

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ СТЕНТИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Проф. В. Й. ЦЕЛУЙКО¹, К. Л. КРЕЙНДЕЛЬ²

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования,

² Харьковская городская клиническая больница № 8

Изучены клиничко-инструментальные и генетические факторы, влияющие на отдаленный прогноз у больных ишемической болезнью сердца после стентирования коронарных артерий. Установлено, что с неблагоприятным течением заболевания ассоциируются низкий функциональный класс стабильной стенокардии, высокий функциональный класс сердечной недостаточности, установленный до вмешательства, наличие генотипа CYP2C19 и частый прием алкоголя в дозе, превышающей 4 дринка в день.

Ключевые слова: стентирование, прогноз, генотип CYP2C19, ишемическая болезнь сердца.

В последние годы в лечение больных ишемической болезнью сердца (ИБС) широко внедряются инвазивные технологии. Стентирование является приоритетным методом лечения пациентов с инфарктом миокарда как с элевацией сегмента ST, так и без таковой [1]. Дальнейшее течение заболевания у больных, подвергшихся стентированию, зависит от множества условий: выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий, наличия факторов риска, мутаций генов, ассоциированных с атеросклерозом, сопутствующей патологии, приверженности к терапии и т. д. При этом в генезе развития новых коронарных событий лежат как нарушения, связанные со стентом (тромбоз и стеноз), так и формирование и дестабилизация новых атеросклеротических бляшек [2]. Тромбоз стента чаще всего обусловлен невыполнением стандартов терапии или мутациями генов, снижающих эффективность антитромбоцитарных препаратов.

При обследовании 797 пациентов (D. Trenk et al.), перенесших стентирование коронарных артерий, было установлено, что носители по CYP2C19*2 более предрасположены к высокой реактивности тромбоцитов на фоне терапии клопидогрелем, что ассоциировано с плохим клиническим исходом (увеличение частоты смерти и инфаркта миокарда за 1 год) после проведения стентирования коронарных артерий [5].

В доступной литературе мы не обнаружили результатов изучения влияния полиморфизма CYP2C19*2 на течение заболевания среди больных, проживающих в Украине.

Цель исследования — изучение клиничко-инструментальных и генетических факторов, влияющих на отдаленный прогноз у больных ИБС, перенесших стентирование коронарных артерий.

Обследовано 75 больных ИБС, которым было выполнено стентирование коронарных артерий в период с 2010 по 2012 г. В комплекс их обследования наряду с физикальным и общеклиническими были включены инструментальные (ЭКГ, холтеровское мониторирование, велоэргометрия (ВЭМ), эхокардиоскопия) методы исследования, проводился 6-минутный тест ходьбы. В зависимости от течения заболевания пациенты были условно разделены на группы благоприятного (первая) и неблагоприятного (вторая) прогнозов. Критерием включения во вторую группу явилось достижение конечных точек, а именно: перенесенный инфаркт миокарда или ишемический инсульт в периоде наблюдения, повторное стационарное лечение, проведение аортокоронарного шунтирования (АКШ), тромбоз стентов, снижение толерантности к физической нагрузке по данным ВЭМ, сердечно-сосудистая смерть.

Первая группа была представлена 50 (66,67%) пациентами: 90,0% составляли мужчины и 10,0% — женщины, средний возраст больных — 57,8±8,86 лет. Вторая группа включала 25 (33,33%) пациентов, из них — 92,0% мужчин и 8,0% женщин, средний возраст составил 59±9,65 года.

Для изучения полиморфизма гена проводилась амплификация фрагментов ДНК, содержащих полиморфные участки, с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) наборами PCR Core («Лаборатория Изоген», Россия) в амплификаторе GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems, США). Праймеры синтезировались фирмой «Литех» (Россия). ПЦР-фрагменты, содержащие однонуклеотидные полиморфизмы, обрабатывали рестриктазой Sma I НПО «СибЭнзим» по общепринятым методикам. Продукты рестрикции разделяли с помощью 3%-ного агарозного гель-электрофореза с последующей окраской

бромистым этидием и визуализацией на транслюминаторе фирмы Vilber Lourmat (Германия). Сепарационные профили фотографировали с помощью цифровой камеры. Амплификационная смесь для типирования полиморфизма CYP2C19 содержала 200 нг ДНК, 1,5 пмоль каждого праймера: форварда 5'-CAGAGCTTGGCАТАТТGTATC-3' и реверса 5'-TAGTAAACASAAAАСТАGТСАATG-3'. Этапы амплификации состояли из иницирующей денатурации в течение 5 мин, 45 циклов последовательной денатурации при температуре 95 °С — 30 с, отжига при температуре 52 °С — 60 с, синтеза при температуре 74 °С — 60 с. Полученный продукт ПЦР имел молекулярную массу 323 bp. В дальнейшем он подвергался воздействию эндонуклеазы рестрикции SmaI в течение 2,5 ч при температуре 30 °С. Сайт узнавания для Sma I: 5'...CCC GGG...3'

3'... GGG CCC...5'.

Сравнительный анализ групп больных был выполнен с использованием *t*-критерия Стьюдента для количественных признаков. Для анализа качественных признаков в исследуемых группах использованы непараметрический критерий χ^2 и точный критерий Фишера. При параметрическом распределении данные представлены в виде $M \pm m$; статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

За период наблюдения (от 10 мес до 2 лет, что в среднем составило $1,5 \text{ года} \pm 4 \text{ мес}$) у 25 (33,33%) больных произошли события, которые позволили отнести их в группу неблагоприятного прогноза, а именно: у 45 (60,0%) пациентов снизилась толерантность к физической нагрузке, 11 (14,67%) больным выполнено АКШ, 10 (13,33%) пациентов перенесли острый инфаркт миокарда, у 6 (8,0%) больных случился ишемический инсульт и в 4,0% случаев произошел тромбоз стента.

Результаты сравнительного анализа клинико-анамнестических показаний больных в зависимости от течения заболевания представлены в таблице.

Мы не выявили достоверных отличий по возрасту, полу и встречаемости различных факторов риска между группами больных, что, возможно, связано с ограниченностью выборки.

Во второй группе чаще (в процентном соотношении) встречались пациенты с такими факторами риска, как сахарный диабет, подагра, избыточная масса тела, но различия не достигали достоверности. В этой же группе удельный вес пациентов, имеющих пристрастие к алкоголю, было выше, чем в первой группе. Однако однозначно утверждать, что алкоголь напрямую связан с осложненным течением, не представляется возможным, так как существуют и другие ассоциированные причины у лиц, употребляющих спиртные напитки, например курение или менее четкое выполнение рекомендаций по медикаментозной терапии.

Установлено, что исходно у 80,0% пациентов второй группы более выражена стенокардия

напряжения, эквивалентная IV функциональному классу (ФК), в то время как в первой группе — у 40% больных. Группы пациентов с различным прогнозом достоверно отличались между собой по толерантности к физической нагрузке не только до стентирования, но и во время последующего наблюдения ($p = 0,01$).

Кроме того, группы больных с различным прогнозом достоверно отличались между собой по частоте встречаемости сердечной недостаточности ($p = 0,0001$). Повышенный удельный вес пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности во второй группе, возможно, обусловлен включением в качестве конечной точки повторных госпитализаций, поводом для которых была и острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности.

Для оценки ФК сердечной недостаточности пациентам проведен 6-минутный тест ходьбы. Результаты свидетельствуют, что в первой группе дистанция 426–549 м преодолена 24,0% пациентов, 301–425 м — 40% больных, до 300 м — 4%. Вторая группа показала такие результаты 6-минутного теста ходьбы: 16,0% пациентов прошли дистанцию, эквивалентную I ФК сердечной недостаточности, 20,0% — эквивалентную II ФК, 64,0% — эквивалентную III ФК. Группа с неблагоприятным прогнозом достоверно характеризовалась более низким ФК сердечной недостаточности ($p = 0,0001$).

Нами проведена оценка влияния распространенности склеротического поражения коронарных артерий, выявленного перед проведением стентирования, и течением заболевания в период наблюдения. Достоверных отличий в распространенности атеросклеротического процесса у больных сравниваемых групп не обнаружено.

Известно, что носительство аллели CYP2C19*2 ассоциируется с повышенным риском формирования тромбоза стента, развитием сердечной смерти у больных высокого риска на фоне проведения стандартной медикаментозной терапии [3]. T. Simon et al. обследовали 2208 пациентов с острым инфарктом миокарда, получавших в терапии клопидогрель, по результатам исследования было установлено, что у носителей CYP2C19*1/2, 2*2 частота последующих сердечно-сосудистых событий значимо больше (особенно после стентирования коронарных артерий) по сравнению с больными, имеющими «дикий» генотип [4].

Вызывает интерес изучение сравниваемых групп пациентов в зависимости от генотипа. Среди больных с благоприятным течением преобладали лица с «диким» генотипом, в то время как более половины пациентов второй группы было представлено носителями по крайней мере одной аллели CYP2C19*2. Во второй группе в 48,0% случаев отмечалось гомозиготное носительство признака и в 52,0% — гетерозиготное, в первой группе соответственно 92,0 и 8,0%. Обращает на себя внимание достоверно низкая встречаемость гетерозиготного носительства в группе больных

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Признак	Первая группа, n = 50	Вторая группа, n = 25	p-value
Мужской пол	43 (90,0%)	23 (92,0%)	н/д
Женский пол	7 (10,0%)	2 (8,0%)	н/д
Возраст (средний), лет	57,85±8,86	59±9,65	н/д
ИМТ (средняя)	28,69±3,15	31,09±2,85	н/д
Курение	11 (22,0%)	24 (96,0%)	н/д
Употребление более 4 дринк./день алкоголя*	7 (14,0%)	7 (28,0%)	0,005
Наследственность	23 (46,0%)	11 (44,0%)	н/д
ГБ	43 (86,0%)	25 (100,0%)	н/д
ЧСС менее 55 уд./мин	25 (50,0%)	18 (72,0%)	н/д
ЧСС 55–80 уд./мин	20 (40,0%)	6 (24,0%)	
ЧСС более 80 уд./мин	5 (10,0%)	1 (4,0%)	
ПИКС	35 (70,0%)	14 (56,0%)	н/д
СД	7 (14,0%)	10 (40,0%)	н/д
Подагра	4 (8,0%)	6 (25,0%)	
ОНМК	0 (0%)	2 (8,0%)	
Стабильная стенокардия исходно	0 (0%)		
I ФК	0 (0%)	0 (0%)	
II ФК	0 (0%)	0 (0%)	
III ФК	30 (60,0%)	5 (20,0%)	
IV ФК*	20 (40,0%)	20 (80,0%)	0,009
СН исходно: по результатам 6-МТХ*			0,000
0 ФК > 550 м	0 (0%)	0 (0%)	
I ФК 426–549 м	12 (24,0%)	4 (16,0%)	
II ФК 301–425 м	20 (40,0%)	5 (20,0%)	
III ФК 151–300 м	2 (4,0%)	16 (64,0%)	
IV ФК < 150 м	0 (0%)	0 (0%)	
Полиморфизм CYP2C19*			φ*эмп = 4,031
Гомозиготы	46 (92,0%)	12 (48,0%)	
Гетерозиготы	4 (8,0%)	13 (52,0%)	
Однососудистое поражение	9 (18,0%)	5 (20,0%)	н/д
Многососудистое поражение	41 (82,0%)	20 (80,0%)	н/д

Примечание. p-value – достоверность различий между группами, * $p \leq 0,05$. ИМТ – избыточная масса тела, ГБ – гипертоническая болезнь, ЧСС – частота сердечных сокращений, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СД – сахарный диабет, ОНМК – острая недостаточность митрального клапана, ФК – функциональный класс, СН – сердечная недостаточность, 6-МТХ – шестиминутный тест ходьбы.

с благоприятным прогнозом, $\phi^* \text{эмп} = 4,031$ (соответствует зоне значимости).

Анализ частоты сердечно-сосудистой смертности и соответственно вероятности выживаемости в течение 1–1,5 года наблюдения после реваскуляризации показал, что в первой группе абсолютный риск общей смертности был ниже на 8,0% по сравнению со второй группой больных ($p = 0,043$).

При оценке проведения медикаментозной терапии выявлено, что β_2 -адреноблокаторы получали 84% пациентов в группе с неблагоприятным

прогнозом и **90,3% больных в группе благоприятного прогноза** ($p = 0,013$). Основной причиной неназначения β -адреноблокаторов части пациентам группы неблагоприятного прогноза была исходная брадикардия (ЧСС < 55 уд./мин). Достоверных отличий в частоте применения других рекомендованных препаратов (статинов, клопидогреля, аспирина, ИАПФ, сартанов) не обнаружено.

Таким образом, результаты проведенного исследования с анализом большого количества показателей, характеризующих клинические,

анамнестические, инструментальные (ангиография, нагрузочный тест, эхокардиография) и лабораторные, генетические и терапевтические параметры, позволили выявить только несколько факторов, ассоциированных с неблагоприятным течением: более частая встречаемость низкой толерантности к физической нагрузке, высокий ФК сердечной недостаточности по данным 6-минутного теста ходьбы, наличие мутаций CYP2C19*2, пристрастие к алкоголю. Отсюда можно сделать выводы:

длительное наблюдение (1,5 года) за больными со стентированием коронарных артерий свидетельствует, что у 33,3% из них наблюдаются различные осложнения, обуславливающие необходимость стационарного лечения;

определены факторы, ассоциированные с неблагоприятным течением, — низкий ФК стабильной стенокардии; высокий ФК сердечной недостаточности, установленный до вмешательства; наличие генотипа CYP2C19 и частый прием алкоголя в дозе, превышающей 4 дринка в день.

Список литературы

1. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / **Task Force Members: Christian W. Hamm** (Chairperson) (Germany), Jean-Pierre Bassand [et al.] // Eur. Heart J. — 2011.— № 32.— P. 2999–3054.
2. Stent thrombosis / D. R. Holmes, D. S. Kereiakes, S. Garg [et al.] // JACC.— 2010.— Vol. 56, № 17.— P. 1357–1365.
3. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis / B. Giusti, A. M. Gori, R. Marcucci [et al.] // Am. J. Cardiol.— 2009.— № 103.— P. 806–811.
4. For the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events / T. Simon, C. Verstuyft, M. Mary-Krause [et al.] // N. Engl. J. Med.— 2009.— № 360.— P. 363–375.
5. Cytochrome P450 2C19 681G_A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1 year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents / D. Trenk, W. Hochholzer, M. F. Fromm [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol.— 2008.— № 51.— P. 1925–1934.

КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ТА ГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ВІДДАЛЕНИЙ ПРОГНОЗ У ХВОРИХ НА ШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

В. Й. ЦЕЛУЙКО, К. Л. КРЕЙНДЕЛЬ

Вивчено клініко-інструментальні та генетичні фактори, що впливають на віддалений прогноз у хворих на ішемічну хворобу серця після стентування коронарних артерій. Встановлено, що з несприятливим перебігом захворювання асоціюються низький функціональний клас стабільної стенокардії, високий функціональний клас серцевої недостаточності, встановлений до втручання, наявність генотипу CYP2C19 і часте вживання алкоголю в дозі, що перевищує 4 дринки на день.

Ключові слова: стентування, прогноз, генотип CYP2C19, ішемічна хвороба серця.

CLINICAL INSTRUMENTAL AND GENETIC FACTORS AFFECTING THE LONG-TERM PROGNOSIS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE WHO UNDERWENT CORONARY ARTERY STENTING

V. Y. TSELUYKO, K. L. KREYNDEL

Clinical instrumental and genetic factors affecting the long-term prognosis in patients with coronary artery disease after coronary artery stenting were investigated. It was found out that low functional class of stable angina, high functional class of heart failure prior to the intervention, presence of CYP2C19 genotype and frequent alcohol intake in a dose exceeding 4 drinks a day were associated with an unfavorable course of the disease.

Key words: stenting, prognosis, genotype CYP2C19, coronary artery disease.

Поступила 24.09.2013