

УДК 616.127-005.8-005.1-08:575.113]-085

Ю.В. Урсуляк, Л.П. Сидорчук

ТРОМБОЦИТАРНО-СУДИННИЙ ГЕМОСТАЗ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА ЗАЛЕЖНО ВІД АЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ ACE (I/D) ТА eNOS (894G>T). ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Проаналізовано зміни тромбоцитарно-судинного гемостазу під впливом базового лікування 102 хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) залежно від алельних варіантів генів ангіотензин-конвертуючого ферменту (ACE, I/D) та ендотеліальної NO-синтази (eNOS, 894G>T). Встановлена залежність

ефективності терапії за впливом на ключові ланки гемостазу від генотипів та гаплотипів аналізованих генів.

Ключові слова: інфаркт міокарда, гени ACE (I/D), eNOS (T894G), гемостаз, лікування.

Вступ. Зміни в системі фібринолізу та первинного гемостазу у хворих на коронарогенні захворювання міокарда з урахуванням генетичної предрисповидиції залишаються предметом жвавої дискусії. Адже саме ці зміни є одними з важливих чинників ризику тромбозів у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) [1, 3, 4, 6, 15]. Також є так звані реалізуючі тригери, котрі, комплексно взаємодіючи із факторами гемостазу, тромбоцитарними і прозапальними медіаторами призводять до атеротромбозу та гострих коронарних подій (ГКП) [11, 12]. Серед них є куріння, дисліпідемія, інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія (АГ) і ожиріння [16]. При цьому генетична атеро- і тромбогенна схильність до ішемічної хвороби серця (ІХС), ГКС реалізується через стиль життя індивідуума і чинники навколишнього середовища, з якими вони взаємодіють.

Ремоделювання коронарних артерій регулюється рядом генів-кандидатів активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та монооксиду нітрогену (NO), їх транскрипційними модифікаторами та активністю епігеномних структур. Ангіотензин-перетворюючий фермент (АПФ), як ключовий компонент РААС, через ангіотензин II (АІІ) впливає на гемостаз через фібриноліз, агрегацію тромбоцитів та згортання крові, а також підвищує сприйнятливості судин до запалення, гіперплазії і, через деградацію брадікініну, зменшує вміст NO, сприяючи розвитку ендотеліальної дисфункції, вазоконстрикції, потенціуючі атеросклеротичні зміни чи дестабілізацію вже наявної атеросклеротичної бляшки із подальшим розвитком ГКП [7, 9, 10, 13, 14].

Однак досі недостатньо дослідженими залишаються питання впливу / асоціації окремих та послідовних генетичних мутацій генів ACE (I/D) і eNOS (T894G) на гемокоагуляційний гемостаз у хворих на ГКС, котрі потребують подальшого вивчення з метою фармакогенетичної корекції лікування.

Мета дослідження. Вивчити асоціацію поліморфізму генів eNOS (T894G) та ACE (I/D) із показниками тромбоцитарно-судинного гемостазу у хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ), оцінити вплив лікування.

Матеріал і методи. Проспективне дослідження проводили із дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участю людини і Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р., за наявної інформованої згоди пацієнта про участь у дослідженнях з вересня 2010 року по травень 2013 року на базі обласного клінічного кардіологічного диспансеру (ОККД) м. Чернівці.

Відбір пацієнтів та розподіл по групах за видом ГІМ (Q-, не Q-ІМ), локалізацією (передня, задня стінка міокарда лівого шлуночка (ЛШ)), черговістю виникнення (вперше, повторно, чи рецидив) здійснювали відповідно до класифікації вітчизняних та Європейських товариств кардіології (ESC, 2012) [2, 5, 8]. Клінічний діагноз ГІМ встановлювали на підставі даних клінічних, ЕКГ і біохімічних досліджень, біомаркеру пошкодження міокарда тропоніну-Т (сТнТ), відповідно до діючих рекомендацій [2, 5, 8]. У дослідження не включали хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) вище II ФК (NYHA III-IV), справжній кардіогенний шок, цукровий діабет 1-го типу (ЦД1), суб-, некомпенсований ЦД 2-го типу (ЦД2), злоякісну неконтрольовану АГ, суб- і декомпенсовані захворювання печінки (рівень аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази вище верхньої межі норми втричі) і нирок (рівень креатиніну сироватки крові 200 мкмоль/л і вище), бронхіальну астму, хронічне обструктивне захворювання легень III-IV стадії, онкологічні та інфекційні захворювання в період загострення чи нестійкої ремісії, психічні розлади. Етап скринінгу пройшли 102 хворих на ГІМ. Серед пацієнтів 92 (90,2 %) особи – із Q-ІМ та стійкою елевацією сегмента ST, 10 (9,8 %) – із не Q-ІМ без елевації сегмента ST. Жінок – 15 (14,7 %), чоловіків – 87 (85,3 %), середній вік – 60,7±4,25 року (від 22 до 83 років). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, із відповідним статевим розподілом, які не були в родинних стосунках із хворими.

Скорочену коагулограму крові вивчали за показниками активованого часу рекальцифікації

плазми (АЧР), протромбінового індексу (ПІ), вмісту фібриногену А (ФБГ), густоту крові – за показником гематокриту (Ht).

Алелі поліморфних ділянок вивчали шляхом виділення геномної ДНК із венозної крові обстежуваних із наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою якісної полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі "Amplify-4L" (Росія). Дискримінацію алелів гена eNOS проводили за допомогою ендонуклеази рестрикції *Van II* (Eco241) ("Fermentas", США). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гель-електрофорезу й забарвлювали бромистим етидієм. Фрагменти візуалізували за допомогою УФ-випромінювача.

Медикаментозна базова терапія хворих на ГКС, включених у дослідження упродовж усього періоду спостереження, наведена в таблиці 1. За наявності показів хворим додатково призначали наркотичні анальгетики в гострий період, діуретики (петлеві чи тіазидні), антиаритмічні препарати. Тривалість спостереження склала 12 місяців.

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням двовибіркового t-критерію *Student* (при розподілі близькому до нормального), чи U-критерію *Wilcoxon-Mann-Whitney* (при нерівномірному розподілі); для залежних вибірок – парного t-критерію *Student*, чи t-критерію *Wilcoxon*, відповідно. Дані наведені у вигляді $M \pm m$. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Параметри коагуляційного гемостазу у хворих на ІМ залежно від його тяжкості, черговості виникнення та локалізації наведено в таблиці 2. Встановили вірогідне зменшення ПІ у хворих на ГКС, порівняно до групи контролю, незалежно від виду ІМ ($p < 0,01$), черговості виникнення ($p \leq 0,0016$) та локалізації ($p < 0,001$). Рівень ФБГ виріс, але тільки в пацієнтів із не Q-ІМ – на

22,4 % ($p < 0,05$) та при повторному виникненні не-дуги – на 22,7 % ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про прискорення процесів згортання крові одразу у двох ланках: скорочення періоду генерації активного тромбіну за зовнішнім механізмом при одночасній активації процесів фібриногенезу (фактора Па і фібрину). На цьому тлі, всупереч очікуванням, встановили подовження АЧР у всіх хворих на ІМ незалежно від його виду, локалізації та черговості виникнення в 1,45-1,8 раза ($p < 0,001$), що вказує на керовану гіпокоагуляцію на рівні першої фази тромбоцитарно-судинного гемостазу за зовнішнім механізмом – утворення протромбіну, незважаючи на збільшення продуктів деградації фібрину та зростання активності ферментативного фібринолізу. Отриманий результат за АЧР, на нашу думку, є адекватною компенсаторно-адаптивною реакцією системи гемостазу у відповідь на сублінгвальний прийом комбінації двох антиагрегантів (аспірину – у дозі 100 мг та клопидогрелю – 300 мг) на етапі доставки хворого в стаціонар (у кареті швидкої медичної допомоги) до взяття крові на аналізи та початку активного лікування в кардіодиспансері (проведення тромболізу і/чи антикоагулянтної терапії), відповідно до діючих вітчизняних протоколів і рекомендацій [2, 5].

Ht був вищим у хворих на Q-ІМ, при його первинному виникненні та передній локалізації, ніж у групі контролю, на 14,9 % і 15,4 % ($p < 0,05$) відповідно, що свідчить про розвиток відносної гіповолемії і гіпоксії / компенсаторної поліцитемії і згущення крові, що, однак, не виходило за межі нормальних значень показника.

Зміни гемокоагуляції на 28-му добу лікування в ОККД та через 6 і 12 місяців спостереження наведено в таблиці 3.

Динаміка змін ПІ незалежно від генотипів аналізованих генів відображала загальну тенденцію під час терапії (табл. 4): вірогідне зростання на тлі ТЛТ і без неї на стаціонарному етапі, зі стабілізацією показника на амбулаторному періоді спостереження, який вірогідно перевищував

Таблиця 1

Медикаментозна базова терапія включених у дослідження хворих на інфаркт міокарда

Терапія	Стаціонарний період, n=102 (%)	6 місяців спостереження, n=90 (%)	12 місяців спостереження, n=72 (%)
ТЛТ (стрептокіназа чи актилізе), n (%)	50 (49,0)	0	0
Антиагреганти (аспірин і/ чи клопидогрель), n (%)	102 (100,0)	90 (100,0)	72 (100,0)
Антикоагулянти (клексан чи фондапаринукс), n (%)	102 (100,0)	0	0
Блокатори β -адренорецепторів, n (%)	102 (100,0)	88 (97,8)	70 (97,2)
Інгібітори АПФ, n (%)	99 (97,1)	50 (55,5)	41 (56,9)
Статини (аторвастатин чи розувастатин), n (%)	100 (98,0)	29 (32,2)	28 (38,9)
Метаболічна терапія (триметазидин і/ чи L-аргініну аспартат, і/ чи кверцетин), n (%)	102 (100,0)	21 (23,3)	15 (20,8)

Примітка. ТЛТ – тромболітична терапія; АПФ – ангіотензин-перетворювальний фермент

Таблиця 2

Показники гемокоагуляційного гемостазу до лікування залежно від виду інфаркту міокарда, черговості його виникнення та локалізації

Показники		ПІ, %	АЧР, с	ФБГ, г/л	Нт, %
Контроль, n=30		101,3±1,50	69,4±3,25	3,17±0,18	42,3±0,62
Вид ІМ	Q-ІМ, n=92	80,1±4,68 p<0,01	101,0±7,29 p<0,001	3,39±0,32	48,6±2,53 p<0,05
	не Q-ІМ, n=10	71,2±3,43 p<0,001 p ₁ =0,049	125,2±10,9 p<0,001 p ₁ =0,047	3,88±0,44 p<0,05	46,0±6,43
Черговість ІМ	первинний ІМ, n=75	78,3±3,44 p=0,0016	105,3±7,52 p<0,001	3,42±0,48	48,8±2,50 p<0,05
	повторний ІМ, n=27	71,5±3,10 p<0,001	117,2±11,2 p<0,001	3,89±0,35 p<0,05	50,0±5,48
ІМ за локалізацією	передній, n=54	79,5±3,92 p<0,001	104,6±12,7 p<0,001	3,57±0,27	48,8±2,38 p<0,05
	нижній, n=48	73,1±2,93 p<0,001	114,7±10,9 p<0,001	3,37±0,47	45,3±6,96

Примітка. 1. ІМ – інфаркт міокарда; ПІ – протромбіновий індекс; АЧР – активований час рекальцифікації плазми; ФБГ – фібриноген А; Нт – гематокрит. 2. p – вірогідність різниць показників відносно контролю; p₁ – вірогідність різниць показників між Q-, не Q-ІМ; p₂ – вірогідність різниць показників між хворими на ІМ, що виник уперше, і повторним чи рецидивом ІМ; p₃ – вірогідність різниць показників між хворими на ІМ по передній і нижній стінках міокарда лівого шлуночка

Таблиця 3

Показники гемокоагуляційного гемостазу у хворих на інфаркт міокарда на 28-му добу лікування та через 6 і 12 місяців спостереження

Показники	До лікування, n=102	27-28-ма доба лікування		6 місяців спостереження, n=90	12 місяців спостереження, n=72
		після ТЛТ, n=50	без ТЛТ, n=52		
ПІ, %	77,9±1,78	134,8±4,57 p<0,001	120,1±6,82 p<0,001 p ₁ <0,05	108,9±7,14 p, p ₁ <0,001	104,5±5,03 p, p ₁ <0,001 p ₂ <0,01
АЧР, с	107,7±3,33	159,0±14,3 p<0,001	135,4±9,18 p<0,01	85,3±10,9 p<0,05 p ₁ , p ₂ <0,001	80,4±6,19 p<0,01 p ₁ , p ₂ <0,001
ФБГ, г/л	3,77±0,16	2,83±0,20 p<0,01	3,20±0,12 p, p ₁ <0,05	3,32±0,15 p, p ₁ <0,05	3,36±0,23 p, p ₁ <0,05
Нт, %	48,9±1,47	42,1±2,66 p<0,05	43,5±3,02 p=0,05	45,0±2,86	44,8±2,90

Примітка. 1. ТЛТ – тромболітична терапія; ПІ – протромбіновий індекс; АЧР – активований час рекальцифікації плазми; ФБГ – фібриноген А; Нт – гематокрит. 2. p – вірогідність різниць показників відносно стану до лікування; p₁ – вірогідність різниць із показниками хворих, що отримали тромболітичну терапію; p₂ – вірогідність різниць із показниками хворих, котрим не проводили тромболізіс; p₃ – вірогідність різниць із показниками хворих після шести місяців спостереження

такий до лікування у всіх групах спостереження. Сильнішу відповідь на терапію хворих на ІМ на 28-му добу встановили у носіїв D-алеля гена ACE, особливо ID-генотипу, ніж у таких із II-генотипом як на тлі ТЛТ – на 10,4 % (p<0,05), так і без неї – на 9,24 % (p<0,05). Вірогідних відмінностей ПІ на подальших етапах спостереження як за алельним станом гена ACE, так і на всіх етапах за геном eNOS не встановили. АЧР на тлі активного лікування хворих на ІМ у стаціонарі вірогідно зріс у всіх групах на 1,26-1,48 раза (p<0,001) із наступним зменшенням показника через 6 і 12 місяців спостереження, порівняно до стаціонарного етапу терапії, у 1,50-1,87 і 1,70-2,11 раза

(p<0,001) відповідно (табл. 5). Більш вагомішу відповідь на лікування за збільшенням АЧР спостерігали на стаціонарному етапі у носіїв D-алеля гена ACE, ніж у пацієнтів із II-генотипом, на 16,2 % і 17,8 % на тлі ТЛТ (p<0,05), і на 14,6 % і 17,4 % без ТЛТ (p<0,05) відповідно.

Вірогідне зменшення генерації фібрину встановили на стаціонарному етапі терапії у хворих із D-алелем гена ACE на 14,9-29,4 % (p<0,01) та незалежно від алельного стану гена eNOS – на 15,0-21,3 % (p<0,05) відповідно (табл. 6). Рівень ФБГ зменшився: під впливом ТЛТ вагоміше у носіїв DD-генотипу, ніж у хворих із II-варіантом на 22,8 % (p<0,05), без ТЛТ, а також через 6 і 12 міся-

Таблиця 4

Протромбіновий індекс (%) у хворих на інфаркт міокарда на 28-му добу лікування та через 6 і 12 місяців спостереження залежно від генотипів генів ACE (I/D) та eNOS (894G>T)

Генотипи аналізованих генів		До лікування	27-28-ма доба лікування		6 місяців спостереження, n=90	12 місяців спостереження, n=72
			після ТЛТ, n=50	без ТЛТ, n=52		
ACE	II	73,5±1,50	122,5±3,03 p<0,001	110,4±4,16 p<0,001 p ₁ <0,05	100,9±5,35 p, p ₁ <0,001 p ₂ =0,05	96,1±3,26 p, p ₁ <0,001 p ₂ <0,01
	I/D	79,9±3,03	135,2±3,80 p<0,001 ^{II}	120,6±4,92 p<0,001 p ₁ <0,01 ^{II}	109,7±5,08 p, p ₁ <0,001 p ₂ =0,051	104,5±4,03 p- p ₂ <0,001
	DD	74,3±7,55	129,0±6,06 p<0,001	117,5±7,18 p<0,001	105,0±3,34 p, p ₁ <0,001	100,0±5,29 p, p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
eNOS	GG	76,1±2,78	132,8±3,67 p<0,001	120,7±4,80 p<0,001 p ₁ <0,01	108,8±4,96 p, p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	105,4±3,90 p, p ₁ <0,001 p ₂ <0,01
	TG, TT	75,5±4,05	127,9±4,31 p<0,001	117,4±5,43 p<0,001 p ₁ <0,05	105,8±5,59 p, p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	103,8±4,54 p, p ₁ <0,001 p ₂ <0,01

Примітка. 1. ТЛТ – тромболітична терапія. 2. p – вірогідність різниць показників відносно стану до лікування окремо за кожним генотипом; p₁ – вірогідність різниць із показниками хворих, що отримали тромболітичну терапію окремо за кожним генотипом; p₂ – вірогідність різниць із показниками хворих, котрим не проводили тромболітичну терапію окремо за кожним генотипом; p₃ – вірогідність різниць із показниками хворих після шести місяців спостереження окремо за кожним генотипом. 3. Піднесення генотипу до квадрату – вірогідність різниць показників (p<0,05) відносно вказаного генотипу в межах кожного гена (по вертикалі) окремо після 28-ї доби лікування, 6 і 12 місяців спостереження

Таблиця 5

Активованій час рекальцифікації плазми (с) у хворих на інфаркт міокарда на 28-му добу лікування та через 6 і 12 місяців спостереження залежно від генотипів генів ACE (I/D) та eNOS (894G>T)

Генотипи аналізованих генів		До лікування	27-28-ма доба лікування		6 місяців спостереження, n=90	12 місяців спостереження, n=72
			після ТЛТ, n=50	без ТЛТ, n=52		
ACE	II	101,1±5,88	149,6±10,1 p<0,001	129,7±7,53 p<0,001 p ₁ <0,05	81,7±8,39 p ₁ , p ₂ <0,001	75,0±6,03 p- p ₂ <0,001
	I/D	117,5±4,50	173,9±9,40 p<0,001 ^{II}	148,6±6,84 p, p ₁ <0,001 ^{II}	93,5±7,70 p- p ₂ <0,001	82,5±5,34 p- p ₂ <0,001
	DD	120,5±13,5 ^{II}	176,3±12,9 p<0,001 ^{II}	152,3±11,3 ^{II} p<0,01 p ₁ =0,05	95,2±12,2 p ₁ , p ₂ <0,001	84,6±9,84 p<0,01 p ₁ , p ₂ <0,001
eNOS	GG	106,2±7,67	157,2±11,0 p<0,001	134,3±8,43 p<0,01 p ₁ <0,05	89,5±9,28 p ₁ , p ₂ <0,001	77,6±6,93 p- p ₂ <0,001
	TG, TT	108,4±6,16	160,4±10,2 p<0,001	137,1±7,67 p<0,001 p ₁ <0,01	85,7±8,53 p<0,01 p ₁ , p ₂ <0,001	80,5±6,17 p- p ₂ <0,001

Примітка. Аналогічна таблиці 4

ців спостереження теж сильніше в пацієнтів із DD-генотипом, ніж із I-алелем гена ACE на 18,5 %, 22,8 % (p<0,05), 15,9 %, 20,5 % (p<0,05) і 16,3 %, 20,4 % (p<0,05) відповідно. Вміст ФБГ на тлі ТЛТ був нижчим у носіїв GG-генотипу гена eNOS на 16,3 % (p<0,05), що відтворювало аналогічну тенденцію за рівнем ФБГ до лікування (табл. 6).

Таким чином, антикоагулянтна та антиагрегантна терапія була більш ефективною у хворих на ІМ за впливом на 1-шу і 2-гу фази тромбоцитарно-судинного гемостазу в носіїв D-алеля гена ACE (особливо ID-генотипу за зменшенням утво-

рення тромбіну), ніж у таких із II-генотипом, і не залежала від алельного стану гена eNOS. Активність фібриногенезу першочергово до лікування була нижчою у власників DD-генотипу гена ACE та GG-генотипу гена eNOS. На тлі лікування дана тенденція зберігалася для осіб із DD-генотипом упродовж усього періоду, а також для пацієнтів із GG-генотипом після ТЛТ.

Динаміка ПІ, АЧР та ФБГ упродовж лікування незалежно від гаплотипів відзеркалювала загальну тенденцію для даних показників. І якщо до терапії у групі ризику посиленого тромбіноут-

Таблиця 6

Плазмовий вміст фібриногену (г/л) у хворих на інфаркт міокарда на 28-му добу лікування та через 6 і 12 місяців спостереження залежно від генотипів генів ACE (I/D) та eNOS (894G>T)

Генотипи аналізованих генів		До лікування	27-28-ма доба лікування		6 місяців спостереження, n=90	12 місяців спостереження, n=72
			після ТЛТ, n=50	без ТЛТ, n=52		
ACE	II	3,86±0,64	3,16±0,21	3,40±0,31	3,45±0,29	3,50±0,35
	I/D	4,22±0,22	2,98±0,42 p<0,01	3,59±0,17 p<0,01	3,65±0,18 p<0,05	3,68±0,23 p<0,05
	DD	3,26±0,25 ^{I/D}	2,44±0,23 ^{II} p<0,01	2,77±0,19 ^{II, I/D} p<0,05	2,90±0,20 ^{II, I/D} p ₁ <0,05	2,93±0,21 ^{II, I/D} p ₁ <0,05
eNOS	GG	3,81±0,26	3,0±0,23 p<0,05	3,24±0,24 p<0,05	3,36±0,21	3,43±0,25
	TG, TT	3,14±0,25 ^{GG}	2,51±0,19 ^{GG} p<0,05	3,0±0,18 p ₁ <0,05	3,17±0,20 p ₁ <0,05	3,28±0,23 p ₁ <0,05

Примітка. Аналогічна таблиці 4

ворення були хворі із II/TG і II/GG поєднаннями, то після лікування суттєвих відмінностей за III залежно від гаплотипу не встановили. Натомість, сильніший гіпокоагуляційний ефект за зовнішнім механізмом за впливом на утворення протромбіназного комплексу встановили у хворих із DD/TG-гаплотипом, котрим не проводили ТЛТ, ніж у аналогічних пацієнтів із II/GG комбінацією на 9,62 % (p<0,05). Також до лікування в стаціонарі в групі ризику підсиленого фібриногенезу були хворі на ІМ із II/GG гаплотипом, аналогічна тенденція зберігалась і після ТЛТ на 28-й день терапії, де показник ФБГ перевищував такий у хворих із DD/TG-гаплотипом на 24,7 % (p<0,05). Гомозиготна наявність І-алеля гена ACE та G-алеля гена eNOS у гаплотипі (II/TG, II/GG комбінації) підвищує ймовірність появи тромбогенних ускладнень у хворих на Q-ІМ у 2,96 раза (OR=5,15, p<0,05), дещо менше - фібриногенних наслідків у хворих на ІМ незалежно від його виду із II/GG- і DD/GG-гаплотипами у 2,32 раза (OR=4,19, p<0,05).

Після стаціонарного та упродовж амбулаторного етапів лікування вдалося досягнути нормалізації III у всіх пацієнтів (до терапії III знаходився на нижній межі нормальних значень у 32 (31,4 %) осіб). Показник АЧР ініціально був медикаментозно підвищений (на етапі швидкої допомоги) до лікування в ОККД та залишався таким упродовж усього терміну спостереження, перевищуючи нормальні значення в 1,5-2,3 раза; тільки в 11 осіб через 12 місяців спостереження АЧР опустився до верхньої межі норми. Рівень ФБГ та Ht коливались у межах нормальних значень у всіх обстежених після лікування.

Висновки

1. Зміни прокоагуляційного потенціалу у хворих на гострий інфаркт міокарда супроводжуються скороченням періодів тромбіногенезу у 1,26-1,42 раза (незалежно від виду гострого інфаркту міокарда, локалізації та черговості виникнення), фібриногенезу в 1,23-1,29 раза (особливо в пацієнтів із не Q-ІМ та за його повторного ви-

никнення), зростанням згортальної здатності крові на 2-й і 3-й фазах гемокоагуляції та медикаментозно провокованою гіпокоагуляцією (сублінгвальним прийомом комбінації двох антиагрегантів на етапі доставки хворого до стаціонару, відповідно до діючих вітчизняних протоколів) із пролонгацією утворення протромбіназного комплексу на рівні першої фази тромбоцитарно-судинного гемостазу в 1,46-1,80 раза.

2. Зміни показників первинного гемостазу у хворих на гострий інфаркт міокарда асоціюють зі скороченням періоду генерації активного тромбіну за зовнішнім механізмом у носіїв II-генотипу гена ACE на 8,01 % при одночасній активації процесів тканинного фібриногенезу та згортання крові у носіїв D-алеля (особливо ID-генотипу) гена ACE на 15,5-22,7 % і в осіб із GG-генотипом гена eNOS – на 27,0 %.

3. Антикоагулянтна та антиагрегантна терапія більш ефективна у хворих на гострий інфаркт міокарда за впливом на 1-шу і 2-гу фази тромбоцитарно-судинного гемостазу в носіїв D-алеля гена ACE (особливо ID-генотипу за сповільненням утворення тромбіну), ніж у таких із II-генотипом: на 10,4-17,8 % на тлі тромболітичної терапії та на 9,24-17,4 % без тромболітичної терапії. Ефективність пропонованої терапії за впливом на перших двох фазах гемостазу не залежить від алельного стану гена eNOS. Активність фібриногенезу під впливом лікування була меншою у хворих із DD-генотипом гена ACE упродовж усього періоду спостереження на 15,9-22,8 %, у пацієнтів із GG-генотипом гена eNOS після тромболітичної терапії – на 16,3 % та у носіїв DD/TG-гаплотипу теж після тромболітичної терапії – на 24,7 %; в останніх базова терапія (без тромболітичної терапії) зменшила часові параметри утворення протромбіназного комплексу за зовнішнім механізмом на 9,62 %.

Перспективи подальших досліджень. Подальші наукові пошуки спрямовані на аналіз вмісту ліпідних фракцій у хворих на гострий інфаркт міокарда залежно від алельного стану генів ACE (I/D) та eNOS (T894G).

Література

- Амосова Е.Н. Лечение инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST. Основные положения рекомендаций Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации кардиологов – 2004 (Часть I) / Е.Н. Амосова, Л.А. Ткаченко // Серце і судини. – 2005. – № 2. – С. 19-26.
- Наказ МОЗ України, версія №8 від 08.05.13 "Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога)" / МОЗ. – К.: МОЗ, 2013. – Режим доступу: http://pci-ua.org/files/protokol_ami_ukrainian/Protokol_Sokolov.pdf
- Особенности коронарного резерву у хворих на ішемічну хворобу серця за статевим та віковим розподілом / В.К. Ташук, Т.О. Ілашук, С.І. Гречко [та ін.] // Лікар. справа. – 2010. – № 7/8. – С. 33-38.
- Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острыми коронарными синдромами: распространенность, значение для прогноза и выбора тактики лечения / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, О.И. Иркин [и др.] // Укр. кардіол. ж. – 2009. – Додаток 1. – С. 15-23.
- Проект рекомендацій Асоціації кардіологів України щодо ведення хворих із гострими коронарними синдромами: гострі коронарні синдроми без стійкої елевачії сегмента ST з робочої групи з невідкладної кардіології Асоціації кардіологів України / О.М. Пархоменко, К.М. Амосова, Г.В. Дзяк [та ін.] // WebCardioOrg. – 2013. – Режим доступу до журн.: <http://www.webcardio.org/Data/Sites/1/lecture/rekomendacii-1.pdf>
- Статеві та вікові особливості гомеостазіологічної ланки гострих форм ішемічної хвороби серця / В.К. Ташук, Т.О. Ілашук, М.В. Шиллов [та ін.] // Гал. лікар. вісник. – 2010. – Т. 17, № 3. – С. 107-109.
- Coronary endothelial dysfunction in patients with early coronary artery disease is associated with the increase in intravascular lipid core plaque / Byoung-Joo Choi, Abhiram Prasad, Rajiv Gulati [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34 (27). – P. 2047-2054.
- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / ESC Task Force Members // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33 (15). – Режим доступу: www.escardio.org/guidelines.
- Ganz Peter. Endothelial dysfunction in coronary heart disease is more than a systemic process / Peter Ganz, Y. Priscilla Hsue // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34 (27). – P. 2025-2027.
- High loading dose of clopidogrel is unable to satisfactorily inhibit platelet reactivity in patients with glycoprotein IIIa gene polymorphism: a genetic substudy of PRA-GUE-8 trial / Motovska Zuzana, Widimsky Petr, Kvasnicka Jan [et al.] // Blood coagulation & fibrinolysis A. – 2009. – Vol. 20, № 4. – P. 257-262.
- Lane A.D. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease / A.D. Lane, J.P. Grant // Blood. – 2000. – Vol. 95 (5). – P. 1517-1532.
- Michael W. King. Introduction to Blood Coagulation [Електронний ресурс] / W. Michael King // Med. Biochemistry Page. – 2013. – Режим доступу до журн.: <http://themedicalbiochemistrypage.org/blood-coagulation.php>
- Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Promoter Polymorphism and Coagulation Factor VII Arg353Gln Polymorphism in Korean Patients with Coronary Artery Disease / Song Jung-Han, Yoon Yeo-Min, Jung, Hyun-Jin [et al.] // J. Korean Med. Science. – 2000. – Vol. 15, Issue 2. – P. 146.
- Polymorphism of clotting factors in Hungarian patients with Raynaud's phenomenon / Shemirani Amir-Houshang, Szomjak Edit, Balogh Emese [et al.] // Blood coagulation & fibrinolysis A. – 2011. – Vol. 22, № 1. – P. 56-59.
- Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls / Z. Ye, E.H. Liu, J.P. Higgins [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 367 (9511) – P. 651-658.
- Value of Angiotensin-Converting Enzyme and Monoxide Nitrogen in Pathogenesis of Myocardium Remodeling Depending on Genes' Polymorphism of the ACE (I/D) and eNOS (894T>G) in Patients with Arterial Hypertension / L.P. Sydorochuk, I.Y. Gaborec, A.R. Sydorochuk [et al.] // Intern. J. of Collabor. Research on Int. Med. & Public Health. – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 168-178.

ТРОМБОЦИТАРНО-СОСУДИСТЫЙ ГЕМОСТАЗ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ACE (I/D) И ENOS (894G>T). ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ

Ю.В. Урсуляк, Л.П. Сидорчук

Резюме. Проанализированы изменения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза под влиянием базового лечения 102 больных острым инфарктом миокарда в зависимости от аллельных вариантов генов ангиотензин-превращающего фермента (ACE, I/D) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS, 894G>T). Установленная зависимость эффективности терапии по влиянию на ключевые звенья гемостаза от генотипов и гаплотипов анализируемых генов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, гены ACE (I/D), eNOS (T894G), гемостаз, лечение.

PLATELET-VESSEL HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION DEPENDING ON ALLELIC VARIANTS OF GENES ACE (I/D) AND ENOS (894G>T). TREATMENT EFFECT

J.V. Ursuliak, L.P. Sydorochuk

Abstract. Changes in the platelet-vascular hemostasis influenced by basic treatment of 102 patients with acute myocardial infarction (AMI) depending on allelic variants of genes angiotensin-converting enzyme (ACE, I/D) and endothelial NO-synthase (eNOS, 894G> T) have been analyzed. The dependence of the treatment efficacy on genotypes and haplotypes of the analyzed genes in relation to hemostasis key-chains has been established.

Key words: myocardial infarction, genes ACE (I/D), eNOS (T894G), hemostasis, treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – д. мед. н. Т.О. Ілашук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 1 (69). – P. 120-125

Надійшла до редакції 13.11.2013 року