

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи

**ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ ФОСФОДЕСТЕРАЗИ В ОЦІНЦІ РИЗИКУ
РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У
ОСІБ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ РАДІАЦІЙНОГО ВПЛИВУ
(методичні рекомендації)**

Київ – 2016

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи

"УЗГОДЖЕНО"

Начальник лікувально-організаційного
управління НАМН України
д-р мед. наук, професор

І.Д. Шкробанець

"22" 24 С 2016 р.



"УЗГОДЖЕНО"

В.о. директора Медичного
департаменту МОЗ України

В. В.Кравченко

" " " 2016 р.

**ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ 4D В ОЦІНЦІ РИЗИКУ
РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У
ОСІБ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ РАДІАЦІЙНОГО ВПЛИВУ**

(методичні рекомендації)

Київ - 2016

Установа-розробник:

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (ННЦРМ)

Автори:

д-р мед. наук

д-р мед. наук, професор

д-р мед. наук, професор

канд. мед. наук

канд. мед. наук

канд. мед. наук

лаборант з в.о.

м. наук. співр.

Д. О. Білий 044/450-40-27

І. В. Абраменко

А. А. Чумак

О.М. Настіна

Н.В. Курсіна

Г.В.Сидоренко

Г. В. Плєскач

О. Д. Базика

Рецензент:

Мечов Дмитро Сергійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри радіології та рентгенології Національної медичної академії післядипломної освіти ім.

П.Л. Шупика МОЗ України

Голова проблемної комісії "Радіаційна медицина"

МОЗ та НАМН України,

чл.-кор. НАМН України, д-р мед.наук, проф. Д.А. Базика

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	5
Вступ.....	6
1 Поширеність ішемічної хвороби серця серед неопроміненого населення та в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції.....	8
2 Розподіл генотипів за поліморфізмом rs966221 гена фосфодіестерази 4D в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС з окремими формами ішемічної хвороби серця	10
3 Розподіл генотипів за поліморфізмом rs966221 гена фосфодіестерази 4D та фактори ризику ішемічної хвороби серця в осіб, що зазнали радіаційного впливу	13
4 Електрокардіографічні зміни в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС з ішемічною хворобою серця залежно від генотипів за поліморфізмом rs966221 гена фосфодіестерази 4D.....	15
5 Структурно-функціональний стан серцево-судинної системи в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС з ішемічною хворобою серця з урахуванням генотипів гена фосфодіестерази 4D.....	19
Висновок.....	23
Перелік рекомендованої літератури	23

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
ВСР	– варіабельність серцевого ритму
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка серця
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДІ	– довірчий інтервал
ДМЕКГ	– добове моніторування електрокардіограми
ЕКГ	– електрокардіографія
ЕхоКГ	– ехокардіографія
ІВ	– іонізуюче випромінювання
ІМ	– інфаркт міокарда
ІММ	– індекс маси міокарда
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КДО	– кінцевий діастолічний об'єм
КДР	– кінцевий діастолічний розмір
КСО	– кінцевий систолічний об'єм
КСР	– кінцевий систолічний розмір
ЛП	– ліве передсердя
ЛШ	– лівий шлуночок серця
МШП	– міжшлуночкова перетинка
НМТ	– надлишкова маса тіла
СШ	– співвідношення шансів
УЛНА	– учасники ліквідації наслідків аварії
ФВ	– фракція викиду
ФК	– функціональний клас
ФР	– фактори ризику
ЦД	– цукровий діабет
ЧАЕС	– Чорнобильська атомна електростанція
DTe	– час сповільнення піка E

ВСТУП

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з найбільш розповсюджених захворювань в структурі непухлинної патології серед учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС). Епідеміологічні дослідження, проведені на багатотисячних популяціях клініко-епідеміологічного (Україна) і медико-дозиметричного (Росія) реєстрів, в які входять УЛНА 1986-1987 рр., показали наявність достовірних відносних ризиків смерті від ІХС. Експес відносного ризику смерті від ІХС більше, ніж в 2 рази перевищував аналогічний показник при артеріальній гіпертензії (АГ). Встановлено підвищення частоти інфаркту міокарда (ІМ) серед УЛНА, які знаходяться на обліку в Державному реєстрі України, в порівнянні з неопроміненим населенням України. На основі значень абсолютного та атрибутивного ризиків було розраховано, що з 1986 по 2011 рр. серед 191048 УЛНА чоловічої статі повинне було реалізуватися 3587 додаткових випадків розвитку ІХС.

В останній час з'явилися дослідження, які свідчать про те, що не тільки радіаційний вплив, але й генетична схильність може бути фактором ризику ІХС у людини. Відомо, що внесок генетичної складової у ризик розвитку ІМ досягає 40 %. Вірогідними генами-мішенями, поліморфізм яких асоційований з ІХС, є: гени, що беруть участь в жировому обміні; гени, асоційовані зі схильністю до розвитку артеріальної гіпертензії; гени, що впливають на стан згортальної та протизгортальної систем крові, кількість та функціональну активність тромбоцитів.

Дослідження останніх років показали важливу роль поліморфізму rs966221 гена фосфодіестерази *4D (PDE4D)* у розвитку ІХС за рахунок різної активності синтезованого ферменту і його ймовірного впливу на проліферацію гладеньком'язових клітин судинної стінки і її проникність. Крім того, цей фермент приймає участь у внутрішньоклітинній передачі сигналу та визначає життєдіяльність кардіоміоцитів в умовах ішемії.

Розроблені нами рекомендації з оцінки ризику розвитку та прогресування ІХС в УЛНА ґрунтуються на доказовій базі з проблеми в цілому і узагальненні досвіду досліджень у цієї спеціальної категорії хворих. Вони відображають особливості розвитку і перебігу ІХС у найбільш критичної категорії УЛНА на ЧАЕС 1986-1987 рр., характеризують вплив факторів радіаційної і нерадіаційної природи, сучасні методи діагностики, а також визначають роль поліморфізму rs966221 гена фосфодіестерази *4D* в оцінці ризику розвитку та прогресування ІХС.

Методичні рекомендації видаються вперше, призначені для лікарів кардіологів, терапевтів загальної практики, сімейних лікарів. Вони побудовані на результатах науково-

дослідної роботи "Визначення особливостей розвитку та перебігу ішемічної хвороби серця в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської аварії в залежності від генетичної схильності та дії радіаційних і нерадіаційних факторів ризику", шифр 527, № держреєстрації 0113U002318, які отримані на основі обстеження 274 УЛНА та 123 неопромінених осіб чоловічої статі з застосуванням комплексу сучасних методів досліджень.

1 ПОШИРЕНІСТЬ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ СЕРЕД НЕОПРОМІНЕНОГО НАСЕЛЕННЯ ТА В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АТОМНІЙ ЕЛЕКТРОСТАНЦІЇ

ІХС – це захворювання міокарда, обумовлене гострою або хронічною невідповідністю потреби міокарда в кисні й реального коронарного кровозабезпечення серцевого м'яза, яке виражається у розвитку в міокарді ділянок ішемії, ішемічного пошкодження, некрозів та рубцевих ділянок і супроводжується порушенням систолічної і/або діастолічної функції серця.

Хронічна ІХС у відповідності з Міжнародною класифікацією хвороб 10 перегляду включає наступні форми:

- стабільна стенокардія напруження (I20.8);
- вазоспастична стенокардія (ангіоспастична, спонтанна, варіантна, стенокардія Принцметалу – I20.1);
- стабільна стенокардія напруження при ангіографічно неуражених вінцевих артеріях (кардіальний або коронарний синдром X – I20.8);
- безбольова форма ІХС (I25.6);
- постінфарктний кардіосклероз (I25.2);
- хронічна аневризма серця (I25.3).

За статистичними даними, в Україні у 2014 р. кількість дорослих з хворобами системи кровообігу склала понад 22 млн. осіб. Серед них зареєстровано 7,8 млн. випадків ІХС та 40,9 тис. ІМ. Поширеність ІХС, з урахуванням всіх вікових груп, дорівнювалась 22034,1 на 100 тис. населення. Це значно більше ніж в розвинутих країнах світу. Так, у Великобританії цей показник в 2011 році складав 3,5 %, тобто 3500 на 100 тис.

Протягом кількох десятиріч хвороби системи кровообігу посідають перше місце як причина смерті населення України, а в їх структурі домінує ІХС – 68,1 % смертей. Стандартизований показник смертності від ІХС в 2010 році складав 656 на 100 тис. чоловічого й 391 жіночого населення, тоді як в Великобританії від був 114 та 50 відповідно.

На сьогодні в Україні один з найвищих у Європі рівнів смертності від серцево-судинних захворювань. Така ситуація впливає і на рівень середньої тривалості життя, що значно нижчий порівняно з іншими європейськими країнами. Серцево-судинні захворювання та особливо ІХС – це головна демографічна загроза, що зумовлює значні економічні втрати.

Вже в перші роки після аварії на ЧАЕС ІХС позначилася як серйозна проблема серед УЛНА. За даними обстеження 5937 УЛНА, які були госпіталізовані у 1986-2014 рр., ІХС встановлена у 47,3 %. Аналіз динаміки частоти госпіталізації з причини ІХС за 1987-2014

рр. (рис. 1) показав, що в перше п'ятиріччя вона була в межах 20 %, далі поступово зростала і у 2014 р. перевищила вихідні дані в 4 рази. Зріст ІХС асоціювався зі збільшенням середнього віку УЛНА з $(36,2 \pm 0,6)$ до $(63,6 \pm 0,9)$ років, зростанням частоти супутньої гіпертонічної хвороби (ГХ).

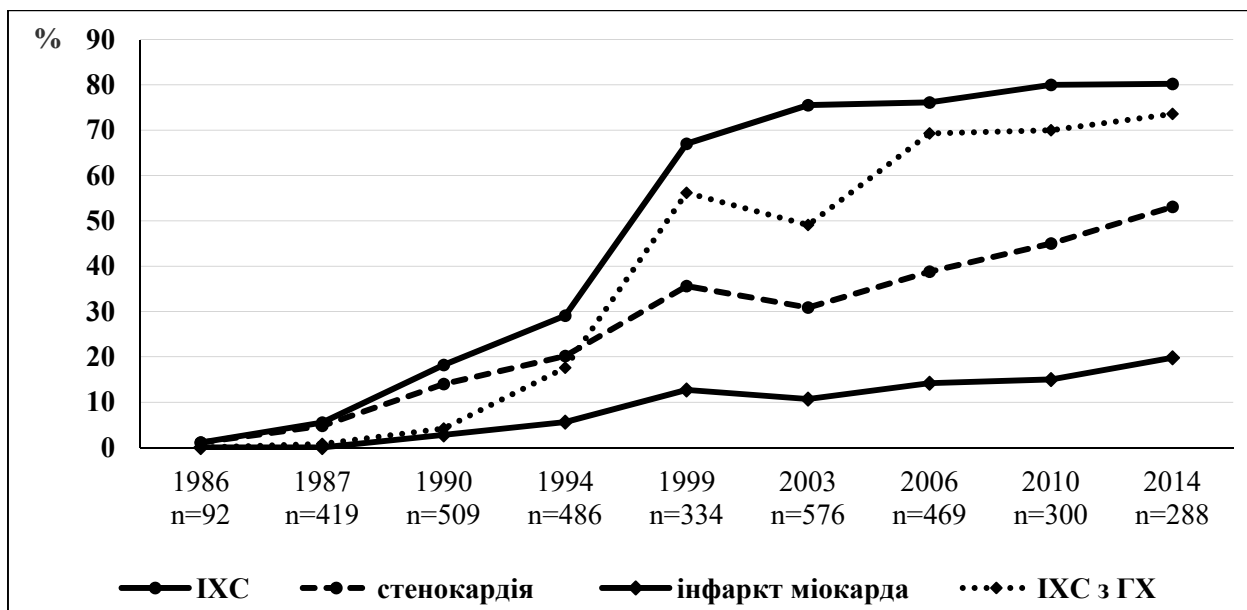


Рисунок 1 – Частота ІХС та її окремих форм в структурі госпіталізованих УЛНА на ЧАЕС з причини хвороб системи кровообігу у 1986-2014 рр.

За даними Інституту радіаційної гігієни й епідеміології ННЦРМ, за період з 1986 по 2011 рр. серед 191048 УЛНА з дозами опромінення 0,05-0,99 Гр додатково розвинулись 3587 нових випадків ІХС, які слід вважати викликаними радіаційним впливом.

У 2014 р. частота стенокардії серед УЛНА в порівнянні з 1990 р. зросла в 3,8 рази. Стабільна стенокардія у них характеризувалась не тільки більшою, ніж в загальній популяції населення України, поширеністю, а й більш тяжким перебігом. Перші п'ять років у половини УЛНА зі стабільною стенокардією переважав функціональний клас I (ФК). За станом на 1992 р. частота ФК I зменшилась з 55 % до 14 %. Відповідно, зросла частота ФК II з 30 % до 75 %.

Частота ІМ в УЛНА з ІХС з 1990 р. зросла в 7,1 рази і в 2014 р. склала 19,8 % випадків ($p < 0,05$). Асоціація ІХС з ГХ в перше п'ятиріччя не перевищувала 10 %, потім, зростаючи кожне п'ятиріччя майже на 20 %, досягла у 2014 р. 73,6 % випадків.

Аналіз динаміки асоційованих станів в структурі ІХС в УЛНА, госпіталізованих в 1987-2014 рр. (рис. 2), показав поступове зростання їх частоти. Найбільш значимим був приріст асоціації ІХС з ГХ на 76,4 % в порівнянні з 1987 р. ($p < 0,05$). АГ вважають одним із головних факторів ризику (ФР) розвитку ІХС, ІМ і мозкового інсульту. При ІХС з ГХ ІМ виникає в 3-4 рази частіше.

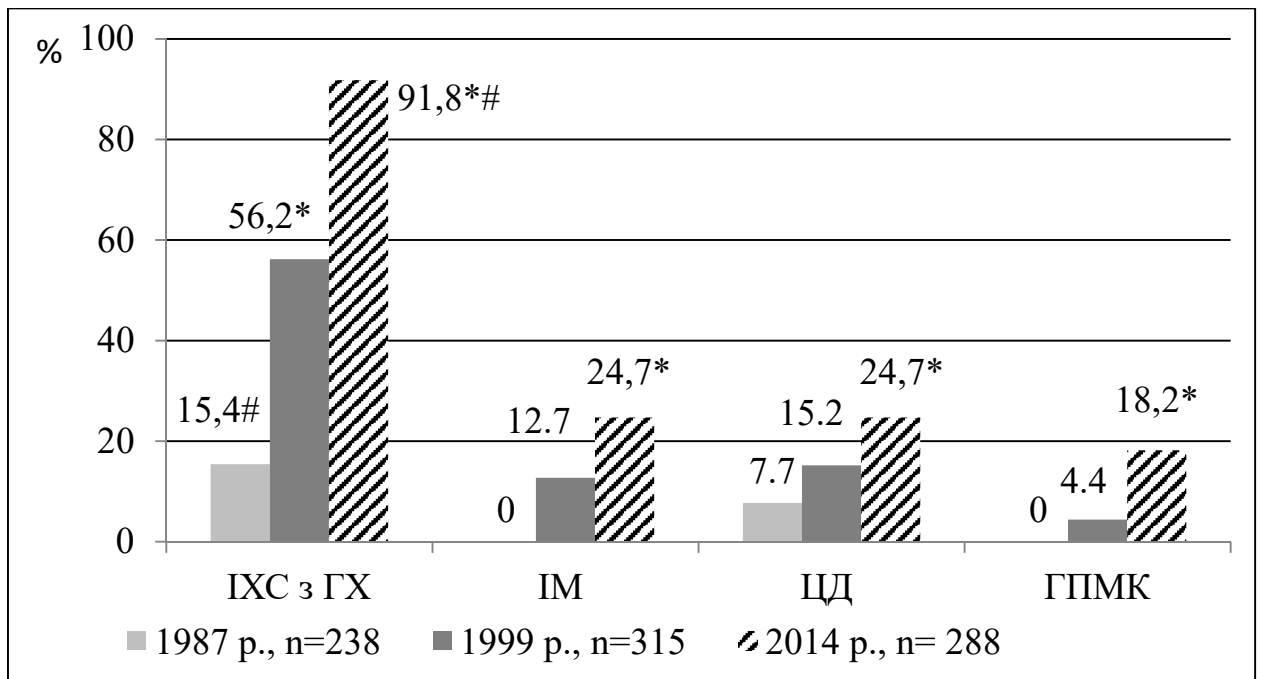


Рисунок 2 – Зміни структури асоційованих з ІХС станів в УЛНА на ЧАЕС, госпіталізованих в 1987-2014 рр. (* – різниця з даними у 1987 р. достовірна, $p < 0,05$; # – різниця з даними у 1999 р. достовірна, $p < 0,05$)

Частота ІМ в УЛНА з ІХС в 2014 р. зросла до 24,7 %, що перевищувало дані за 1999 р. в 2 рази. Перенесене гостре порушення мозкового кровообігу в 2014 р. було зареєстроване у 18,2 % УЛНА з ІХС і в 4,1 рази перебільшувало дані 1999 р. Частота асоціації ІХС з цукровим діабетом зросла у 2014 р. до 24,7 %, що було більше, ніж у 1987 р. в 3,2 рази.

Реальні передумови дають підстави прогнозувати подальше зростання захворюваності УЛНА на ІХС. Відомості про коронарні ефекти при малих дозах, що в основному засновані на спостереженнях в умовах професійного опромінення, дотепер є суперечливими. Однак, тривале медичне спостереження за когортами УЛНА 1986-1987 рр. дає підставу стверджувати, що розвиток у них ІХС є результатом поєднаної дії ФР радіаційної й нерадіаційної природи, серед яких важливу роль відіграє генетична схильність.

2 РОЗПОДІЛ ГЕНОТИПІВ ЗА ПОЛІМОРФІЗМОМ rs966221 ГЕНА ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ 4D В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС З ОКРЕМИМИ ФОРМАМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Для дослідження поліморфізму rs966221 гена *PDE4D* зразки периферичної крові збирають в пробірки з антикоагулянтном, ДНК виділяють за допомогою спеціальних наборів згідно інструкцій виробника, наприклад QIAamp Blood Mini Kit (Qiagen, Велика Британія). Проводиться полімеразна ланцюгова реакція з використанням праймерів згідно Saleheen et al.: прямий: 5'-TTGTTTCTAGTGTAGCCTTG-3'; зворотний: 5'-ATTTGGCCTTGCAATATAC-3'

Ампліфікацію проводять на термоциклері 2720 Thermal cycler (Applied Biosystems,

США) в наступному режимі: ініціація: - 95°C, 10 хв., потім 30 циклів ампліфікації (95°C – 1 хв, 56°C – 1 хв, 72°C – 1 хв), фінальна елонгація при 72°C – 10 хв. Склад суміші для ампліфікації (загальний об'єм 30 мкл): зразок ДНК – 100-400 нг, MgCl₂ – 1,67 ммоль/л, дезокси-нуклеозидтрифосфати – 2 ммоль/л, полімераза Taq (Applied Biosystems, США) – 1 ОД, праймери – 10 пмоль/л.

Контроль ефективності проведення полімеразної ланцюгової реакції проводять шляхом електрофорезу в 5 % агарозному гелі з візуалізацією пропідію йодидом. Проводиться рестрикція продуктів реакції за допомогою рестриктази TaiI (Fermentas, Латвія; сайт рестрикції ACGT) при температурі 650 протягом 30 хв. Поліморфні варіанти гена визначають шляхом повторного електрофорезу: за наявності алелі Т рестрикція продукту реакції не відбувається (продукт 492 п.о.), за наявності поліморфної алелі С – виявляють 2 фрагменти (204 п.о. та 288 п.о.) (рис. 3).

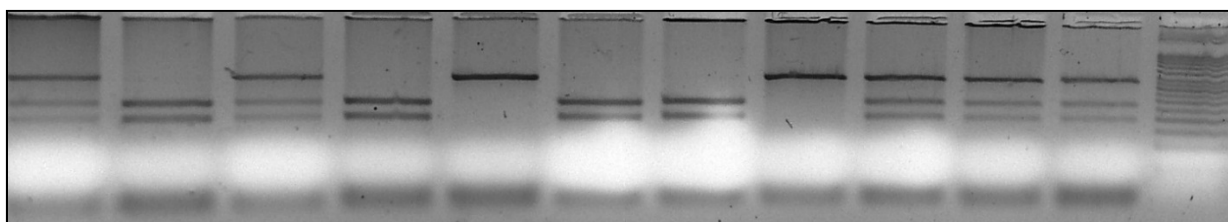


Рисунок 3 – Результати визначення поліморфізму rs966221 гена *PDE4D* методом полімеразної ланцюгової реакції з наступною рестрикцією отриманих продуктів рестриктазою TaiI. М – маркери молекулярної маси.

Визначено, що серед носіїв генотипу ТТ кількість осіб з ІМ в анамнезі як в УЛНА на ЧАЕС, так и у неопромінених осіб складала 55,2 %, що перевищувало частку пацієнтів з генотипами СС (40,5 %) та СТ (25,8 %). Виявлено взаємозв'язок носійства генотипу ТТ із перенесеним ІМ у порівнянні з носіями двох інших генотипів: χ^2 Пірсона=10,227 при $p=0,001$. За умов носійства генотипу ТТ збільшувався ризик розвитку ІМ (співвідношення шансів (СШ)= 2,538; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,419-4,539).

Аналіз наявності того ж самого зв'язку окремо в УЛНА і групі неопромінених осіб показав, що у перших χ^2 Пірсона дорівнював 8,389 при $p=0,004$ (із застосуванням точного критерію Фішера $p=0,007$), а СШ було 2,870 (95 % ДІ 1,381-5,963), тоді як у інших – $\chi^2 = 4,240$ при $p=0,039$ (з застосуванням точного критерію Фішера $p=0,059$), з СШ = 3,723 (95 % ДІ 1,0-13,863). Таким чином, існує більш тісний і достовірний статистичний зв'язок носійства генотипу ТТ із розвитком ІМ в УЛНА в порівнянні з пацієнтами, які не зазнали впливу іонізуючого випромінювання (ІВ).

Вивчення вікових аспектів хронічної ІХС в залежності від генотипу rs966221 гена *PDE4D* показало, що, незважаючи на недостовірні розбіжності, звертає на себе увагу тенденція, що УЛНА з генотипом ТТ на момент діагностики ІХС і розвитку у них гострого ІМ були молодшими ($52,5 \pm 11,0$) років, ніж з генотипом СС ($55,3 \pm 9,5$) та СТ ($55,1 \pm 8,5$ років). Тривалість ІХС у них також була більшою.

Для УЛНА с генотипом ТТ зберігалась тенденція до розвитку ІХС та ІМ в більш ранньому віці, ніж у неопромінених хворих (рис. 4, 5).

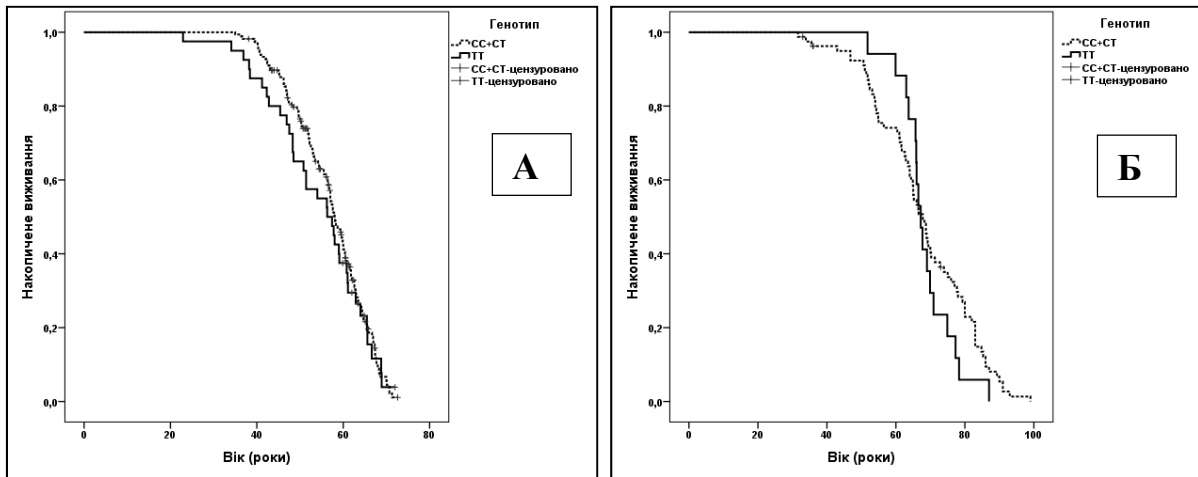


Рисунок 4 – Динаміка накопиченої частки УЛНА (А) та неопромінених осіб (Б), яка залишилась без ознак захворювання на ІХС у процесі старіння

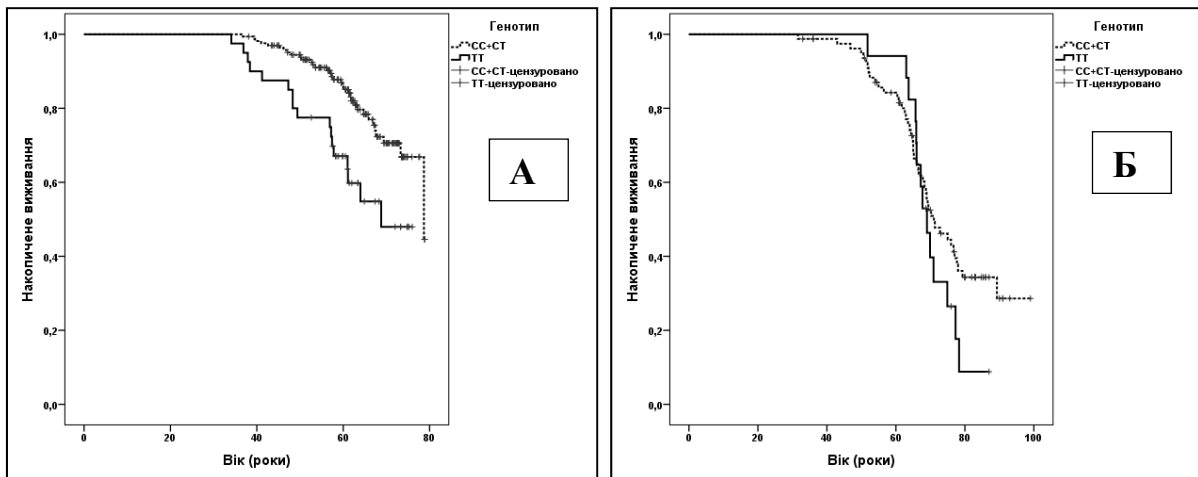


Рисунок 5 – Динаміка накопиченої частки УЛНА (А) та неопромінених осіб (Б), яка залишилась незахворілими на ІМ у процесі старіння

Порівняння кривих виживання у неопромінених осіб показала відсутність достовірних відмінностей у накопиченої частки незахворілих на ІХС та ІМ з різними генотипами (рис. 4,Б та 5Б). В УЛНА також не виявлено значущої різниці кривих "виживання" для ІХС (рис. 4А), однак, були достовірні відмінності накопичення частки незахворілих на ІМ по лог-ранговому тесту (рис. 5А): $\chi^2=8,488$ при $p=0,004$.

Враховуючи, що до участі в ліквідації наслідків аварії всі обстежені були без ознак хвороб системи кровообігу, то доцільно було провести аналіз "виживання" (в нашому випадку – "захворювання" на ІХС), де в якості часової шкали використано час після аварії на ЧАЕС. Лог-ранговий тест показав (рис. 6) наявність суттєвих відмінностей між виживанням хворих з генотипом ТТ і генотипами СС+СТ ($\chi^2=4,353$ і $p=0,037$). Відповідні дані отримані і у хворих з перенесеним ІМ ($\chi^2=10,728$ і $p=0,001$).

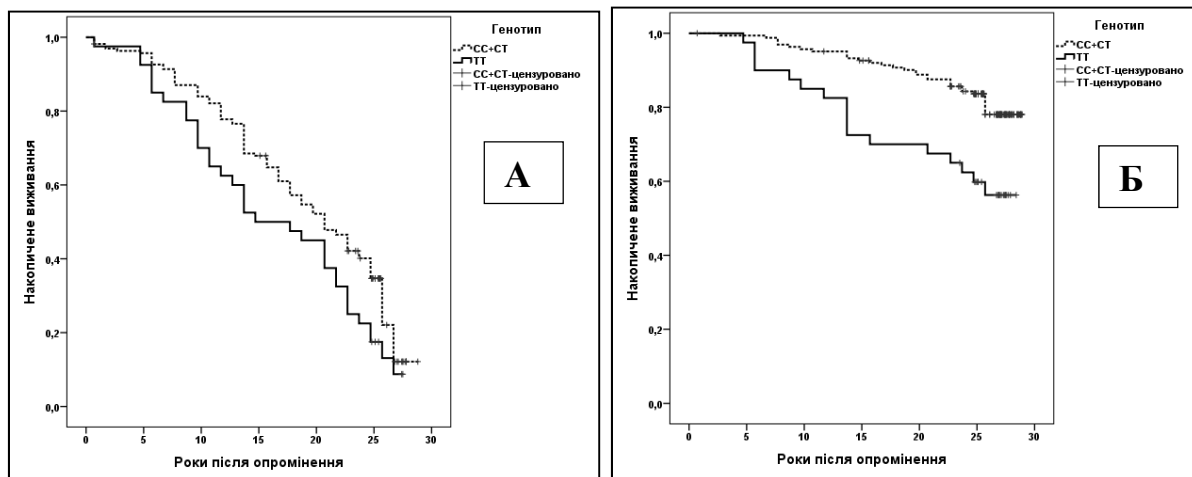


Рисунок 6 – Динаміка накопиченої частки УЛНА, які залишались без ознак захворювання на ІХС (А) та ІМ (Б) в післяаварійному періоді

Медіана виживання на ІХС, тобто коли занедужало 50 % хворих, після опромінення для носіїв генотипів СС і СТ складала $(20,7 \pm 1,3)$ років (медіана \pm стандартна помилка), ТТ – $(14,7 \pm 3,2)$ років. Через 25 післяаварійних років ІМ перенесли 16,4 % УЛНА з генотипом СС і СТ та 40,2 % з генотипом ТТ.

3 РОЗПОДІЛ ГЕНОТИПІВ ЗА ПОЛІМОРФІЗМОМ rs966221 ГЕНА ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ 4D ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ ШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ В ОСІБ, ЩО ЗАЗНАЛИ РАДІАЦІЙНОГО ВПЛИВУ

Залежно від доведеності впливу ФР на виникнення і перебіг ІХС, їх поділяють на чотири категорії. До 1 категорії відносять ті ФР, при зменшенні вираженості яких доведено вірогідно позитивний вплив на перебіг ІХС. Це – АГ, тютюнокуріння, підвищений рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності в крові, тромбогенні фактори. Цукровий діабет, ожиріння, недостатня фізична активність та низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності відносять до 2 категорії. При зменшенні їх вираженості доведена ймовірність позитивного впливу на перебіг ІХС. Також до тих факторів, зменшення вираженості яких ймовірно позитивно впливає на перебіг ІХС, відносять підвищений рівень тригліцеридів в крові, зловживання алкоголем, психосоціальні фактори (3 категорія). Четверту категорію представляють ФР, які не модифікуються: вік, стать, спадковість.

В сучасній кардіології ІВ не розглядалося в якості доведеного ФР ІХС. Однак, існує думка, що оскільки ІХС розглядають як мультифакторне захворювання, то схильність до його розвитку може визначатися багатьма факторами, негативний вплив яких реалізується за умов дії ІВ.

В УЛНА спостерігалась зворотна кореляційна залежність (рис. 7) між дозою опромінення та віком, у якому розвинувся ІМ ($r=-0,588$; $p=0,001$). Ця залежність мала статистичну значимість тільки у носіїв Т алелі гену *PDE4D* ($r=-0,699$; $p=0,003$), але не генотипу СС ($r=-0,316$; $p=0,149$).

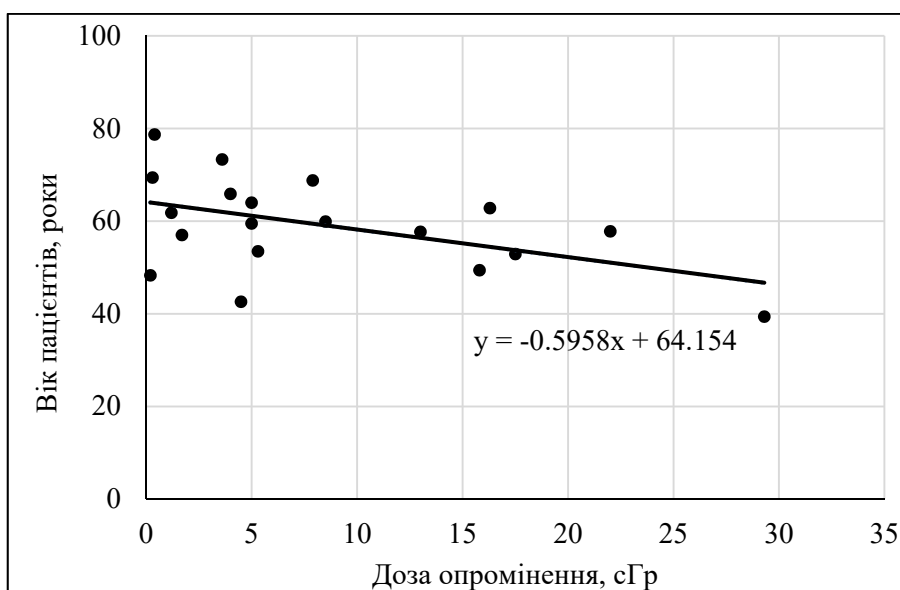


Рисунок 7 – Залежність між дозою зовнішнього опромінення та віком УЛНА на момент розвитку ІМ

За нашими даними, в УЛНА з ІХС зустрічались наступні ФР (у порядку зменшення частоти): АГ та цукровий діабет, які розвинулись до ІХС, дисліпідемії (зокрема гіперхолестеринемія), тютюнокуріння, надлишкова маса тіла (НМТ) та інші. Однак, тільки частота АГ вірогідно перевищувала аналогічний показник в УЛНА без ознак ІХС. Сумарна кількість виявлених ФР була достовірно вищою ($p=0,003$) серед хворих з ІХС: $(2,75\pm 0,98)$ проти $(2,21\pm 0,16)$ у осіб без ІХС.

Для оцінки дії різних ФР на розвиток ІХС та ІМ використовували модель пропорційних ризиків – регресію Коксу. Медіана виживання при ІХС складала 67,2 року в контролі і 57,8 року в УЛНА. Це означало, що половина пацієнтів кожної із груп занедужала на ІХС у віці молодше наведеного. Як показав лог-ранговий тест, захворювання в УЛНА розвивалося у вірогідно більш молодому віці, ніж у неопромінених осіб ($\chi^2=56,766$; $p=0$). Коли УЛНА

досягали віку 68 років, частка пацієнтів з ІХС серед них складала 86 % . Таким чином, отримані дані дозволяли у статистичних розрахунках використовувати факт радіаційної дії на людину в якості показника, якій впливає на розвиток ІХС.

Метод регресії Коксу показав, що на розвиток ІХС вірогідно впливали три показники: факт участі в ліквідації наслідків аварії ($p=0$), тютюнокуріння ($p=0,021$) і НМТ ($p=0$). В УЛНА ризик занедужати на ІХС був в 3,9 раза вище (95 % ДІ 2,81-5,47), ніж у неопромінених осіб. У курців проти даних у некурців і з ожирінням в порівнянні з особами, що мають нормальну масу тіла, СШ склало 1,4 (95 % ДІ 1,05-1,80) та 1,3 (95 % ДІ 1,13-1,55). На розвиток ІМ в УЛНА та неопромінених осіб впливав тільки один фактор – носійство генотипу ТТ, яке в порівнянні з генотипами СС та СТ, підвищувало ризик ІМ в 1,76 раза (95 % ДІ 1,14-2,71, $p=0,011$).

Аналіз пропорційних ризиків в УЛНА і неопромінених хворих, показав, що у останніх на розвиток ІХС впливала АГ (СШ = 2,45, 95 % ДІ 1,32-4,56, $p=0,005$), яка розвинулась раніше за ІХС, і НМТ (СШ = 1,44, 95 % ДІ 1,1-1,87, $p=0,006$), тоді як поява ІМ була пов'язана тільки з НМТ (СШ = 1,50, 95 % ДІ 1,10-2,03, $p=0,010$). В УЛНА ризик розвитку ІХС був пов'язаний з наявністю НМТ (СШ = 1,33, 95 % ДІ 1,10-1,62, $p=0,004$), а ІМ – з носійством генотипу ТТ (СШ = 2,14, 95 % ДІ 1,15-4,0, $p=0,017$).

Аналіз анамнестичних даних показав, що обтяжена спадковість – наявність ІХС, ІМ, гострого порушення мозкового кровообігу та ГХ у батьків та братів-сестер, не впливала на частоту й терміни виникнення ІХС. Так, медіана виживання при ІХС та ІМ вірогідно не відрізнялась у хворих з обтяженою спадковістю в порівнянні з даними при необтяженій спадковості або у носіїв генотипу ТТ в порівнянні з даними при генотипах СС і СТ.

Таким чином, серед населення країни УЛНА являють собою особливу когорту, у якої ризик розвитку ІХС вищий, ніж у неопромінених людей. Цей ризик реалізується у них у більш молодому віці, майже на 10 років раніше, ніж у іншого чоловічого населення. У них також виявлено незалежний вплив носійства генотипу ТТ гену *PDE4D* на ризик розвитку ІМ. Визначення поліморфізму rs966221 гену *PDE4D* є важливою складовою існуючого плану обстеження УЛНА, набагато більш інформативною, ніж збір анамнезу про обтяжену спадковість.

4 ЕЛЕКТРОКАРДИОГРАФІЧНІ ЗМІНИ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС З ШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПІВ ЗА ПОЛІМОРФІЗМОМ rs966221 ГЕНА ФОСФОДИЕСТЕРАЗИ 4D

Електрокардіографія (ЕКГ) в спокої залишається простим і недорогим діагностич-

ним методом обстеження, який дає лікарю інформацію про наявність у хворого ознак локального чи дифузного кардіосклерозу, ішемії міокарда, гіпертрофії шлуночків, аритмії і порушення провідності.

В УЛНА і неопромінених хворих ознаки кардіосклерозу зустрічались в 47,6 % і 41,8 % відповідно. На це вказували рубцеві зміни ЕКГ після перенесеного ІМ, порушення внутрішньо-шлуночкової провідності й зниження вольтажу зубців комплексу QRS зі збільшенням його тривалості. Практично не було різниці в частоті зустрічальності кардіосклерозу на ЕКГ у носіїв генотипу ТТ (38,2 %) та СС з СТ генотипами (40,5 %).

Ознаками ішемії міокарда є зниження або підйом сегменту ST більше 1 мм, інверсія зубців Т в двох і більше відведеннях глибиною понад 1 мм, сплющення зубців Т, "псевдонормалізація" зубців Т, минуща блокада ніжок пучка Гіса, АВ-блокади, аритмії. Подібні зміни на ЕКГ частіше зустрічались у неопромінених хворих на ІХС (29,9 %), ніж в УЛНА (24,1 %, $p>0,05$), та у носіїв генотипу ТТ (29,4 %) в порівнянні з іншими генотипами (22,3 %, $p>0,05$).

Порушення провідності у вигляді постійних повних та неповних блокад ніжок пучка Гіса зустрічались частіше у неопромінених хворих на ІХС (35,1 %), ніж в УЛНА (27 %, $p>0,05$). АВ-блокади реєструвалися в УЛНА та неопромінених хворих приблизно однаково (10,6 проти 11,9 %). Серед хворих на ІХС, як УЛНА, так і обстежених, які не зазнали радіаційного впливу, блокади ніжок пучка Гіса та порушення АВ-провідності виявлялися частіше у носіїв генотипу ТТ (38,2 та 17,6 % відповідно) в порівнянні з носіями генотипів СС та СТ (30,6 та 5,8 %), але ці відмінності були невірогідними.

Найбільш розповсюдженим проявом аритмії була фібриляція передсердь, яку реєстрували в 11,6 % УЛНА з ІХС та 20,9 % неопромінених хворих. Ще менше хворих в обох групах демонстрували ознаки надшлуночкових та шлуночкових екстрасистол. Частота будь-яких видів аритмії у носіїв генотипів СС, СТ і ТТ в групах мало відрізнялась.

Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) зустрічалась у 28,3 % випадків серед УЛНА, тоді як у неопромінених пацієнтів – у 22,4 % ($p>0,05$). Частка хворих з ГЛШ була більшою у носіїв генотипу ТТ (26,5 %) в порівнянні з носіями генотипів СС та СТ (20,7 %, $p>0,05$).

Електрокардіографічне дослідження не виявило суттєвих відмінностей в частоті зустрічальності порушень біоелектричної активності міокарда і провідної системи серця у опромінених і неопромінених хворих на ІХС із поліморфізмом rs966221 гена *PDE4D*. Однак необхідно відзначити, що у носіїв генотипу ТТ була визначена тенденція до зростання зустрічальності ознак ішемії міокарда, порушень провідності і ГЛШ.

Добове моніторування ЕКГ (ДМЕКГ) дозволяє аналізувати епізоди спонтанної іше-

мії міокарда та порушення його збудливості, які виникають під час звичайної життєдіяльності хворого. Чутливість ДМЕКГ в діагностиці ішемії міокарда при документованому атеросклеротичному ураженні коронарних судин складає 62 %, а при даних для тестів з навантаженням – 67 %, специфічність – 61 % та 74 % відповідно.

Найбільше діагностичне значення для підтвердження ішемії міокарда має депресія або елевація сегменту ST. Типову ішемічну депресію сегменту ST при ДМ ЕКГ характеризує:

- горизонтальна депресія сегменту ST більше 1 мм (0,1 мВ);
- косонизхідна депресія або елевація сегменту ST не менше ніж 0,1 мВ на відстані 80 мс від точки j;
- тривалість епізоду депресії сегменту ST не менше 1 хв. і відстань від інших епізодів ішемії на 1 хв. і більше.

При синдромі ранньої реполяризації шлуночків характерна елевація ST реєструється протягом всього нічного сну та повертається на рівень ізолінії при пробудженні. При вазоспастичній стенокардії елевація виникає, як правило, з 3-ї до 8-ї години ранку, вона недовготривала, супроводжується тахікардією та порушеннями ритму серця.

Аналіз ДМЕКГ показав, що в УЛНА з ІХС виявлено тенденцію до збільшення кількості порушень ритму серця та ішемічних змін міокарда в порівнянні з хворими, які не зазнали впливу ІВ, а саме, вірогідне збільшення максимальної кількості шлуночкових ЕС за одну критичну годину, середньої тривалості ішемії міокарда за добу та її 1 епізоду. Зміни в кількості шлуночкових та надшлуночкових ЕС на 1 обстеженого, частоти та кількості парних і групових ЕС не досягли вірогідності. Цей факт свідчить в першу чергу про те, що радіаційний чинник не мав самостійного достовірного впливу на функцію збудливості міокарда і стан коронарного кровотоку.

Виявлені порушення ритму серця та ішемічні зміни міокарда у хворих на ІХС в залежності від поліморфізму rs966221 (SNP83) гена *PDE4D* дають підстави висунути припущення, що генотип ТТ асоціюється з більш важким перебігом ІХС. Визначено достовірне збільшення кількості парних та групових шлуночкових ЕС на одного обстеженого, тривалості одного епізоду ішемії міокарда. У хворих на ІХС із генотипом ТТ виявлена тенденція до збільшення кількості надшлуночкових ЕС за добу на одного обстеженого та тривалості ішемії міокарда за добу.

Таким чином, отримані дані можуть свідчити про значення носійства ТТ генотипу для оцінки тяжкості перебігу ІХС в УЛНА на ЧАЕС, а саме, виникнення небезпечних в прогностичному плані аритмій та ішемії міокарда.

Для аналізу варіабельності серцевого ритму (BCP) застосовано технологію реєстрації ЕКГ в рамках холтерівського моніторингу. Досліджували статистичні і спектральні

показники в цілому за добу. Перед аналізом ВСР проводилась обробка добового запису ЕКГ з класифікацією всіх кардіоциклів, інтервалів RR і видалення із дослідження сегментів з порушеннями ритму серця, артефактами. В числі статистичних (часових) показників аналізували: NN (мс) – середнє значення всіх RR інтервалів; SDNN-i (мс) – середнє значення стандартних відхилень за 5 хвилинні періоди за весь час реєстрації; SDANN (мс) – стандартне відхилення середніх за 5 хвилин значень інтервалів RR; RMSSD (мс) – квадратний корінь суми відмінностей послідовних інтервалів RR; pNN50 (%) – відсоток сусідніх RR інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мс; CV (ум.од.) – коефіцієнт варіації, розраховується за формулою $(SDNN-i/\text{середня подовженість інтервалів RR}) \times 100$. Спектральний (частотний) аналіз проводили за показниками: TP (мс²) – загальна потужність спектру у частотному діапазоні до 0,4 Гц; VLF (мс²) – потужність в діапазоні дуже низьких частот, менше 0,04 Гц; LFr (мс²) – потужність в діапазоні низьких частот (0,04-0,15 Гц); HFp (мс²) – потужність в діапазоні високих частот (0,15-0,4 Гц); LF/HF (ум. од.) – характеризує симпатопарасимпатичний баланс, ІН (ум. од.) – індекс напруги регуляторних систем, відношення висоти гістограм до її ширини, характеризує активність механізмів симпатичної регуляції. Орієнтовні нормативи показників ВСР представлені в рекомендаціях Комітету експертів Європейського товариства кардіологів і Північно-Американського товариства стимуляції і електрофізіології.

Методика оцінки параметрів ВСР активно використовується для прогнозування підвищеного ризику раптової смерті, розуміння стану вегетативного балансу при захворюваннях серцево-судинної системи. За даними окремих досліджень при збільшенні ФК стенокардії реєстрували зменшення показників ВСР. Ступінь зниження ВСР у хворих загальної популяції з однакою ФК залежала від тяжкості атеросклерозу коронарних артерій. Вважають, що загострення форм ІХС тісно пов'язано з утворенням зон денервації міокарда, що призводить до значного підвищення активності симпатичної нервової системи і зниження активності рівня парасимпатичної складової.

При ІХС більшість статистичних показників ВСР в УЛНА та неопромінених хворих мало відрізнялись один від одного або розрізнялись невірогідно. Однак, для УЛНА з ІХС закономірною була тенденція до зниження більшості статистичних і спектральних показників ВСР, посилення симпатичного та зменшення парасимпатичного контролю, особливо при стенокардії і постінфарктному кардіосклерозі. Встановлено достовірне збільшення відносної кількості осіб із значимими негативними змінами ВСР відносно контролю, що стосувалось $SDNN-i < 50$ мс, $SDANN < 85$ мс, $RMSSD < 25$ мс, $pNN50 < 5$ % , $CV < 5,0$ ум. од, $TP < 2000$ мс², $LF/HF > 3,5$ ум.од, $ІН > 150$ ум. од. в групах зі стенокардією і постінфарктним кардіосклерозом. Стан цих хворих характеризувався ускладненням перебігу стенокардії,

ознаками хронічної серцевої недостатності, порушеннями серцевого ритму, більш суттєво підвищеним артеріальним тиском, що дає підстави розглядати ці показники, як предиктори негативного перебігу ІХС з високим ризиком раптової смерті аритмічного генезу.

Аналіз показників ВСР залежно від генотипів за поліморфізмом rs966221 гену фосфодіестерази 4D показав, що носійство генотипу ТТ характеризувалось суттєвим зниженням парасимпатичної активності і відносним зростання симпатичної активності, виснаженням резервів швидкої симпато-адреналової регуляції і зростання повільної нейрогуморальної активності у обстежених з різними формами ІХС. При достатньо високих середніх статистичних і спектральних показниках ВСР, у носіїв генотипу ТТ, в порівнянні з генотипами СС і ТТ, частіше зустрічались хворі на ІХС, у яких наступні показники були менше наведених цифр: SDNN-i <50 мс, SDANN <85 мс, RMSSD <25 мс, рNN50 <5 %, CV <5,0 ум.од, TP <2000 мс², LF/HF >3,5 ум.од, IH >150 ум.од. Цей факт свідчив про підвищення у даної категорії хворих ризику ускладнень перебігу ІХС і обумовлював використання досліджень ВСР для адекватного контролю корекції вегетативної регуляції серцевої діяльності в УЛНА з ІХС.

5 СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ З УРАХУВАННЯМ ГЕНОТИПІВ ГЕНА ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ 4D

При трансторакальному ехокардіографічному дослідженні (ЕхоКГ) про коронарну патологію можна судити переважно непрямим чином. Втім, незважаючи на певні обмеження, ЕхоКГ дає цінну інформацію при ІХС. Використовуючи стандартний перетин серця, можна оцінити розміри серцевих порожнин, роботу клапанів. За цими даними розраховують товщину стінок серця, міжшлуночкової перетинки, рухливість нижньої, задньої, передньої і бокової стінок. Можливо оцінити стан перикарду, аорти і легеневої артерії. Порушення локальної скоротливості описують як гіпокінезію, акінезію, дискінезію. Порушення локальної скоротливості задньо-діафрагмальної стінки лівого шлуночка (ЛШ) обумовлюється частіше оклюзією правої коронарної артерії, передньо-перетинково-верхівкової – типові для ішемії у басейні лівої коронарної артерії. Глобальна скоротливість ЛШ найбільш адекватно оцінюється за допомогою кількісної двомірної ЕхоКГ.

З метою оцінки структури та функції серця доцільно вимірювати наступні параметри: кінцевий діастолічний (КДР, мм) і кінцевий систолічний (КСР, мм) розміри ЛШ, товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) в діастолу (ТМШПд, мм), товщину задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСЛШд, мм), розмір лівого передсердя в діастолу (ЛП, мм) та його індекс

(ЛП) як відношення цього розміру до площі поверхні тіла, діаметр аорти (ДАО, мм), товщину аортальної стінки (ТАО, мм), амплітуду руху кореня аорти (hAo). Розрахунковим методом визначається кінцевий діастолічний (КДО, мл), систолічний (КСО, мл), ударний (УО, мл) об'єми ЛШ серця, фракція викиду (ФВ, %), маса міокарда ЛШ (ММЛШ, г), її індекс (ИММ, г/м²), фракція скорочення лівого передсердя $((d_1-d_2)/d_1)$, де d_1 – розмір ЛП в діастолу, d_2 – розмір ЛП в систолу).

Систолічну дисфункцію характеризує зменшення ФВ (табл. 1), яка розраховується як відношення різниці кінцевого діастолічного та кінцевого систолічного об'ємів до КДО.

Таблиця 1 – Показники, що характеризують структурно-функціональний стан ЛШ в нормі (за матеріалами статті "Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging". European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. – 2015. – No. 16. – P.233–271)

Параметр	Чоловіки		Жінки	
	M±SD	(M-2SD)-(M+2SD)	M±SD	(M-2SD)-(M+2SD)
Внутрішні розміри ЛШ				
- діастолічний, мм	50,2±4,1	42,0-58,4	45,0±3,6	37,8-52,2
- систолічний, мм	32,4±3,7	25,0±39,8	28,2±3,3	21,6-34,8
Об'єми ЛШ (В-режим)				
- КДО, мл	106±22	62-150	76±15	46-106
- КСО, мл	41±10	21-61	28±7	14-42
Відношення об'ємів ЛШ до ППТ*				
- КДО, мл/м ²	54±10	34-74	45±8	29-61
- КСО, мл/м ²	21±5	11-31	16±4	8-24
ФВ, %	62±5	52-72	64±5	54-74

Примітка. * - площа поверхні тіла

Для оцінки діастолічної функції міокарда враховували максимальну швидкість раннього (E, см/с) і пізнього діастолічного наповнення ЛШ (A, см/с), їх відношення (E/A, ум. од.), час ізоволюметричного розслаблення (IVRT, мс), час сповільнення піка E (DTe, мс). Ознакою діастолічних порушень вважали значення E/A менше 0,78 або більше 1,78 ум. од., IVRT менше 60 або більше 88 мс, DTe менше 143 або більше 219 мс для хворих у віці 40-60 років, E/A менше 0,6 або більше 1,32 ум. од., IVRT менше 73 або більше 101 мс, DTe менше 142 або більше 258 мс – для хворих старше 60 років.

Діастолічна функція ЛШ характеризує розслаблення міокарда під час діастоли та його механічні властивості, тобто еластичність, жорсткість, податливість. При ІХС відбувається їх порушення. Вимірювання швидкості внутрішньосерцевих потоків та часових інтервалів за допомогою доплеркардіографії дає можливість визначити особливості наповнення лівого шлуночка.

Із параметрів функції ЛШ, отриманих за допомогою ЕхоКГ, інформативні передньо-заднє скорочення короткої осі ЛШ, відстань від Е-піку руху передньої стулки мітрального клапану до МШП, амплітуда руху кореню аорти. Передньо-заднє скорочення представляє відношення діастолічного (співпадаюче з вершиною зубця R на ЕКГ) і систолічного (закінчення зубця T на ЕКГ) розмірів ЛШ. В нормі цей показник складає 30 % і більше. В УЛНА з ІХС зменшення передньо-заднього скорочення до 20 % встановлено у 22 % хворих.

Встановлені порушення систолічної функції ЛШ в УЛНА визначались зниженням ФВ, переважно в межах 45-52 %, і були значимі відносно контролю. У половини УЛНА зі стенокардією ФК ІІІ зареєстровано зниження ФВ менше 50 %, у 19 % хворих – менше 45 %.

За нашими даними більшість ехокардіографічних показників, що характеризують структурно-функціональний стан міокарда, в УЛНА та в контролі відрізнялись незначно. Однак, в УЛНА при відсутності достовірних відмінностей маси міокарду та ІММ ЛШ середні значення товщини задньої стінки ЛШ і МШП, а також відносна товщина стінки ЛШ були достовірно вищими. Відносне число осіб зі збільшенням товщини задньої стінки ЛШ та МШП в діастолу було також вищим серед УЛНА (відповідно 22,1 і 47,8 % проти 18,3 і 38,1 % у неопромінених осіб, $p > 0,05$).

Концентричне ремоделювання ЛШ склало 16,8 % в УЛНА і 21,7 % в контролі (рис. 8).

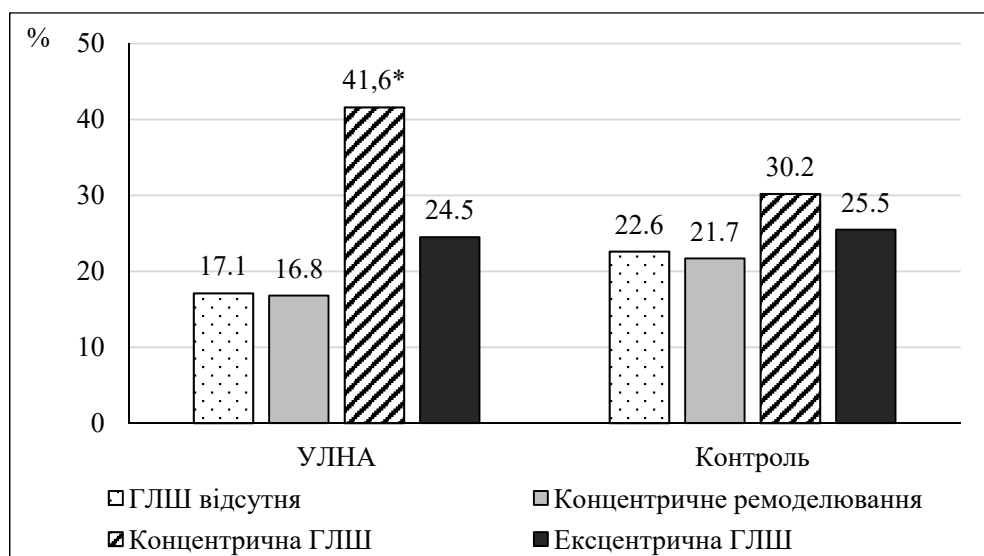


Рисунок 8 – Відносна кількість УЛНА з ІХС та хворих контрольної групи із зміненою геометрією ЛШ (* – достовірна відмінність з відповідними даними в контролі, $p < 0,05$)

Частота концентричної ГЛШ в основній групі перевищувала дані в контролі ($p < 0,05$) в 1,4 раза. Частота ексцентричної ГЛШ в УЛНА та контролі практично не розрізнялась. Вважають, що морфологічним субстратом ремоделювання ЛШ є активація певних ділянок геному, молекулярні, клітинні, інтерстиціальні зміни.

Порушення діастолічної функції ЛШ в УЛНА з ІХС характеризувалось достовірно

довшим, ніж в контролі, часом ізовольометричного розслаблення. Характерними для обстежених з перенесеним у минулому ІМ були дилатація камери ЛШ, зниження скоротливої здатності міокарда.

Встановили, що для носіїв генотипу ТТ хворих на ІХС в порівнянні з носіями генотипів СС і СТ була характерна достовірна перевага ГЛШ ексцентричного типу (рис. 9).

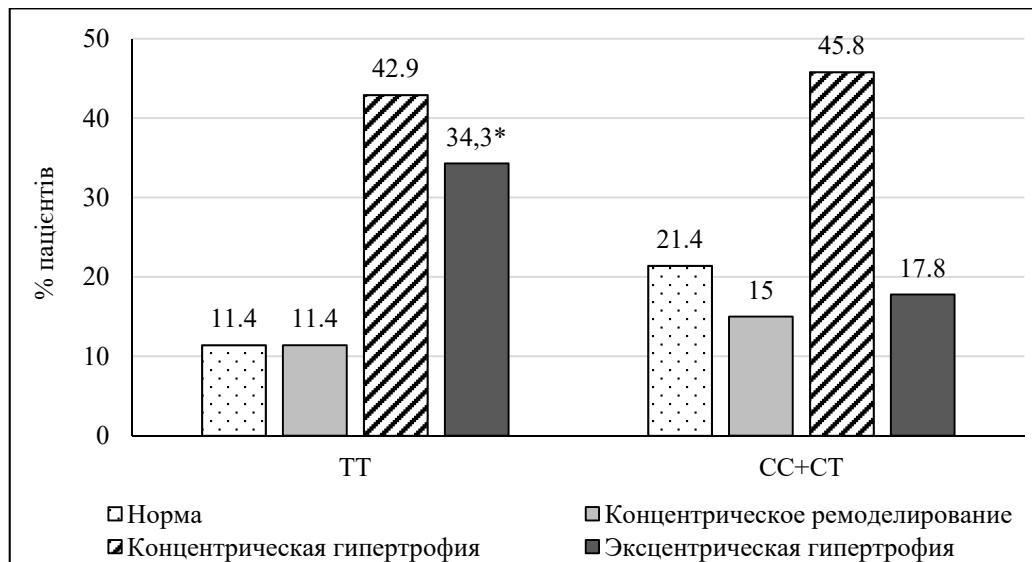


Рисунок 9 – Розподіл типів ГЛШ в залежності від генотипів гена фосфодіестерази 4D у хворих на ІХС (* – достовірна відмінність з відповідними типом ГЛШ, $p < 0,05$)

Незважаючи на близькі за значенням середні об'єми ЛШ, була виявлена наступна закономірність при відсутності статистичної вірогідності (рис. 10): у носіїв генотипу ТТ було більше осіб зі збільшеним КДО і КСО, а отже і порожниною ЛШ, та зниженою ФВ. Найменша частота порушень була у носіїв генотипу СС, а пацієнти з генотипом СТ займали проміжну позицію.

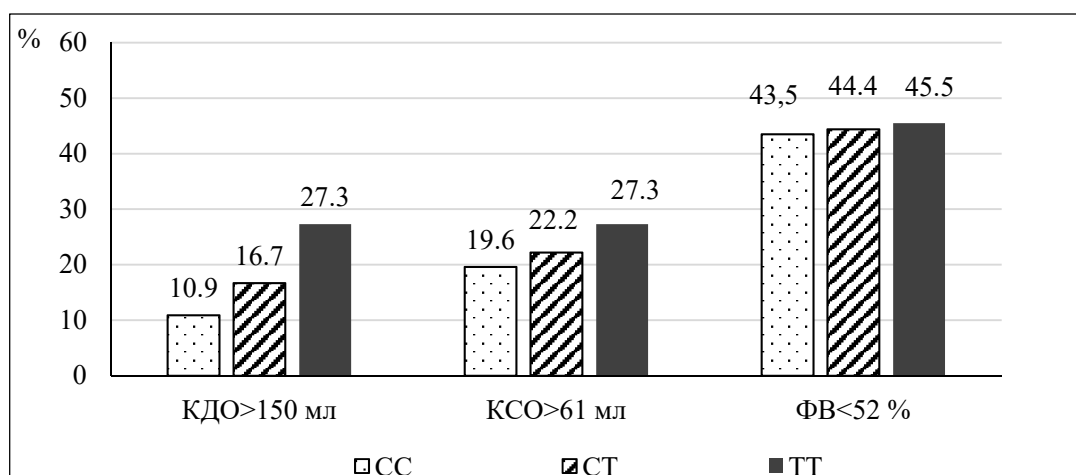


Рисунок 10 – Відносна кількість обстежених із зміненими показниками систолічної функції ЛШ в залежності від генотипів rs966221 (SNP83) гена *PDE4D* у хворих на ІХС

ВИСНОВОК

В рекомендаціях, що пропонуються, представлені сучасні погляди на ІХС, технології її діагностики в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської аварії у віддаленому періоді, важливе значення поліморфізму rs966221 гену фосфодіестерази 4D в оцінці ризику розвитку та прогресування ІХС, особливо в поєднанні з радіаційними та нерадіаційними факторами. Коректну діагностику ІХС забезпечує вибір методів.

Впровадження рекомендацій в медичних закладах практичної охорони здоров'я сприятиме підвищенню ефективності діагностики ІХС в УЛНА на ЧАЕС, профілактиці її негативного перебігу, зменшенню впливу на стан здоров'я, працездатність та якість життя.

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Гены атеросклероза и сердечно-сосудистые заболевания [Текст] / Н. А. Малыгина, И. В. Костомарова, Н. Н. Водолагина и др. // Клиническая медицина. – 2011. – № 3. – С. 14-18.
2. Імунопатологічні реакції та імуногенетичні чинники при ішемічній хворобі серця [Текст] / М. І. Лутай [та ін.] // Журнал АМН України. – 2010. – № 2. – С. 245-261
3. Ремоделювання серця у хворих на інфаркт міокарда, які зазнали професійного впливу ксенобіотиків [Текст] / Ю. Г. Кияк, Т. М. Соломенчук, Л. О. Тишко, Л. М. Копчак // Сімейна медицина. – 2011. – № 2. – С. 3-8.
4. Корнацький, В. М. Динаміка стану здоров'я населення України [Текст] / В. М. Корнацький, Т. С. Манойленко / Стрес і хвороби системи кровообігу (посібник). Під ред. В. М. Коваваленка, В. М. Корнацького. – К. : "СПД ФО "Коломіцин В.Ю.", 2015. – С. 10-170.
5. Петин, В. Г. Комбинированное биологическое действие ионизирующих излучений и других вредных факторов окружающей среды (научный обзор) [Текст] / В. Г. Петин, И. П. Дергачева, Г. П. Жураковская // Радиация и риск. – 2001. – Вып. 12. – С. 117-134.
6. Плєскач, Г. В. Асоціація поліморфізму гена фосфодіестерази 4D з ризиком розвитку інфаркту міокарда в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС [Текст] / Г. В. Плєскач, О. М. Настіна, Д. О. Білий, А. А. Чумак // Український медичний часопис. – 2014. – № 3 (101). – С. 126-130.
7. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [Text] / R. M. Lang [et al.] // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2015. V. 16. – P. 233-271.