

© О.И. Боева, Е.В. Щеглова, 2007
УДК 616.132-008.64:616-037 (045)

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЁСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

О.И. Боева, Е.В. Щеглова
Ставропольская государственная медицинская академия

К настоящему моменту достигнут значительный прогресс в понимании этиологии и патогенеза ИБС, установлены некоторые клинические и анамнестические предикторы неблагоприятного течения заболевания. Однако, несмотря на усилия врачей, в течение 30 дней после эпизода обострения ИБС умирает 6–7% больных, а 12-месячный рубеж не переживают 12–14 человек из 100 [3, 6]. В связи с развитием и внедрением в клиническую практику методов генетического типирования большое внимание уделяется поиску генетических предикторов неблагоприятного течения ИБС. Описаны и активно изучаются гены-кандидаты эндотелиальной дисфункции, определенные аллельные варианты которых могут быть связаны с повышенным риском обострения коронарной болезни сердца. Среди них гены эндотелина-1 (EDN1), эндотелиальной синтетазы оксида азота 3-го типа (NOS3) и ингибитора ангиотензинконвертирующего фермента (ACE) – субстанций, отражающих функциональное состояние сосудистого эндотелия [1, 4, 11, 12].

Однако результаты клинических исследований, изучающих связь полиморфных маркеров упомянутых генов-кандидатов с развитием ИБС, достаточно противоречивы, и выявление больных с максимальным риском сердечно-сосудистых осложнений остается нерешенной задачей [10]. Кроме того, большинство исследований построены по принципу “случай-контроль”, при этом не учитываются различия сравниваемых групп по структуре факторов риска и пациенты, умершие от данного заболевания. Исследований, носящих проспективный характер, которые позволили бы установить прогностическое значение полиморфизма генов-кандидатов эндотелиальной дисфункции и активных продуктов этих генов у больных ИБС, относительно немного [5, 7, 10].

Целью исследования явилось выявление дополнительных предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС в течение 12 месяцев после острого коронарного синдрома.

Материал и методы. В ходе проспективного исследования у больных ИБС проводили сравнительную оценку влияния ряда клинико-анамнестических факторов кардиоваскулярного риска, полиморфизма генов эндотелина-1 (EDN1), эндотелиальной синтетазы оксида азота (NOS3) и ангиотензинконвертирующего фермента (ACE), а также содержания эндотелина-1 и ок-

сида азота в плазме крови на клиническое течение ИБС и риск развития неблагоприятных исходов (сердечной смерти, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии) в течение 12 месяцев после острого коронарного синдрома (ОКС).

Под наблюдением находились 64 мужчины и 26 женщин в возрасте от 33 до 70 лет (средний возраст 56,1±9,2 лет), госпитализированные по поводу острого коронарного синдрома. Отбор больных проводился методом сплошной выборки с исключением пациентов, страдающих тяжелой сопутствующей патологией в стадии декомпенсации (злокачественные новообразования, ХПН, обструктивные болезни лёгких и др.) и застойной сердечной недостаточностью (3–4 функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов). Включение больных в исследование осуществлялось после клинико-биохимической стабилизации состояния. Лечебная тактика в период участия в исследовании была идентичной у всех пациентов, соответствовала общепринятому стандарту и основывалась на результатах планового кардиологического обследования.

Через год от момента включения в исследование осуществлялся контакт с пациентами или их семьями для установления конечных точек (КТ) – нефатального инфаркта миокарда, эпизода нестабильной стенокардии или сердечной смерти. Дата сердечной смерти устанавливалась на основании данных истории болезни пациента или амбулаторной карты.

Обследованные были жителями Ставропольского края и не состояли в родстве. Группы больных характеризовались сходным социально-экономическим и этническим составом. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании.

Выделение геномной ДНК из лимфоцитов крови проводили методом фенол-хлороформной экстракции. Генотип определяли с помощью полимеразной цепной реакции [2]. Концентрацию оксида азота (OA) в сыворотке крови определяли колориметрическим методом с использованием тест-набора Total NO/Nitrite/Nitrate («R&D Systems», USA). Для подсчёта содержания нитрата вычисляли разность концентраций общего и эндогенного нитритов. Концентрацию активного эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови устанавливали иммуноферментным методом с помощью тест-набора «Biomedica ENDOTELIN (1-21)» («Biomedica Gruppe», Австрия).

Клинико-анамнестические характеристики и факторы кардиоваскулярного риска у больных ИБС с различными клиническими исходами через 12 месяцев после перенесённого ОКС

Клинико-анамнестические показатели	Не достигшие КТ (n=40)	Достигшие КТ (n=45)	Уровень значимости p
Пол: мужчины, n (%)	35 (78)	29 (73)	0,75
женщины, n (%)	10 (22)	11 (27)	
Возраст, лет	55,5±4,3	56,8±9,7	0,49
Диагноз: ОИМ, n (%)	21 (53)	25 (56)	0,52
нестабильная стенокардия, n (%)	19 (47)	20 (44)	
Возраст начала ИБС, лет	50,1±8,4	51,0±8,5	0,62
Вариант дебюта ИБС:			
ОИМ, n (%)	15 (33)	22 (55)	0,07
стенокардия, n (%)	30 (67)	18 (45)	
гипертоническая болезнь, n (%)	25 (63)	38 (84)	0,04
Максимальное систолическое АД, мм рт.ст.	176,7±33,6	176,2±36,9	0,47
Максимальное диастолическое АД, мм рт. ст.	100,4±15,4	103,2±20,3	0,62
Сахарный диабет, тип 2, n (%)	6 (13)	9 (23)	0,4
Табакокурение, n (%)	20 (44)	14 (35)	0,5
Отягощенный семейный анамнез, n (%)	24 (53)	23 (58)	0,86
ИМТ, кг/м ²	27,5±4,3	28,1±3,8	0,46
Избыточная масса тела, n (%)	32(71)	32 (80)	0,48
ОХС, ммоль/л	5,32±1,4	5,1±1,3	0,54
Гиперхолестеринемия, n (%)	17 (37)	25 (63)	0,32
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5±1,07	3,4±1,09	0,53
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,01±0,27	1,07±0,23	0,29
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,8	1,36±0,69	0,25

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин

Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета прикладных программ SPSS 13.0 for Windows. Для сравнения частот благоприятного и неблагоприятного исхода в не связанных группах вычисляли отношение шансов (odds ratio – OR) с определением доверительного интервала (ДИ). Выживаемость оценивали по методу Каплана-Мейера. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия

при $p < 0,05$. Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Hardy-Weinberg.

Результаты и обсуждение. За период наблюдения конечных точек достигли 45 человек, в том числе умерло 6 больных. В 5 случаях причиной смерти оказалась острая коронарная недостаточность, один пациент погиб в результате прогрессирования застойной

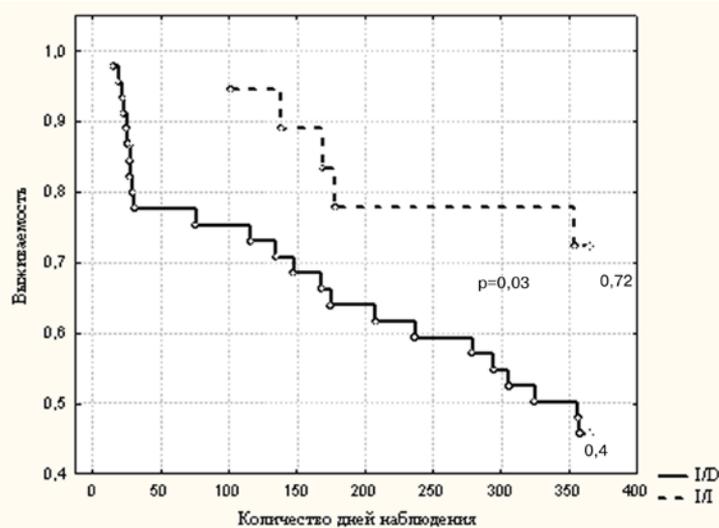


Рис. 1. Кривые выживаемости больных ИБС с I/I и I/D вариантами гена ACE в течение года наблюдения.

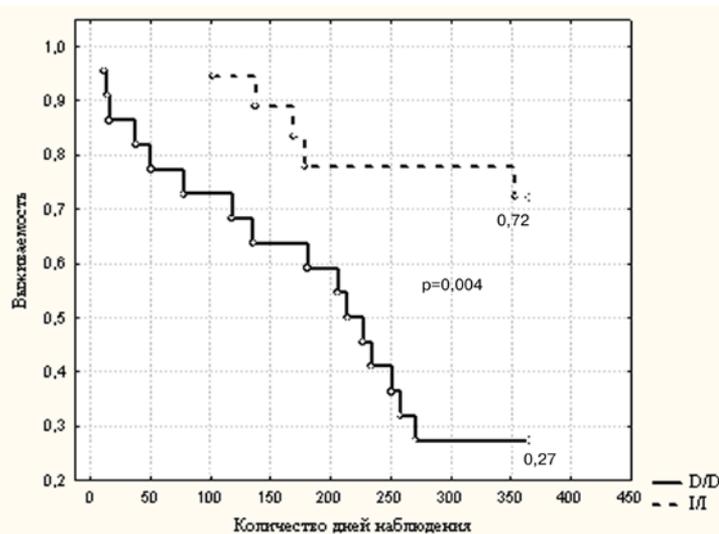


Рис. 2. Кривые выживаемости больных ИБС с I/I и D/D вариантами гена ACE в течение года наблюдения.

сердечной недостаточности, 7 больных перенесли нефатальный острый инфаркт миокарда (ОИМ), у 32 пациентов отмечалось прогрессирование стенокардии, 3 больных перенесли острое нарушение мозгового кровообращения. Однократное обострение ИБС в течение периода наблюдения отмечалось у 44% больных с неблагоприятным исходом. Конечные точки дважды были достигнуты в 42% случаях, а у 6 пациентов ОКС был зафиксирован трижды. Группа больных с благоприятным исходом не отличалась по полу, возрасту, варианту ОКС, наличию отягощенного по сердечно-сосудистым заболеваниям семейного анамнеза от лиц, достигших конечных точек.

Характеристика пациентов с различными клиническими исходами через 12 месяцев после перенесённого ОКС представлена в таблице 1.

Анализ факторов сердечно-сосудистого риска позволил обнаружить увеличение частоты неблагоприятных исходов в случаях ассоциации ИБС с артериальной ги-

пертензией: гипертонической болезнью страдали 84% больных, достигших конечных точек, и лишь 64% пациентов с благоприятным прогнозом ($p=0,04$).

При оценке данных эхокардиографического исследования установлено, что у пациентов с неблагоприятным исходом показатель фракции выброса левого желудочка ниже по сравнению с больными, не достигшими конечных точек ($43,7 \pm 8,2$ против $52,2 \pm 9,2$, $p < 0,04$).

Анализ взаимосвязи количества эпизодов дестабилизации за год с клиническим вариантом обострения ИБС на этапе включения пациентов в исследование и факторов сердечно-сосудистого риска показал, что средняя частота достижения конечных точек достоверно выше у пациентов с артериальной гипертензией ($p=0,007$), отягощённым семейным анамнезом ($p=0,04$) и наличием более 4 факторов сердечно-сосудистого риска ($p=0,04$). Наличие прямой умеренной достоверной связи между количеством факторов сердечно-сосудистого риска и частотой эпизодов дестабилизации ИБС в течение 12 месяцев ($r=0,5$, $p=0,001$) удалось подтвердить и при выполнении корреляционного анализа.

Вероятность стабильного течения ИБС (отсутствие смерти от сердечно-сосудистой патологии, нефатального ОИМ, эпизодов нестабильной стенокардии) в течение 12 месяцев после перенесённого ОКС, рассчитанная по методу Каплана-Мейера, была достоверно ниже в случае ассоциации коронарной патологии с артериальной гипертензией ($p=0,02$). Взаимосвязи других факторов риска с годичной выживаемостью выявлено не было.

Таким образом, установлено, что отягощённый семейный анамнез, артериальная гипертензия, а также сочетание 4 и более факторов сердечно-сосудистого риска являются предикторами неблагоприятного течения ИБС с частыми периодами дестабилизации в течение 1 года после перенесённого острого коронарного синдрома.

Был проведен анализ течения ИБС в зависимости от генотипа полиморфных маркёров генов ACE, NOS3 и EDN-1.

За 12 месяцев динамического наблюдения у 16 (73%) пациентов с генотипом D/D, 24 (53%) – с генотипом I/D и 5 (28%) носителей варианта I/I гена ACE имело место неблагоприятное течение ИБС. Вероятность развития неблагоприятного исхода у лиц гомозиготных по аллелю I была почти в 3 раза ниже по сравнению с гетерозиготными пациентами ($OR=0,34$, ДИ 0,1;1,1) и в 7 раз ниже по сравнению с носителями D/D генотипа ($OR=0,14$, ДИ 0,04;0,58), причем в последнем случае различия носили характер статистической закономерности ($p=0,012$). Кроме того, больные с вариантом D/D гена ACE имели более чем в 2 раза больший шанс обострения ИБС в течение года, чем в случае I/D генотипа ($OR=2,33$, ДИ 0,77;7,05). Средняя частота эпизодов нестабильности у больных гомозиготных по аллелю I оказалась меньше, чем у гетерозигот (0,5 против 0,97, $p=0,04$ по критерию Манна-Уитни) и у носителей D/D генотипа (0,5 против 1,04, $p=0,03$ по критерию Манна-Уитни).

Выживаемость в группе с I/I генотипом составила 0,72 и достоверно превышала аналогичные показатели в группах с I/D (0,72 против 0,4, $p=0,03$) и D/D (0,72 против 0,27, $p=0,004$) генотипами (рис. 1, 2).

В зависимости от присутствия аллеля Asp полиморфного маркёра гена NOS3 пациенты были разделены на две группы. Число больных, достигших КТ за 12

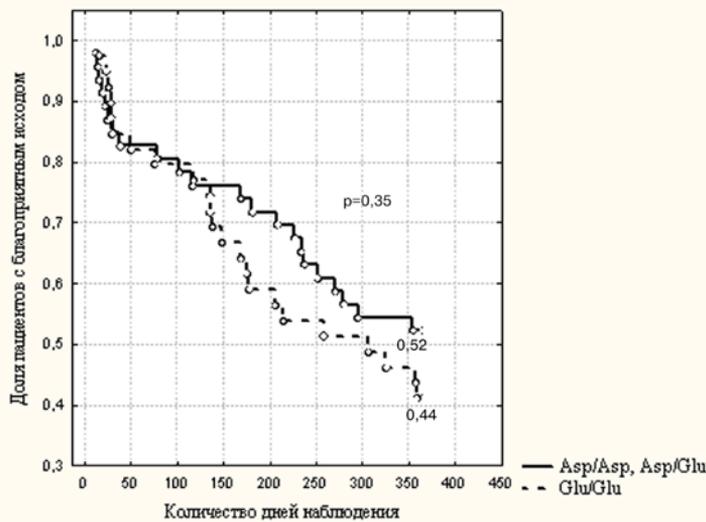


Рис. 3. Кривые выживаемости больных ИБС в зависимости от носительства аллеля Asp гена NOS3.

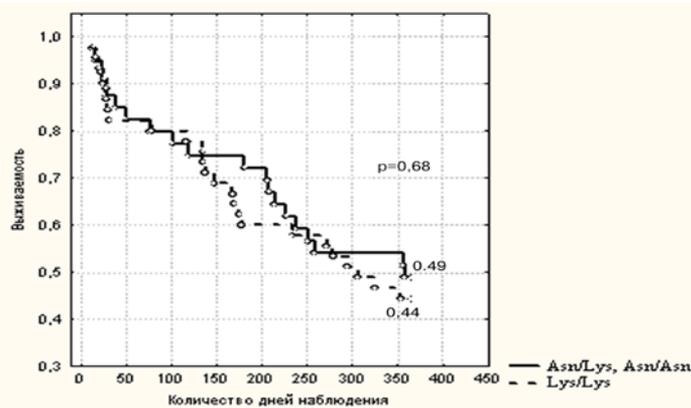


Рис. 4. Кривые выживаемости больных ИБС в зависимости от носительства аллеля Asn гена EDN1.

месяцев наблюдения, среди носителей аллеля Asp гена NOS3 составило 22 (47%), а среди гомозигот по аллелю Glu – 23 (60%). У последних и вероятность наступления неблагоприятного исхода оказалась более высокой (OR=0,57, ДИ 0,24;1,37). Однако доверительный интервал отношения шансов включал в себя единицу, следовательно, различия не были статистически значимыми ($p=0,29$). Количество неблагоприятных исходов, приходящихся на одного человека, не различалось у носителей и не носителей аллеля Asp, составив 0,8 и 1,0 соответственно ($p=0,3$ по критерию Манна-Уитни).

Как видно на рисунке 3, вероятность благоприятного прогноза также не имела связи с вариантом генотипа NOS3 (0,44 против 0,52, $p=0,35$).

В зависимости от присутствия аллеля Asn полиморфного маркера Lys198Asn гена EDN-1 пациенты были разделены на две группы. В течение периода наблюдения неблагоприятных исходов достигла половина обладателей аллеля Asn и 56% гомозигот Lys/Lys (OR=0,76, ДИ 0,34;1,78). Одновременно с 90% вероятностью установлено, что носители аллеля Asn имеют большее среднее количество эпизодов дестабилизации за год, чем гомозиготы Lys/Lys (1,06 против 0,7, $p=0,12$).

Вероятность отсутствия обострений ИБС в течение года после ОКС для носителей аллеля Asn состави-

ла 0,49, во второй группе – 0,44 ($p=0,68$) (рис. 4).

Отсутствие достоверной связи изученных полиморфных маркеров генов NOS3 и EDN1 с клиническими событиями, установленное нами, не исключает роли полиморфизма этих генов в развитии и прогрессировании ИБС. Это предположение подтверждается данными предыдущих исследований и требует дальнейшего изучения [5, 7, 8, 9].

Ассоциации между содержанием ЭТ-1 и 12-месячным прогнозом течения ИБС выявлено не было. При корреляционном анализе связи между концентрацией ЭТ-1 и средним количеством КТ, приходящихся на больного, а также временем до наступления первой конечной точки, также не обнаружено.

У больных, имевших на протяжении года после ОКС неблагоприятный исход, уровень ОА был достоверно ниже, чем при стабильном течении заболевания ($53,1 \pm 19,5$ против $63,03 \pm 19,2$, $p=0,04$). Повышение концентрации ОА у больных с благоприятным дальнейшим течением ИБС может носить компенсаторный характер и свидетельствовать об относительной сохранности эндотелиальных механизмов регуляции сосудистого тонуса. И наоборот, отсутствие повышения уровня нитрата после коронарной катастрофы позволяет заподозрить истощение вазорегуляторных функций эндотелия, способствующее дальнейшему прогрессированию заболевания.

Таким образом, установлено, что неблагоприятное течение ИБС в течение 12 месяцев после ОКС ассоциировано с наличием у пациента в анамнезе артериальной гипертензии, со снижением фракции выброса левого желудочка, снижением при ОКС плазменного уровня оксида азота и D/D вариантом гена ACE.

При помощи многомерного нелинейного регрессионного анализа нами была построена экспоненциальная математическая модель, позволяющая прогнозировать вероятность наступления неблагоприятного исхода на основании представленных признаков. Структура модели включает коэффициенты регрессии, оценку их значимости, коэффициент детерминации, уравнение прогноза, уровень значимости модели и стандартную ошибку прогноза.

Константа уравнения прогноза – b_0 равна 7,218. Вероятность (P) наступления неблагоприятного исхода для конкретного пациента может быть рассчитана по следующей формуле: $P=1/(1+e^{-z})$, где e – математическая константа, приблизительно равная 2,72, а $z=7,218+2,413 \times \text{АГ}^* - 0,123 \times \text{ФВ}, \% - 0,066 \times \text{НО}, \text{ммоль/л} + 3,13 \times \text{АСЕ}^{**}$

* - при наличии АГ в формулу подставляется 1, при отсутствии – 0.

** - при D/D варианте гена ACE в формулу подставляется 1, при I/I и I/D вариантах – 0.

Уровень статистической значимости для модели в целом составил $< 0,01$.

Индивидуальный подход в оценке комплекса генетических и клинико-anamnestических факторов риска в настоящее время является лучшим способом прогнозирования течения ИБС. Результаты исследования позволяют уточнить и расширить современные представления о патогенезе ИБС, оценить долгосрочный прогноз при этом заболевании и разработать дополнительные критерии для выявления больных, нуждающихся в более активном терапевтическом вмешательстве (или лечебной тактике) как на раннем этапе в период обострения коронарной патологии, так и после клинической стабилизации.

Литература

1. Гомазков, О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О.А. Гомазков // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 50-58.
2. Минушкина, Л.О. Гены ангиотензинпревращающего фермента, NO-синтетазы и эндотелина-1 и гипертрофия миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью коренных жителей Якутии / Л.О. Минушкина, И.П. Петрова, Т.А. Романова [и др.] // Кардиология. – 2005. – № 1. – С. 41-44.
3. Оганов, Р.Г. «Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы» / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 7-11.
4. Alvarez, R. Association between the NOS3 (-786 T/C) and the ACE (I/D) DNA genotypes and early coronary artery disease / R. Alvarez, P. Gonzalez, A. Batalla [et al.] // Nitric Oxide. – 2001. – Vol. 5, № 4. – P. 343-348.
5. Buhler, K. Risk of coronary artery disease as influenced by variants of the human endothelin and endothelin-converting enzyme genes / K. Buhler, M. Ufer, A. Muller-Marbach [et al.] // Pharmacogenet. Genomics. – 2007. – Vol. 17, № 10. – P. 77-83.
6. Bertrand, M.E. Task Force on the Management of Acute Coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients without persistent ST-segment elevation / M.E. Bertrand, M.L. Simoons, K.A. Fox [et al.] // Eur Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 1809-1840.
7. Casas, J.P. Endothelial Nitric Oxide Synthase Genotype and Ischemic Heart Disease: Meta-Analysis of 26 Studies Involving 23028 Subjects / J.P. Casas, L.E. Bautista, S.E. Humphries [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1359-1365.
8. Colomboa, M.J. ET-1 Lys198Asn and ETA Receptor H323H Polymorphisms in Heart Failure: A Case-Control Study / M.J. Colomboa, E. Ciofinia, U. Paradossia [et al.] // Cardiology. – 2006. – Vol. 105. – P. 246-252.
9. Kerkeni, M. Hyperhomocysteinemia, endothelial nitric oxide synthase polymorphism and risk of coronary artery disease / M. Kerkeni, F. Addad, M. Chauffert [et al.] // Clinical Chemistry. – 2006. – Vol. 52. – P. 53-58.
10. Naber, C.K. Genetics of human coronary vasomotion / C.K. Naber, W. Siffert, R. Erbe, G. Heusch // Arch Mal Coeur. – 2004. – Vol. 97. – P. 255-260.
11. Vanhoutte, P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis / P.M. Vanhoutte // Eur Heart J. – 1997. – Vol. 18, Suppl 11. – P. 19-29.
12. Yoon, Y. Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease / Y. Yoon, J. Song, S.H. Hong, J.Q. Kim // Clin Chem. – 2000. – Vol. 46, № 10. – P. 1626-1630.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЁСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

О.И. БОЕВА, Е.В. ЩЕГЛОВА

В ходе проспективного исследования у 86 больных ИБС проведена сравнительная оценка влияния ряда клиничко-anamnestических факторов кардиоваскулярного риска, полиморфизма генов эндотелина-1, эндотелиальной синтетазы оксида азота и ангиотензинконвертирующего фермента, а также содержания эндотелина-1 и оксида азота в плазме крови на клиническое течение ИБС и риск развития неблагоприятных исходов (сердечной смерти, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии) в течение 12 месяцев после эпизода обострения ИБС. Установлено, что неблагоприятное течение ИБС в течение 12 месяцев после острого коронарного синдрома ассоциировано с наличием у пациента в анамнезе артериальной гипертензии, со снижением фракции выброса левого желудочка и плазменного уровня оксида азота при остром коронарном синдроме, с D/D вариантом гена ангиотензинконвертирующего фермента. Построена экспоненциальная математическая модель, позволяющая прогнозировать вероятность наступления неблагоприятного исхода на основании описанных признаков.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, годовой прогноз, полиморфизм генов, оксид азота, эндотелин-1

PROGNOSING OF ADVERSE CLINICAL EVOLUTION AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME

BOYEVA O.I., SHCHEGLOVA E.V.

Prognostic value of clinical and anamnestic cardiovascular risk factors, polymorphism of endotheline-1, endothelial nitric oxide synthase and angiotensin-converting enzyme genes, plasma concentrations of endotheline-1 and nitric oxide was assessed in 86 patients during 12 month after acute coronary syndrome (ACS). Risk of adverse cardiovascular events was associated with arterial hypertension, reduced left ventricular ejection fraction, decreased plasma level of nitric oxide and D/D genotype of angiotensin-1 converting enzyme. The above complex of features in ACS patients was used for creating of identification model for high adverse clinical evolution risk during one year after ACS.

Key words: acute coronary syndrome, a year prognosis, gene polymorphism, nitric oxide, endotheline-1