$). According to it, T(–786) C polymorfhism of eNOS gene with presence of C allele in patient's genotype was responsible for 3.0 % of EDV increase ($p = 0.001$) and for 3.8 % of ESV increase ($p = 0.005$).

Conclusions. STEMI patients with C allele of T(–786) C polymorphism of eNOS gene are significantly more likely to have arterial hypertension, T2DM and family history of cardiovascular diseases with early onset. Presence of C allele of T(–786)C polymorphism of eNOS gene is an independent factor of increase in LV ESV and LV EDV.

Key words: acute myocardial infarction, left ventricular remodeling, endothelial NO-synthase gene polymorphism.