

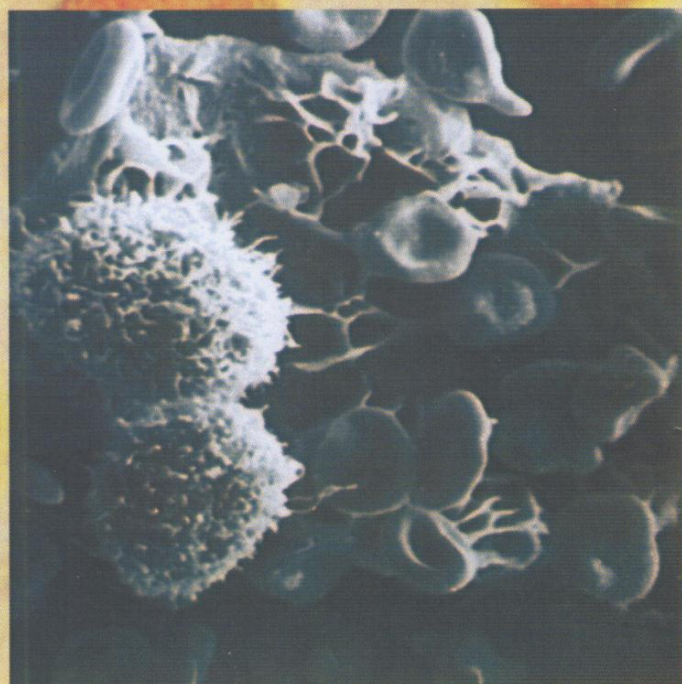
Міністерство охорони здоров'я України
Луганський державний медичний університет

ЗАГАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ ТА ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ

НАУКОВО-ТЕОРЕТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ

Том 5, № 1, 2010

м. Луганськ



Латіф Мустафа Мохаммад. Клінічні симптоми хронічного некалькульозного холециститу у хворих зі сполученою ішемічною хворобою серця в залежності від типу dyskinesії жовчного міхура	162	Latif Mustafa Mohammad. Clinical symptoms of chronic noncalculous cholecystitis at patients with ischemic heart diseases depending on the type of dyskinesia of gall-bladder
Лемешко В.А. Кислотна резистентність еритроцитів при гострій вузловатій еритемі	165	Lemeshko V.A. Acid resistance of erythrocytes in acute erythema nodosum
Ліньов К.О. Порівняльний аналіз ускладнень після традиційного і малоінвазивного лікування абсцесів печінки	168	Linyov K.A. Comparative analysis of complications after traditional and miniinvasive treatment of liver abscesses
Момотов О.Г., Можасєв Є.О., Модна Ю.М. Виявлення кореляцій морфологічних характеристик бронхоальвеолярних змивів та ротової рідини у дітей з гострими деструктивними пневмоніями	171	Momotov A.G., Mozhaev E.A., Modnaya Yu.N. Correlation of morphological characteristics bronchoalveolar lavages and oral liquid in children with acute destructive pneumonia
Новоскольцева І.Г. Патоморфологічні зміни слизової оболонки шлунка й дванадцятипалої кишки у хворих із хронічною нирковою недостатністю	175	Novoskoltseva I.G. Patomorphological changes of a mucous membrane of a stomach and duodenal gut at patients with chronic nephritic insufficiency
Овчаренко М.О., Сосін І.К., Казакова С.Є., Пінський Л.Л., Овчаренко Т.М. Вплив активності коморбідного хронічного гепатиту С на непараметричні кореляційні зв'язки між концентрацією прозапальних цитокінів та показниками хемілюмінесценції сироватки крові у хворих на опіоїдну залежність	178	Ovcharenko M.O., Sosin I.K., Kazakova S.E., Pinsky L.L., Ovcharenko T.M. Influence of activity of associated chronic hepatitis C on non-parametric correlational connections between the concentration of proinflammatory cytokines and indexes of chemiluminescence of serum of blood in patients with opioid dependence
Победьонна Г.П. Стан ендобронхіальних факторів неспецифічної резистентності у хворих на бронхіальну астму	185	Pobedyonnaja G.P. Status of non-specific endobronchial resistance at bronchial asthma patients
Сидорчук А.С., Сидорчук Л.І. Можливості корекції мікробіоценозу слизових оболонок носо- та ротоглотки у хворих на сезонний грип	188	Sydorchuk A.S., Sydorchuk L.I. Possibility of correction of mucous membranes microbiocenosis of nasopharynx and fauces in patients with seasonal flu
Сидорчук Л.П., Урсуляк Ю.В., Сидорчук А.Р., Хомко Б.О. Ефективність фармакогенетично детермінованого лікування за впливом на наближені та віддалені прогнози серцево-судинних подій та ускладнень	193	Sydorchuk L.P., Ursuliak J.V., Sydorchuk A.R., Khomko B.O. Efficacy of pharmacogenetically determined treatment after influence on primary and secondary cardiovascular prognosis
Шаповалова І.О. Цитокіновий профіль крові хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням	202	Shapovalova I.A. Cytokine blood profile at the patients with chronic toxic hepatitis, combined with chronic uncalculous cholecystitis and obesity
ДОСЛІДЖЕННЯ ДІТЕЙ, ПІДЛІТКІВ ТА СПОРТСМЕНІВ		EXAMINATION OF CHILDREN, TEENAGERS AND SPORTSMEN
Бондаренко О.В., Яковлєва К.В. Вплив фізичних навантажень на функціональну активність моноцитів і нейтрофілів периферійної крові спортсменів-плавців	208	Bondarenko O.V., Yakovleva E.V. Influence of physical loadings on the functional and secretory activity of monocytes and neutrophils of peripheral blood in sportsmen-swimmers
Іванюра І. О., Глазков Е. О. Вплив кверцетину на показники системи антиоксидантно-	217	Ivanyra I.A., Glazkov E.A. Influence of quercetin on indexes of antioxidant system

Сидорчук А.С., Сидорчук Л.И. Возможности коррекции микробиоценоза слизистых оболочек носоглотки и ротоглотки у больных сезонным гриппом // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 188-193.

У молодых людей, инфицированных вирусами сезонного гриппа А и В со слизистой оболочки носоглотки микробиологическими методами выделяются определенные патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. Колонизируя данную бионишу в высоком популяционном уровне возбудители приводят к вторичным бактериально-грибковым осложнениям. Доказано антагонистическую активность биоспорина относительно указанных бактерий как *in vitro*, так и *in vivo* при аппликативном применении его капель в течение недели у больных гриппом.

Ключевые слова: грипп, микрофлора носоглотки, микрофлора ротоглотки, биоспорин.

Sydorchuk A.S., Sydorchuk L.I. Possibility of correction of mucous membranes microbiocenosis of nasopharynx and fauces in patients with seasonal flu // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 188-193.

In young people infected by seasonal influenza virus of types A and B from mucous membranes it has been isolated certain pathogenic and opportunistic pathogenic microorganisms in nasopharynx and fauces by microbiological methods. Colonising this bioniche in high population level agents lead to secondary bacterial and fungal complications. Biosporin proved its antagonistic activity against these bacteria as *in vitro*, both *in vivo* by applicative using it during the week of drops in patients with influenza.

Keywords. influenza, nasopharyngeal microflora, faucial microflora, Biosporin.

УДК 616.12 – 008.331.1 – 092

© Сидорчук Л.П., Урсуляк Ю.В., Сидорчук А.Р., Хомко Б.О., 2010.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧНО ДЕТЕРМІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ЗА ВПЛИВОМ НА НАБЛИЖЕНІ ТА ВІДДАЛЕНІ ПРОГНОЗИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ ТА УСКЛАДНЕНЬ

Сидорчук Л.П., Урсуляк Ю.В., Сидорчук А.Р., Хомко Б.О.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці.

Ключові слова: фармакогенетика, серцево-судинні прогнози, артеріальна гіпертензія.

Вступ. Європейське товариство кардіологів, Європейське товариство гіпертензії (ESC, ESH) і ВООЗ у 2003 році запропонували стратегію ведення хворих на серцево-судинні захворювання (ССЗ) у т.ч. і артеріальну гіпертензію (АГ), засновану на оцінці чинників ризику [1, 8, 9]. Вона базується на 12 європейських когортних дослідженнях і дозволяє оцінити 10-річний ризик смерті від ССЗ. "Стратегія сумарного ризику" враховує, на основі 9 чинників (первинний прогноз на найближчі 10 років) та 13 чинників (вторинний прогноз на найближчих 4 роки), ризик виникнення серцево-судинних ускладнень та смерті у кожного окремого індивідуума [7, 10, 14]. За даними Фремінгемського дослідження, в осіб віком 55 років і більше з нормальним артеріальним тиском (АТ) ризик розвитку АГ вже сягає 90 % [5]. За даними Об'єднаного Національного комітету

США з попередження, виявлення, оцінки та лікування високого АТ (The JNC7 Report, 2003) в осіб віком від 40 до 70 років приріст систолічного АТ (САТ) на кожні 20 мм рт. ст. чи діастолічного АТ (ДАТ) на 10 мм рт. ст. подвоює ризик розвитку серцево-судинних ускладнень і подій (ССУ, ССП) у всіх діапазонах рівнів АТ від 115/75 до 185/115 мм рт. ст. Привертає також увагу високий рівень розповсюдженості АГ серед чоловіків, котрий сягає в віковій групі 20-39 років 36 % (проти 13 % у жінок). Дослідження К.М. Anderson et al. (США) [6] свідчать, що у 59-річних чоловіків із порівнюваним АТ близько 140/85 мм рт. ст., які не палять, ризик появи ССУ у 10-річний термін становить 2,8 %, а у тих, котрі палять – 5 %, у тих, у яких додатково АТ зростає до 180/100 мм рт. ст. – 13,8 %, із додатковою гіперліпідемією – 14,1 %, а

приєднання діабету призводить до зростання ризику фатальних ССУ до 21,7 %.

Оцінка ризиків ССУ та ССП в Україні сьогодні, на жаль, ще не стала рутинною практикою, хоча є вкрай необхідною для вибору оптимальної стратегії лікування. Зовсім не вивченим в українській популяції є асоціації поліморфізму генів-кандидатів АГ із фатальними та нефатальними прогнозами, а також вплив фармакогенетично детермінованого лікування на динаміку цих змін.

Мета дослідження. Проаналізувати ризики фатальних та нефатальних ССУ і ССП на найближчі 10 і 4 роки у відповідності до шкали SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) та Framingham у хворих на есенційну АГ (ЕАГ) залежно від ураження органів-мішеней і поліморфізму генів ангіотензин-перетворюючого ферменту (ACE, I/D), ангіотензину II рецептора першого типу (AGTR1, A1166C), ендотеліальної NO-синтази (eNOS, T894G), рецептора- γ 2 активатора проліфератора пероксисом (PPAR- γ 2, Pro12Ala) і β_1 -адренорецептора (ADR β 1, Arg389Gly); оцінити ефективність комбінованого фармакогенетично детермінованого лікування впродовж 9-12 місяців та ризик небезпеки досягнення кінцевих точок.

Матеріал і методи. У проспективному дослідженні прийняло участь 370 хворих на ЕАГ I-III стадій тяжкості (BOOЗ, 1999), у котрих через 7 днів після відміни антигіпертензивних препаратів середнє значення офісного АТ, виміряного відповідно до вимог ESH і ESC (2007), перевищувало 140/90 мм рт.ст [12]. Етап скринінгу для виконання аналізу генотипування пройшли 249 пацієнтів. Серед хворих було 48,4 % жінок і 51,6 % чоловіків, їх середній вік – 50,5 \pm 10,4 року. Хворих на ЕАГ I ст. було 66 осіб (26,5 %), на ЕАГ II ст. – 114 хворих (45,8 %), на ЕАГ III ст. – 69 пацієнтів (27,7 %). За рівнем АТ з ЕАГ I ступеня було 66 хворих (26,5 %), з ЕАГ II ступеня – 105 пацієнтів (42,2 %), з ЕАГ III ступеня – 78 (31,3 %) осіб. Контрольну групу

склали 50 практично здорових осіб, зіставних за віком та статтю ($p > 0,05$). Хворі проходили комплекс обстежень: ЕКГ в 12-и відведеннях, Ехо-КГ, 24-годинне моніторування АТ (ДМАТ), доплерографію сонних артерій, ендотеліязалежну вазодилатацію плечової артерії, загальноклінічні та біохімічні аналізи, імуноферментні та генетичні дослідження, консультації офтальмолога і невропатолога.

Прогнози фатальних та нефатальних ССУ і ССП на найближчі десять і чотири роки склали у відповідності до шкали SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) та Фремінгемських критеріїв за спеціальною комп'ютерною програмою, схваленою ESC, ESH "Assessment of cardiovascular risk in primary prevention and secondary prevention" (OSC Healthcare Srl[®], 2005[™]) [11, 13, 15]. 10-річний Фремінгемський прогноз нефатальних ССУ оцінювали за шкалами: "низький" – 0-5 %; "середній" – 5-10 %; "помірний" – 10-20 %; "високий" – 20-40 %; "дуже високий" > 40 %. Ризик появи фатальних ССУ впродовж 10 років за шкалою SCORE оцінювали як "дуже низький" – до 1 %; "низький" – 1-2 %; "середній" – 2-3 %; "помірний" – 3-4 %; "високий" – 5-9 %; "дуже високий" – 10-14 %; "вкрай високий", фатальний ≥ 15 %. Ризик появи нових ССП на найближчі 4 роки за шкалою Framingham (для вторинної профілактики) оцінювали як "дуже низький" – 3,1-5 %; "низький" – 5,1-7,5 %; "середній" – 7,6-10 %; "помірний" – 10,1-15 %; "високий" – 15,1-20 %; "дуже високий" – 20,1-30 %; "вкрай високий" ≥ 30 %.

Фатальний (SCORE) і нефатальний (Framingham) прогнози на найближчі десять років виконали для 370 хворих на ЕАГ, котрі прийняли участь у дослідженні (до лікування) та для 201 пацієнта після лікування. У програму вносили дані кожного пацієнта: вік, стать, ризик території проживання, САТ, вміст триацилгліцеролів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), паління, наявність цукрового діабету (ЦД) і гіпертрофії лівого шлуноч-

ка (ГЛШ). Прогноз появи нових ССП на найближчих чотири роки оцінювали за віком, статтю, наявністю ЦД, АГ, паління, курльгавості, дисфункції ЛШ, електричної нестабільності ЛШ, міокардіальної ішемії, загального вмісту лейкоцитів, кількості фібриногену, ХС ЛПВЩ, частоти серцевих скорочень (ЧСС).

Нестандартизований та стандартизований коефіцієнт ризику (*hazard ratio* – HR) розраховували за досягненням кінцевих точок (КТ), які реєстрували поквартально за період лікування впродовж 9-12 місяців. Серед них первинними КТ були нефатальні ССП та ІМ, вторинними КТ – серцево-судинна смерть, інші причини смерті, фатальні чи нефатальні напади, серцева недостатність, третинними КТ – розвиток нестабільної стенокардії та ІМ, стабільної стенокардії, ЦД 2-го типу, ниркової недостатності та нові випадки появи ГЛШ.

Алелі поліморфних ділянок генів вивчали шляхом виділення геномної ДНК із лейкоцитів периферійної крові із наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ампліфікаторі "Amplify" (Москва). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гель-електрофорезу, забарвлювали бромистим етидієм, візуалізували за допомогою транслюмінатора у присутності маркера молекулярних мас (100-1000 bp) [3].

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS[®] Excel[®] 2003[™], Primer of Biostatistics[®] 6.05 та Statistica[®] 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність отриманих даних на етапі лікування вираховували методом парного тесту зі застосуванням t-критерію *Student* (розподіл за тестом Колмогорова - Смирнова був близьким до нормального) та дисперсійного аналізу повторних вимірювань; кореляційні зв'язки – за коефіцієнтами *Pearson* та рангової кореляції *Spearman*; аналіз якісних ознак – за критерієм χ^2 (при частотах менше 5 – точний тест Фішера), на етапі лікування –

за критерієм Мак-Німара. HR оцінювали за допомогою Advanced Linear Survival Analysis (SPSS Inc. 7.0, USA). Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Після проведення пробного емпіричного антигіпертензивного лікування препаратами першої лінії впродовж 2-3 тижнів, провели поглиблений аналіз результатів терапії залежно генотипу аналізованих генів [4] і за досягненням адекватного "рівня відповіді" АТ ("responder rate"), відповідно до Європейських рекомендацій (2007) [12], чи "цільового рівня" АТ <140/90 мм рт. ст. [2, 12] виконали фармакогенетично детерміновану корекцію лікування залежно від I/D поліморфізму гена ACE шляхом призначення фіксованих низькодозових комбінацій аналізованих препаратів, рекомендованих ESC, ESH (2007) [12]. Першу групу склали пацієнти із ЕАГ носії ІІ - (n=42) та I/D-генотипу (n=18), яким призначали комбінацію гідрохлортиазиду (ГДХТ) і блокатора ангіотензину ІІ (БРА ІІ – Телмісартан); другу групу – хворі з I/D-генотипом (n=34), які отримували ГДХТ і бета І-адреноблокатор (β 1-АБ – метопролол, небіволол, бісопролол чи атенолол) (сюди не входили пацієнти із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2) і метаболічним синдромом (МС); третю групу – хворі з I/D-генотипом (n=50), котрим призначали ГДХТ та інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ – раміприл, еналаприл чи периндоприл); четверту групу – носії DD-генотипу (n=15), які отримували блокатор кальцієвих каналів (БКК – нормодипін, амлодипін-S чи амлодипін) і БРА ІІ; п'яту групу – носії DD-генотипу (n=15), котрим призначали БКК і β 1-АБ; шосту групу – носії DD-генотипу (n=27), які отримували БКК і ІАПФ. Пацієнтам рекомендували прийом препаратів один, чи два рази на добу у індивідуально підібраних дозах. Корекцію доз і кратності прийому, за необхідності, проводили через тиждень застосування комбінацій препаратів. Додатково до базової антигіпертензивної

	TG, n=134 (53,8)	2	10,48±2,46 p<0,001	30,0±2,81 p<0,001	14,06±2,34 p<0,001
	TT, n=21 (8,4)	3	14,79±6,15 p<0,001	32,76±6,54 p<0,001	12,47±4,33 p<0,001
	12Ala, n=15 (6,0)	1	3,89±1,27	23,51±6,12 p<0,001	7,61±3,42 p<0,01
PPAR-γ2	Pro12Ala n=72 (28,9)	2	8,03±2,82 p<0,001	26,88±6,47 p<0,001	10,14±3,60 p<0,001
	Pro12, n=162 (65,1)	3	11,03±2,45 p<0,001 p ₁ <0,01	32,34±7,51 p<0,001	14,17±2,37 p<0,001 p ₁ <0,05
ADRβ1	389Gly, n=25 (10,0)	1	4,10±1,63	19,85±5,53 p<0,01	9,30±3,10 p<0,01
	Arg389Gly, n=102 (41,0)	2	6,73±2,20 p<0,01	32,02±6,45 p<0,001 p ₁ =0,05	12,14±2,63 p<0,008
	Arg389, n=122 (49,0)	3	12,44±3,43 p<0,001 p ₁ <0,01	33,91±8,0 p<0,001 p ₁ <0,05	16,19±3,07 p<0,001 p ₁ <0,05

Примітки: 1) SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation. 2) p – вірогідність різниць показників відносно контролю; p₁ – вірогідність різниць показників за окремим геном відносно гомозигот (II, AA, GG, 12Ala, 389Gly); p₂ – вірогідність різниць показників за окремим геном відносно гетерозигот (I/D, AC, GT, Pro12Ala, Arg389Gly). 3) n (%) – кількість (відсоток) спостережень.

Залежно від генотипу аналізованих генів (таблиця 2), після лікування показники шкал SCORE і Framingham 10 у носіїв ProPro-генотипу гена PPAR-γ2 продовжували вірогідно перевищувати такі у носіїв AlaAla-генотипу у 3,6 і 1,3 разу (p<0,03) відповідно. У хворих на ЕАГ із ArgArg-генотипом гена ADRβ1 показники шкал SCORE і Framingham 4 були все ще більшими за такі у носіїв GlyGly-генотипу у 3 і 2,4 разу (p<0,05) відповідно. Ефективність комбінованої фармакогенетично детермінованої терапії хворих на ЕАГ залежно від ураження органів-мішеней та виду комбінованого лікування за впливом на фатальні і

нефатальні прогнози наведені у табл. 3. Досягнуто "цільового" прогнозу за шкалою SCORE <5,0 % у 79,1 % (159) осіб проти 36,3 % (73) до терапії, p<0,001, вірогідно у хворих на ЕАГ I ст. (p=0,018), II і III стадій (p<0,001). "Цільові" показники за шкалами нефатальних прогнозів Framingham на найближчі 4 і 10 років <15,0 % і <20,0 % відповідно було досягнуто у 89,5 % (180) осіб проти 59,2 % (119) до лікування, p<0,001, та у 58,2 % (117) осіб проти 26,9 % (54) до лікування, p<0,001 відповідно, вірогідно у хворих на ЕАГ II ст. (p<0,001) та ЕАГ III ст. (p≤0,004-0,001), а за прогнозом Framingham 10 ще й у хворих на ЕАГ I ст. (p<0,001).

Таблиця 2. Вплив комбінованої фармакогенетично детермінованої терапії терміном 9-12 місяців хворих на ЕАГ на прогноз серцево-судинних фатальних (SCORE) та нефатальних (Framingham) подій залежно від поліморфізму генів ACE (I/D), AGTR1 (A1166C), eNOS (T894G), PPAR-γ2 (Pro12Ala) та ADRβ1 (Arg389Gly), M±m

Ге-ни	Генотипи, n=201 (%)	№	Віддалений прогноз на 10 років, %		Прогноз на найближчі 4 роки (Framingham 4), %
			SCORE	Framingham 10	
Практично здорові, n=20			1,30±1,05	5,61±1,97	2,16±0,57
ACE	II, n=42 (20,9)	1	1,85±1,02 p ₃ <0,05	18,44±5,75 p<0,01 p ₃ <0,05	5,17±1,67 p<0,05 p ₃ <0,05

терапії 22-м хворим на ЕАГ II зі загальним холестеролом (ЗХС) $>5,0$ ммоль/л, холестеролом ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) $>3,0$ ммоль/л призначали інгібітор Ко-А редуکتаси аторвастатин у дозі 10 мг/добу ("Lek", Словенія та "Zentiva", Чехія). Загальний курс терапії склав 9-12 місяців, період спостереження – 24-30 місяців. Упродовж періоду лікування здійснювали контроль офісного АТ і ЧСС, скарг, ефективності терапії, випадки побічних реакцій препаратів. На початку і наприкінці лікування проводили ДМАТ та комплекс інструментально-лабораторних обстежень. Закінчив лікування 201 пацієнт.

Оцінку ефективності фармакогенетично детермінованої терапії проводили у відповідності до вітчизняних та Європейських критеріїв товариств кардіології та гіпертензії (2007) [2, 12]. Терапію вважали ефективною при досягненні до кінця спостереження "цільового" офісного АТ $<140/90$ мм рт. ст., чи "адекватного рівня" зниження офісного САТ і/чи ДАТ ≥ 20 і/чи ≥ 10 мм рт. ст. відповідно; "цільових" показників

прогнозу за шкалою SCORE $<5,0$ % [12] та за шкалами нефатальних прогнозів *Framingham* на найближчі 4 і 10 років $<15,0$ % і $<20,0$ % відповідно [7, 11, 13, 15].

Зміни показників прогнозу у хворих на ЕАГ, залежно від поліморфізму 5-ти генів, до лікування наведено у таблиці 1. Ризики фатальних ССУ впродовж 10-и років та нефатальних ССП у найближчі 4 роки були вірогідно вищими: у носіїв DD-генотипу гена ACE, ніж у гомозиготних носіїв I-алеля у 2,5 ($p<0,05$) і 1,8 ($p=0,01$) рази відповідно, у пацієнтів із ProPro-генотипом гена PPAR- $\gamma 2$, ніж у носіїв AlaAla-генотипу у 3,3 ($p<0,01$) і 1,9 ($p<0,05$) рази відповідно, у хворих на ЕАГ із ArgArg-генотипом гена ADRB1, ніж у носіїв GlyGly-генотипу у 3 ($p<0,01$) і 1,7 ($p<0,05$) рази відповідно, у останніх ризик розвитку нефатальних ССУ впродовж 10-и років перевищував ще й такий у носіїв GlyGly-генотипу у 1,7 рази ($p<0,05$). Достовірної різниці між генотипами репліки аналізованих генів не виявили. Прогностична цінність позитивного результату фатального прогнозу SCORE ($\geq 5,0$ %) – 93,1 %, специфічність – 90,9 %.

Таблиця 1. Прогноз серцево-судинних фатальних (SCORE) та нефатальних (*Framingham*) подій у хворих на ЕАГ до лікування залежно від поліморфізму генів ACE (I/D), AGTR1 (A1166C), eNOS (T894G), PPAR- $\gamma 2$ (Pro12Ala) та ADRB1 (Arg389Gly), M \pm m

Гени	Генотипи, n=249 (%)	№	Віддалений прогноз на 10 років, %		Прогноз на найближчі 4 роки (<i>Framingham</i> 4), %
			SCORE	<i>Framingham</i> 10	
Практично здорові, n=20			1,30 \pm 1,05	5,61 \pm 1,97	2,16 \pm 0,57
ACE	II, n=50 (20,1)	1	4,12 \pm 1,57	25,98 \pm 6,79 $p<0,001$	9,81 \pm 3,16 $p<0,01$
	I/D, n=130 (52,2)	2	8,09 \pm 3,84 $p<0,01$	31,61 \pm 5,95 $p<0,001$	11,06 \pm 2,72 $p<0,001$
	DD, n=69 (27,7)	3	10,54 \pm 3,70 $p<0,01$ $p_1<0,05$	32,59 \pm 5,67 $p<0,001$	17,99 \pm 3,29 $p<0,001$ $p_1=0,01$
AGTR1	AA, n=123 (49,4)	1	8,04 \pm 3,88 $p<0,05$	27,90 \pm 5,19 $p<0,001$	14,36 \pm 5,08 $p<0,001$
	AC, n=96 (38,5)	2	9,21 \pm 2,57 $p<0,001$	29,88 \pm 3,02 $p<0,001$	15,41 \pm 2,47 $p<0,001$
	CC, n=30 (12,1)	3	7,97 \pm 2,99 $p<0,01$	32,55 \pm 7,24 $p<0,001$	10,61 \pm 2,47 $p<0,001$
eNOS	GG, n=94 (37,8)	1	7,11 \pm 3,25 $p<0,01$	31,46 \pm 8,21 $p<0,001$	9,26 \pm 3,83 $p<0,001$

	I/D, n=102 (50,7)	2	4,23±2,20 p ₃ <0,03	21,68±5,65 p<0,001 p ₃ <0,01	7,60±1,84 p<0,03 p ₃ <0,05
	DD, n=57 (28,4)	3	5,25±2,11 p ₃ <0,02	24,77±5,75 p<0,001 p ₃ <0,01	9,38±3,75 p<0,04 p ₃ =0,006
	AA, n=94 (46,8)	1	2,45±1,46 p ₃ <0,01	20,25±3,24 p<0,001 p ₃ <0,05	5,70±0,85 p, p ₃ <0,01
AGTRI	AC, n=79 (39,3)	2	6,43±3,96 p ₃ <0,05	22,07±5,96 p<0,001 p ₃ <0,05	9,43±4,64 p, p ₃ <0,05
	CC, n=28 (13,9)	3	5,01±2,92 p ₃ <0,05	26,0±9,26 p<0,001	9,15±6,79
	GG, n=74 (36,8)	1	2,70±0,45 p ₃ <0,01	21,35±3,93 p<0,001	5,30±0,83 p, p ₃ <0,05
eNOS	TG, n=110 (54,7)	2	5,68±2,07 p<0,05 p ₃ <0,02	23,80±5,16 p<0,001 p ₃ <0,05	8,68±4,41 p<0,05 p ₃ <0,04
	TT, n=17 (8,5)	3	8,60±5,93 p<0,05 p ₃ <0,03	26,0±5,06 p<0,001	11,57±4,0 p<0,03
	12Ala, n=15 (7,5)	1	2,05±0,78 p ₃ <0,05	19,75±3,0 p<0,001	4,55±1,32 p<0,05
PPAR-γ2	Pro12Ala, n=62 (30,8)	2	5,80±2,36 p, p ₃ <0,05	21,93±6,01 p<0,001	7,70±3,73 p<0,03
	Pro12, n=124 (61,7)	3	7,40±2,27 p, p ₁ <0,03 p ₃ <0,02	26,45±1,01 p<0,001 p ₁ <0,03 p ₃ <0,05	10,17±4,19 p<0,01 p ₃ <0,05
	389Gly, n=22 (10,9)	1	2,65±0,29 p ₃ <0,05	16,65±2,87 p<0,01 p ₃ <0,05	4,45±0,99 p<0,05 p ₃ <0,01
ADRB1	Arg389Gly, n=83 (41,3)	2	4,62±1,73 p, p ₃ <0,05	20,54±3,19 p<0,001 p ₃ <0,05	8,96±4,0 p<0,02 p ₃ <0,05
	Arg389, n=96 (47,8)	3	7,90±3,79 p, p ₁ <0,03 p ₃ <0,04	27,45±6,77 p<0,001 p ₃ <0,05	10,80±5,14 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₃ <0,05

Примітки: p – вірогідність різниць показників відносно контролю; p₁ – вірогідність різниць показників за окремим геном відносно гомозигот (II, AA, GG, 12Ala, 389Gly); p₂ – вірогідність різниць показників за окремим геном відносно гетерозигот (I/D, AC, GT, Pro12Ala, Arg389Gly); p₃ – вірогідність різниць показників за окремим генотипом відносно таких до лікування.

Комбіноване фармакогенетично детерміноване лікування хворих на ЕАГ, впродовж 9-12 місяців, призвело до вірогідного покращення прогнозів (таблиця 3): зменшився ризик фатальних прогнозів за шкалою SCORE у хворих на ЕАГ I ст. – у 2,2 разу (p=0,031), у пацієнтів із ЕАГ II і III стадій – у 2,3 і 1,6 разу відповідно (p<0,05), за шкалами нефатальних прогнозів Framingham 10 і 4 у хворих на ЕАГ I ст. – у 1,7 і 1,1 разу (p<0,05), у пацієнтів із ЕАГ II і III стадій – у 1,7 і 1,9 разу та 1,4 разу (p<0,05) відповідно, зі збереженням вірогідної міжгрупової різниці у хворих на ЕАГ III

ст. Незважаючи на достовірне покращення після лікування, у пацієнтів із ЕАГ III стадії ризик розвитку фатальних та нефатальних ССУ впродовж 10-и років все ще був на рівні "високий", а ризик розвитку нових ССП у найближчі 4 роки – на рівні "помірний-високий". Додаткове призначення до лікування аторвастатину та лінексу (n=22) призвело до вагомшого зниження показників прогнозів SCORE (p=0,006) і Framingham 10 і 4 (p<0,01), які, однак, не відрізнялися вірогідно від результатів базової терапії хворих на ЕАГ II ст.

Таблиця 3. Вплив комбінованої фармакогенетично детермінованої терапії хворих на ЕАГ терміном 9-12 місяців на прогноз серцево-судинних фатальних (*SCORE*) та нефатальних (*Framingham*) подій залежно від ураження органів-мішеней та виду лікування

Комбінації препаратів	Прогноз ¹	ЕАГ I, n=60 (%)		ЕАГ II, n=82 (%)		ЕАГ III, n=59 (%)	
		до	після	до	після	до	після
ГДХТ + БРА II n=60 (%)	SCORE<5%	27 (45,0)	29 (48,3)	8 (13,3)	21 (35,0)	1 (1,7)	4 (6,7)
	Fram10<20%	25 (41,7)	29 (48,3)	0	15 (25,0)	0	2 (3,3)
	Fram4<15%	29 (48,3)	29 (48,3)	14 (23,3)	21 (35,0)	2 (3,3)	8 (13,3)
ГДХТ + β_1 -АБ n=34 (%)	SCORE<5%	9 (26,5)	10 (29,4)	0	11 (32,3)	0	3 (8,8)
	Fram10<20%	7 (20,6)	10 (29,4)	0	9 (26,5)	0	1 (2,9)
	Fram4<15%	10 (29,4)	10 (29,4)	9 (26,5)	15 (44,1)	1 (2,9)	7 (20,6)
ГДХТ + ІАПФ n=50 (%)	SCORE<5%	9 (18,0)	10 (20,0)	6 (12,0)	21 (42,0)	0	8 (16,0)
	Fram10<20%	9 (18,0)	10 (20,0)	1 (2,0)	12 (24,0)	0	4 (8,0)
	Fram4<15%	10 (20,0)	10 (20,0)	15 (30,0)	23 (26,0)	4 (8,0)	13 (26,0)
БКК + БРА II n=15 (%)	SCORE<5%	3 (20,0)	4 (26,7)	0	4 (26,7)	0	3 (20,0)
	Fram10<20%	3 (20,0)	4 (26,7)	0	3 (20,0)	0	0
	Fram4<15%	4 (26,7)	4 (26,7)	3 (20,0)	5 (33,3)	0	3 (20,0)
БКК + β_1 -АБ n=15 (%)	SCORE<5%	3 (20,0)	3 (20,0)	1 (6,7)	5 (33,3)	0	3 (20,0)
	Fram10<20%	3 (20,0)	3 (20,0)	1 (6,7)	2 (13,3)	0	0
	Fram4<15%	3 (20,0)	3 (20,0)	4 (26,7)	5 (33,3)	1 (6,7)	3 (20,0)
БКК + ІАПФ n=27 (%)	SCORE<5%	3 (11,1)	4 (14,8)	3 (11,1)	10 (37,0)	0	6 (22,2)
	Fram10<20%	3 (11,1)	4 (14,8)	2 (7,4)	6 (22,2)	0	3 (11,1)
	Fram4<15%	4 (14,8)	4 (14,8)	5 (18,5)	11 (40,7)	1 (3,7)	6 (22,2)
Всього, n=201 (%)	SCORE<5%	54 (90,0)	60 (100,0)	18 (21,9)	72 (87,8)	1 (1,7)	27 (45,8)
	Fram10<20%	50 (83,3)	60 (100,0)	4 (4,9)	47 (57,3)	0	10 (16,9)
	Fram4<15%	60 (100,0)	60 (100,0)	50 (61,0)	80 (97,6)	9 (15,2)	40 (67,8)

Примітки: 1) SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation фатальний прогноз на 10 років <5,0% [12]; Fram10, Fram4 – нефатальний прогноз Framingham на 10 і 4 роки <20,0% і <15,0% відповідно [11, 15]. 2) n (%) – кількість (відсоток) спостережень. 3) До, після лікування. 4) ГДХТ – гідрохлоротіазид; БРА II – блокатор рецепторів 1-го типу ангіотензину II; β_1 -АБ – β_1 -адреноблокатори; ІАПФ – інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту; БКК – блокатори кальцієвих каналів.

Зросла кількість осіб із "цільовими" показниками прогнозів *SCORE* і *Framingham* 10 та 4 за геном ACE у носіїв II-генотипу на 28,6 % (p=0,008), 35,7 % і 16,7 % (p<0,001), у хворих із I/D-генотипом – на 44,1 % (p<0,001), 34,3 % (p<0,001) і 34,3 % (p=0,005), у носіїв DD-генотипу – на 50,9 % (p=0,026), 22,9 % і 33,3 % відповідно. Залежно від A1166C поліморфізму гена AGTR1 збільшилася кількість осіб із "цільовими" прогнозами *SCORE* і *Framingham* 10 та 4 серед носіїв

AA-генотипу на 44,7 % (p=0,002), 33,0 % (p=0,007) і 35,1 % (p=0,025), AC-генотипу – на 40,5 % (p=0,001), 31,7 % (p=0,008) і 26,6 %, CC-генотипу – на 42,9 %, 25,0 % і 25,0 % (p=0,03), відповідно. Залежно від T894G поліморфізму гена eNOS серед носіїв GG-генотипу виросла частка осіб із "цільовими" показниками прогнозів *SCORE* і *Framingham* 10 та 4 на 43,2 %, 29,8 % і 13,5 %, у хворих із TG-генотипом – на 41,8 %, 34,5 % і 41,9 % відповідно (p<0,001), із TT-генотипом – на 47,1 %

($p=0,013$), 17,6 % і 29,4 % ($p=0,004$) відповідно. Залежно від Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- $\gamma 2$ збільшилась кількість осіб із "цільовими" прогнозами SCORE і Framingham 10 та 4 серед носіїв ProAla-генотипу на 35,5 %, 37,1 % і 25,8 %, ProPro-генотипу – на 49,2 %, 32,3 % і 33,9 % відповідно ($p<0,001$), AlaAla-генотипу – на 20,0 % за прогнозами SCORE і Framingham 4 ($p<0,001$). Залежно від Arg389Gly поліморфізму гена ADR $\beta 1$ серед носіїв ArgArg-генотипу виросла частка осіб із "цільовими" показниками прогнозів SCORE і Framingham 10 та 4 на 42,7 % ($p<0,001$), 34,4 % ($p<0,001$) і 34,4 % ($p=0,009$), ArgGly-генотипу – на 47,0 % ($p=0,002$), 30,1 % і 31,4 %, GlyGly-поліморфізму – на 27,3 %, 22,7 % і 9,1 % відповідно ($p<0,001$).

Ризики небезпеки досягнення КТ впродовж лікування хворих на ЕАГ були невірогідними, як при поквартальному аналізі, так і при міжгруповому порівнянні. HR для первинних/вторинних/ третинних КТ становив 0,23 ($p>0,05$).

Висновки: 1) Групами ризику високого фатального прогнозу SCORE і нефатального прогнозу Framingham на найближчі 4 роки є носії DD-генотипу гена ACE, ProPro-генотипу гена PPAR- $\gamma 2$ і ArgArg-генотипу гена ADR $\beta 1$. Прогностична цінність позитивного результату SCORE $\geq 5,0$ становить 93,1 %. Наявність ArgArg-генотипу гена ADR $\beta 1$ асоціюється зі достовірно вищим показником нефа-

тального прогнозу Framingham на 10 років; 2) Фармакогенетично детерміноване лікування впродовж 9-12 місяців сприяло досягненню "цільового" фатального прогнозу SCORE $< 5,0$ % у 42,8 % осіб, нефатального прогнозу Framingham на 10 і 4 роки $< 20,0$ % і 15,0 % – у 31,3 % і 30,3 % осіб відповідно: після ГДХТ і БРА II – на 30,0 %, 35,0 % і 21,7 % відповідно, вірогідно у носіїв I-алеля гена ACE, A-алеля гена AGTR1, G-алеля гена eNOS, Pro-алеля гена PPAR- $\gamma 2$ і Arg-алеля гена ADR $\beta 1$; після ГДХТ і $\beta 1$ -АБ – на 44,1 %, 38,2 % і 35,3 % відповідно; після ГДХТ та ІАПФ – на 48,0 %, 32,0 % і 34,0 % відповідно; після БКК і БРА II – на 53,3 %, 26,7 % і 33,3 % відповідно; після БКК і $\beta 1$ -АБ – на 46,6 % і 20,0 % відповідно, вірогідно у носіїв DD-генотипу гена ACE, незалежно від генотипу генів AGTR1 і eNOS; після БКК та ІАПФ – на 51,9 %, 29,6 % і 40,8 % відповідно, вірогідно у носіїв DD-генотипу гена ACE, незалежно від генотипу гена AGTR1, у носіїв G-алеля гена eNOS, Pro-алеля гена PPAR- $\gamma 2$, Gly-алеля гена ADR $\beta 1$; 3) Ризики небезпеки досягнення кінцевих точок впродовж лікування хворих на ЕАГ були невірогідними, як при поквартальному аналізі, так і при міжгруповому порівнянні.

Перспектива дослідження полягає в аналізі впливу фармакогенетично детермінованого лікування на показники метаболізму ліпідів та вуглеводів, стан уражених органів-мішеней у хворих на ЕАГ.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Амосова К.Н. Новые возможности снижения кардиоваскулярного риска у больных с артериальной гипертензией / К.Н. Амосова // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 1. – С. 19-25.
2. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 1. – С. 38-75.
3. Сидорчук Л.П. Інсулінорезистентність і поліморфізм генів ACE, AGTR1, ADR $\beta 1$, eNOS та PPAR- $\gamma 2$ у хворих на артеріальну гіпертензію / Л.П. Сидорчук // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 3. – С. 27-33.
4. Сидорчук Л.П. Обґрунтування призначення антигіпертензивного лікування хворим на есенціальну артеріальну гіпертензію залежно від індивідуальної фармакогенетичної чутливості / Л.П. Сидорчук, К.М. Амосова // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 5. – С. 35-51.
5. A comparison of the Framingham and European Society of Cardiology coronary heart disease risk prediction models in the normative aging study / J.L. Orford, H.D. Sesso, M. Stedman [et al.] // Am. Heart J. – 2002. – Vol. 144. – P. 95-100.
6. Anderson K.M. An updated coronary risk profile – a statement for health professionals. AHA Statement / K.M. Anderson, P.W. Wilson, P.M. Odell, W.B. Kannel // Circulation. – 1991. – Vol. 83. – P. 356-362.

7. D'Agostino R.B.S. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation / R.B.S.D'Agostino, S. Grundy, L.M. Sullivan, P. Wilson // JAMA. – 2001. – Vol. 286. – P. 180-187.
8. ESC Committee for Practice Guidelines. European Guidelines on CVD prevention. Third Joint European Societies' Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice / ESC Committee. – France: ESC, 2003. – 28 p.
9. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG 2006-2008). Compendium of Abridged ESC Guidelines 2008 / ESC Committee. – London: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. – 360 p.
10. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R.M. Conroy, K. Pyorala, A.P. Fitzgerald [et al.] on behalf of the SCORE Project Group // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 987-1003.
11. Game F.L. Comparative accuracy of cardiovascular risk prediction methods in patients with diabetes mellitus / F.L. Game, W.A. Bartlett, J.R. Bayly, A.F. Jones // Diabetes Obese Metab. – 2001. – Vol. 3. – P. 279-286.
12. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / ESC and ESH Committee // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187.
13. Meredith P.A. Hypertension in Patients at Risk / P.A. Meredith, H.J. Elliot, W.B. White. – France: Mosby, 2003. – 109 p.
14. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study / P. Brindle, J. Emberson, M. Walker [et al.] // BMJ. – 2003. – Vol. 327. – P. 1267-1275.
15. The global cardiovascular risk chart / S. Giampaoli, L. Palmieri, P. Chiodini [et al.] // Ital. Heart J. – 2004. – Vol. 5 (Suppl.1). – P. 177-185.

Сидорчук Л.П., Урсуляк Ю.В., Сидорчук А.Р., Хомко Б.О. Эффективность фармакогенетически детерминированного лечения на близкие и отдалённые прогнозы сердечно-сосудистых событий и осложнений // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 193-201.

Проанализированы риски фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий и осложнений (ССС и ССО) на ближайшие 10 и 4 года в соответствии со шкалами SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и Framingham у больных с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от поражения органов-мишеней и полиморфизма генов ангиотензин-превращающего фермента (ACE, I/D), ангиотензина II рецептора первого типа (AGTR1, A1166C), эндотелиальной NO-синтазы (eNOS, T894G), рецептора-γ2 активатора пролифератора пероксисом (PPAR-γ2, Pro12Ala) и β₁-адренорецептора (ADRB1, Arg389Gly). Оценена эффективность фармакогенетически детерминированного лечения длительностью 9-12 месяцев и риски опасности достижения конечных точек. Группами высокого риска фатального прогноза SCORE и нефатального прогноза Framingham на ближайшие 4 года есть носители DD-генотипа гена ACE, ProPro-генотипа гена PPAR-γ2 и ArgArg-генотипа гена ADRB1. Фармакогенетически детерминированное лечение длительностью 9-12 месяцев способствовало достижению "целевых" показателей прогноза SCORE (<5,0 %) у 42,8 % пациентов, нефатального прогноза Framingham на 10 и 4 года (<20,0 % и 15,0 %) – у 31,3 % и 30,3 % лиц соответственно.

Ключевые слова: фармакогенетика, сердечно-сосудистые прогнозы, артериальная гипертензия.

Sydorchuk L.P., Ursuliak J.V., Sydorchuk A.R., Khomko B.O. Efficacy of pharmacogenetically determined treatment after influence on primary and secondary cardiovascular prognosis // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 193-201.

The risks of fatal and non-fatal cardiovascular events and complications (CVE, SCC) for 10 and 4 years according to SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) and Framingham scales in patients with arterial hypertension (AH) dependently on target-organ damages and genes polymorphisms of angiotensin-converting enzyme (ACE, I/D), in the first type receptor of angiotensin II (AGTR1, A1166C), endothelial NO-synthase (eNOS, T894G), peroxisome proliferators-activated receptor-γ2 (PPAR-γ2, Pro12Ala) and β₁-adrenergic receptor (ADRB1, Arg389Gly) were analyzed. The efficacy of combined pharmacogenetically determined treatment during 9-12 months and end-points hazard estimation were evaluated. Groups of high fatal prognosis SCORE and non-fatal Framingham for 4 years risks are DD-genotype carriers of ACE gene, ProPro-genotype of PPAR-γ2 and ArgArg-genotype of ADRB1. Pharmacogenetically determined treatment during 9-12 months caused "target" fatal prognosis SCORE achievement (<5,0%) in 42,8% patients, non-fatal Framingham for 10 and 4 years (<20,0% and 15,0%) in 31,3% and 30,3% accordingly.

Keywords: pharmacogenetic, cardiovascular prognosis, arterial hypertension.