

УДК 616-005.4:616.13-089

Результати холтерівського моніторування електрокардіограми у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок та чинники, асоційовані з виявленими порушеннями

В.Й. Целуйко¹, О.Д. Ярова^{1, 2}¹ Харківська медична академія післядипломної освіти² Сумський обласний кардіологічний диспансер

КЛЮЧОВІ СЛОВА: атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок, ішемічна хвороба серця, холтерівське моніторування

Атеросклероз розглядають як полісистемний процес. Він є предметом дослідження сучасної медицини, що порушує низку практичних питань [8, 10, 18], серед яких – вивчення клініко-інструментальних особливостей недостатності артеріального кровоплину в пацієнтів з атеросклерозом периферичних артерій нижніх кінцівок (АПАНК). Провідну роль у розвитку атеросклеротичного ураження відіграє зменшення рівня оксиду азоту [8], спричинене зниженням активності ендотеліальної NO-синтази (eNOs), що є генетично детермінованим і пов'язане з наявністю алеля С у положенні –786 промоторної ділянки гена eNOs [7, 15, 17]. Згідно з даними досліджень, на АПАНК страждають майже 10 % населення [16], а у віці понад 70 років – 15–20 % [13], серед яких ішемічну хворобу серця (ІХС) спостерігають у 62–65 % випадків [16, 20]. Смертність від АПАНК посідає третє місце серед серцево-судинної патології, поступаючись ІХС та мозковому інсульту [9]. Враховуючи такі дані, АПАНК розглядають як окремий предиктор серцево-судинних подій, що підвищує частоту фатальних випадків у 6 разів [16]. При цьому наявність ІХС документовано погіршує прогноз у хворих на АПАНК [6, 10]: ризик виникнення інфаркту міокарда (ІМ) у хворих на АПАНК підвищений втричі, а ішемічний інсульт розвивається у 4 рази частіше [13].

З огляду на те, що хворі на АПАНК через обмеження рухової активності несвоєчасно суб'єктивно виявляють перші клінічні ознаки коронарної недостатності, необхідним є дослідження стану коронарного кровоплину навіть за відсутності клінічних виявів ІХС. Окрему роль у діагностиці ішемії міокарда відведено добовому моніторуванню електрокардіограми (ЕКГ), яке дає змогу зареєструвати і динамічно оцінити ішемічні зміни як вияв коронарної недостатності та вивчити порушення ритму і провідності.

Мета роботи – оцінити результати добового моніторування електрокардіограми у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок та дослідити наявність зв'язку з клінічними й генетичними (поліморфізм Т(–786)С промотора гена eNOs) показниками.

Матеріали і методи

У дослідження залучили 100 пацієнтів з АПАНК (усі чоловіки, середній вік (60,7±0,9) року), які лікувалися в хірургічному відділенні Сумської міської клінічної лікарні № 5.

Відповідно до Гельсінкської декларації всім пацієнтам надано інформацію про клінічне дослідження та взято згоду на участь у ньому. У комплексі дослідження, окрім загальноприйнятого обстеження хворих, застосовували ехокардіо-

графію, ультразвукове дослідження судин нижніх кінцівок та сонних артерій (СА) з кількісною оцінкою товщини комплексу інтима – медія (ТКІМ) за загальноприйнятими методиками на апараті Toshiba Arlio (Японія) [12]. Холтеровське моніторування (ХМ) ЕКГ проведено 75 (75,0 %) хворим.

Виявлення атеросклеротичних бляшок та/або значення ТКІМ понад 0,9 мм для СА [16] вважали об'єктивним критерієм атеросклеротичного ураження судин. При проведенні ХМ ЕКГ ішемію міокарда та порушення ритму оцінювали згідно зі стандартизованою методикою [1]. За аналізом архіву медичної документації, 18 (18 %) хворих мали дані про проведену селективну коронарну ангіографію (СКГ) методом селективної катетеризації вінцевих артерій (ВА) на установці Ziehm Vision (Німеччина) з програмним забезпеченням за загальноприйнятою методикою [3]. Оцінювали кількість ВА зі стенозом > 50 %, локалізацію стенозів у проксимальному або дистальному сегментах ВА за класифікацією Американської асоціації серця [11]. ІХС верифікували за наявності зміщень сегмента ST ішемічного характеру [1] при ХМ ЕКГ, ділянок локальної асинергії міокарда лівого шлуночка за даними ехокардіографії, з якими збігається локалізація патологічних зубців Q на ЕКГ, фіксованого стенозу > 50 % хоча б однієї з ВА за даними СКГ та перенесеного в анамнезі ІМ за критеріями ESC/ACCF/ANA/WHF 2012 р. [19].

Вивчення алельного поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу з використанням наборів реактивів «SNP-Експрес» (ООО НПФ «Литех», Росія). ДНК отримували з букального епітелію за допомогою реагенту «ДНК-Експрес» (ООО НПФ «Литех», Росія) згідно з інструкцією. Правильність розподілу частот генотипів визначали відповідністю рівноваги Харді – Вайнберга ($p^2+2pq+q^2=1$). Статистичну обробку отриманих даних здійснено за допомогою пакета статистичних програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США), Excel-2003. За нормального розподілу кількісні ознаки представлено у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ($M\pm\sigma$). Відмінності якісних ознак у групах оцінювали за допомогою критерію χ^2 Пірсона з поправкою Йейтса для малих вибірок. Різницю вважали статистично значущою при $P<0,05$. Ймовірність впливу показників, що вивчалися, на вірогідність розвитку подій визна-

чали за відношенням шансів (ВШ) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ). Встановлення зв'язків між досліджуваними показниками проводили з використанням кореляційного аналізу [2].

Результати та їх обговорення

Середній вік маніфестації АПАНК у обстежених чоловіків становив ($53,76\pm 0,67$) року. Згідно з класифікацією Покровського – Фонтейна у 8 (8 %) з них діагностовано хронічну ішемію нижніх кінцівок ІІА стадії, у 14 (14 %) – ІІБ стадії, у 44 (44 %) – ІІІ стадії та у 34 (34 %) – ІІІІ стадії. У 37 (37 %) хворих було верифіковано ІХС. Серед них у 24 (24 %) обстежених діагноз встановлено при виявленні ішемічних змін методом ХМ ЕКГ. У інших 13 пацієнтів з ІХС діагноз було підтверджено за допомогою вивчення медичної документації: 9 пацієнтів мали дані про перенесений ІМ (серед них 7 – з патологічним зубцем Q) та у 4 хворих виявлено гемодинамічно значущі стенози ВА за даними СКГ. Особливий інтерес становить виявлення субклінічної коронарної недостатності. Але в нашому дослідженні не зареєстровано випадків безбольової ішемії міокарда, що, ймовірно, пов'язано з особливостями вибірки пацієнтів.

Хворих було розділено на дві клінічні групи залежно від наявності ІХС (табл. 1). До 1-ї групи увійшло 63 (63 %) чоловіки без верифікованої ІХС (середній вік ($62,65\pm 9,55$) року), 2-гу групу становили 37 (37 %) пацієнтів з ІХС (середній вік ($57,49\pm 6,88$) року). ХМ ЕКГ проведено всім пацієнтам 2-ї групи та 38 хворим 1-ї групи. Усі хворі 2-ї групи мали клінічні ознаки стабільної стенокардії напруження: у 20 (54,1 %) хворих діагностовано ІІ функціональний клас, а у 17 (45,9 %) хворих – ІІІ. ІМ перенесли 16 (43,3 %) хворих, при цьому повторні ІМ в анамнезі мали 2 (5,4 %) пацієнти. Одинадцять (29,7 %) хворих перенесли ІМ з патологічним зубцем Q та 5 (13,6 %) – без зубця Q. За даними СКГ, яку проведено 18 хворим, односудинне ураження ВА виявлено у 4 (22,2 %) осіб, двосудинне – у 10 (55,6 %), ураження трьох ВА – у 4 (22,2 %).

Згідно з даними, отриманими нами раніше [4], хворі 2-ї групи були молодшими ($P=0,005$), мали менший середній вік маніфестації АПАНК ($P=0,001$), більш тяжкий ступінь ішемічного ураження артерій нижніх кінцівок ($P=0,024$; див. табл. 1) та частіше виявлялися носіями мінорного алеля С і генотипу С/С поліморфізму

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок

Показник	1-ша група (n=63)	2-га група (n=37)	χ^2	P	ВШ [95 % ДІ]
Середній вік, роки	62,65±9,55	57,49±6,88		0,005	
Середній вік манифестації АПАНК, роки	55,46±7,01	50,86±4,97		0,001	
АПАНК					
IIA стадії	8 (12,7 %)	–	3,53	0,06	0,65 [0,27–1,58]; P=0,48
IIB стадії	12 (19,0 %)	2 (5,4 %)	3,60	0,06	0,65 [0,27–1,58]; P=0,48
III стадії	27 (42,9 %)	17 (45,9 %)	0,09	0,76	0,36 [0,16–0,85]; P=0,03
IV стадії	16 (25,4 %)	18 (48,7 %)	5,62	0,02	
Дисліпідемія ¹	46 (73,0 %)	27 (72,9 %)	0,01	0,97	1,00 [0,41–2,49]; P=0,82
Артеріальна гіпертензія	32 (50,8 %)	23 (62,2 %)	1,22	0,27	0,63 [0,28–1,44]; P=0,37
Тютюнокуріння	32 (50,8 %)	22 (59,5 %)	0,70	0,40	0,70 [0,32–1,60]; P=0,53
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,45±4,93	29,30±3,98		0,38	
Цукровий діабет 2-го типу	15 (23,8 %)	13 (35,1 %)	1,48	0,22	0,58 [0,24–1,39]; P=0,97
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ ²	35 (55,6 %)	25 (67,6 %)	1,40	0,24	0,60 [0,26–1,41]; P=0,33
ГПМК в анамнезі	5 (7,9 %)	8 (21,6 %)	2,74	0,097	0,31 [0,10–1,04]; P=0,097
Атеросклероз СА	13 (20,6 %)	21 (56,8 %)	13,55	0,0002	0,20 [0,09–0,49]; P=0,0005
Ожиріння	28 (44,5 %)	14 (37,8 %)	0,42	0,06	
ТКІМ	0,98±0,37	1,22±0,44		0,004	
ТКІМ ≥ 0,9 мм	13	21	13,55	0,0002	0,20 [0,09–0,49]; P=0,0005
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	73,78±11,66	66,97±10,63		0,004	
ШКФ < 60 мл/(хв · 1,73 м ²)	6 (9,5 %)	10 (27 %)	5,31	0,02	0,28 [0,10–0,87]; P=0,043

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm \sigma$. ССЗ – серцево-судинні захворювання; ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації. ¹ До призначення ліпідознижувальної терапії. ² Для чоловіків вік < 55 років, для жінок < 65 років.

T(–786)C промотора гена eNOs: 56 (75,6 %) проти 53 (42,1 %) осіб (P=0,00001) та 22 (59,5 %) проти 19 (30,2 %) осіб (P=0,008) відповідно (табл. 2). Із джерел літератури [14] відомо, що наявність алеля C та генотипу C/C поліморфізму T(–786)C промотора гена eNOs розглядається як генетичне підґрунтя виникнення ІХС. При проведенні кореляційного аналізу в нашому дослідженні виявлено, що ішемічні зміни на ЕКГ, зафіксовані при добовому моніторингу в пацієнтів 2-ї групи, мають прямий статистичний зв'язок з молодим віком хворих (P=0,045) та раннім віком манифестації АПАНК (P=0,02), атеросклеротичним ураженням СА (P=0,004), вищою частотою перенесених ГПМК (P=0,007), наявністю алеля C означеного поліморфізму в генотипі хворих (P=0,002).

Враховуючи провідну роль традиційних чинників ризику в прогнозі та перебігу атеросклерозу [5, 18], в нашому дослідженні визначено їх вплив на клініко-лабораторні й інструментальні показники. Встановлено (див. табл. 1), що групи були однорідними за поширеністю таких чинників ризику, як обтяжена спадковість щодо ран-

нього розвитку ССЗ (діагностована у 60 % хворих), цукровий діабет 2-го типу (28 %), артеріальна гіпертензія (55 %), ожиріння (42 %), тютюнокуріння (54 %), дисліпідемія до призначення ліпідознижувальної терапії (73 %). Атеросклеротичне ураження СА статистично значуще частіше спостерігали у хворих 2-ї групи (56,8 проти 20,6 %, P=0,0002). Проте частота перенесених в анамнезі ГПМК не відрізнялася в обох групах. Зниження ШКФ менше ніж 60 мл/(хв · 1,73 м²), яке є негативним прогностичним маркером у хворих із ССЗ, частіше виявлялося у пацієнтів 2-ї групи (P=0,02) і згідно з даними кореляційного аналізу пов'язане з наявністю шлуночкових порушень ритму (P=0,03) та постійної форми фібриляції передсердь – ФП (P=0,02) при проведенні ХМ ЕКГ.

Суправентрикулярні порушення ритму мали хворі обох груп (табл. 3). При проведенні ХМ ЕКГ встановлено, що у 2-й групі частота суправентрикулярних та шлуночкових порушень ритму була статистично значуще вищою (P=0,002 та P=0,006 відповідно). Хворі II групи, в яких зареєстровані суправентрикулярні аритмії,

Таблиця 2

Частота виявлення генотипів та алелів поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок

Показник	1-ша група (n=63)	2-га група (n=37)	χ^2	P	ВШ [95 % ДІ]
Генотип T/T	29 (46,0 %)	3 (8,1 %)	13,71	0,0002	9,67 [2,53–28,11]; P=0,0002
Генотип C/T	15 (23,8 %)	12 (32,4 %)	0,50	0,48	0,65 [0,27–1,58]; P=0,48
Генотип C/C	19 (30,2 %)	22 (59,5 %)	8,27	0,008	0,29 [0,13–0,70]; P=0,008
Алель C	53 (42,1 %)	56 (75,6 %)	19,91	0,00001	0,23 [0,13–0,45]; P=0,00001
Алель T	73 (57,9 %)	18 (24,4 %)	19,91	0,00001	4,29 [2,23–7,90]; P=0,00001

Таблиця 3

Результати добового моніторування ЕКГ у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок

Показник	1-ша група (n=63)	2-га група (n=37)	χ^2	P	ВШ [95 % ДІ]
Синусовий ритм	38 (100 %)	33 (89,2 %)	4,34	0,04	10,34 [0,54–199,3]; P=0,12
Суправентрикулярні порушення ритму	14 (36,9 %)	28 (75,7 %)	9,9	0,002	0,19 [0,07–0,51]; P=0,001
Синусова тахікардія	6 (15,8 %)	6 (16,2 %)	0,003	0,96	0,97 [0,28–3,33]; P=0,96
Синусова брадикардія	2 (5,2 %)	1 (2,7 %)	0,32	0,57	2,0 [0,17–23,05]; P=0,58
Суправентрикулярна екстрасистолія	5 (13,0 %)	15 (40,6 %)	7,19	0,007	0,22 [0,07–0,70]; P=0,01
– поодинокі	3 (7,8 %)	2 (5,4 %)	0,19	0,67	1,5 [0,24–9,54]; P=0,67
– часті	2 (5,2 %)	13 (35,1 %)	10,46	0,001	0,10 [0,02–0,50]; P=0,005
Короткі пароксизми СВТ	1 (2,6 %)	3 (8,1 %)	1,12	0,29	0,30 [0,03–3,09]; P=0,32
ФП постійна форма	–	4 (10,8 %)	4,34	0,04	
Короткі пароксизми ФП	–	8 (21,6 %)	9,19	0,003	
Шлуночкові порушення ритму	8 (21 %)	19 (51,4 %)	7,47	0,006	0,25 [0,09–0,69]; P=0,008
Поодинокі шлуночкові екстрасистоли	7 (18,2 %)	12 (32,4 %)	1,95	0,16	0,47 [0,16–1,37]; P=0,17
Часті монотопні шлуночкові екстрасистоли (> 30 за 1 год)	1 (2,6 %)	4 (10,8 %)	2,02	0,16	0,22 [0,02–2,10]; P=0,19
Часті політопні шлуночкові екстрасистоли	–	3 (8,1 %)	3,2	0,07	
Монотопні парні шлуночкові екстрасистоли	–	4 (10,8 %)	4,34	0,04	
Шлуночкова парасистолія	–	1 (2,7 %)	1,04	0,31	
Порушення провідності	1 (2,6 %)	8 (21,6 %)	6,4	0,01	0,10 [0,01–0,82]; P=0,03
АВ-блокада I ступеня	1 (2,6 %)	3 (8,1 %)	1,11	0,29	0,31 [0,03–3,09]; P=0,32
Транзиторна СА-блокада II ступеня	–	1 (2,7 %)	1,04	0,31	
ПБЛНПГ	–	2 (5,4 %)	2,11	0,15	
З них транзиторна	–	1 (2,7 %)	1,04	0,31	
ПБПНПГ	–	2 (5,4 %)	2,11	0,15	
Ознаки ішемії міокарда	–	24 (64,9 %)	36,3	0	

Примітка. СВТ – суправентрикулярна тахікардія; АВ-блокада – атривентрикулярна блокада; СА-блокада – синоатріальна блокада; ПБЛНПГ – повна блокада лівої ніжки пучка Гіса, ПБПНПГ – повна блокада правої ніжки пучка Гіса.

частіше виявлялися носіями алеля С (P=0,008) (табл. 4).

ФП зафіксовано лише в пацієнтів 2-ї групи (див. табл. 3). Постійну форму ФП зареєстровано у 4 хворих, які мали генотип C/C означеного поліморфізму. А у 8 пацієнтів з пароксизмальною

формою ФП питома вага генотипів поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs була такою: T/T – 1 (12,5 %) хворий, C/T – 1 (12,5 %) та C/C – 6 (75 %), при проведенні аналізу генетичних показників у цих пацієнтів статистично значуще вищою була частота виявлення алеля С

Таблиця 4

Розподіл генотипів та алелів поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs у хворих із суправентрикулярними порушеннями ритму

Показник	Без ІХС (n=14)	З ІХС (n=28)	χ^2	P	ВШ [95 % ДІ]
Генотип Т/Т	6 (42,8 %)	3 (10,7 %)	3,98	0,047	6,25 [1,27–30,90]; P=0,03
Генотип С/Т	4 (28,6 %)	8 (28,6 %)	0,13	0,72	1,0 [0,24–4,14]; P=1,0
Генотип С/С	4 (28,6 %)	17 (60,7 %)	2,68	0,10	0,26 [0,07–1,04]; P=0,06
Алель Т	16 (57,2 %)	14 (25 %)	7,06	0,008	4,0 [1,53–10,47]; P=0,005
Алель С	12 (42,8 %)	42 (75 %)	7,06	0,008	0,25 [0,10–0,66]; P=0,005

Таблиця 5

Розподіл генотипів та алелів поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs у хворих із суправентрикулярною екстрасистолією

Показник	Без ІХС (n=5)	З ІХС (n=15)	χ^2	P	ВШ [95 % ДІ]
Генотип Т/Т	3 (60,0 %)	1 (6,7 %)	3,75	0,053	21,0 [1,40–314,06]; P=0,03
Генотип С/Т	1 (20,0 %)	5 (33,4 %)	0	1,0	0,50 [0,04–5,74]; P=0,58
Генотип С/С	1 (20,0 %)	9 (59,9 %)	1,07	0,3	0,17 [0,02–1,88]; P=0,15
Алель Т	7 (70,0 %)	7 (46,7 %)	5,28	0,02	7,67 [1,56–37,80]; P=0,01
Алель С	3 (30,0 %)	23 (53,3 %)	5,28	0,02	0,13 [0,03–0,64]; P=0,01

Таблиця 6

Розподіл генотипів та алелів поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs у хворих з шлуночковими аритміями

Показник	Без ІХС (n=8)	З ІХС (n=19)	χ^2	P	ВШ [95 % ДІ]
Генотип Т/Т	5 (62,5 %)	2 (10,5 %)	5,44	0,02	14,17 [1,83–109,86]; P=0,01
Генотип С/Т	1 (12,5 %)	4 (21,0 %)	0	1,0	0,54 [0,05–5,72]; P=0,60
Генотип С/С	2 (25 %)	13 (68,5 %)	2,72	0,10	0,15 [0,02–0,99]; P=0,049
Алель Т	11 (68,8 %)	8 (21,1 %)	9,24	0,002	8,25 [2,22–30,69]; P=0,002
Алель С	5 (31,2 %)	30 (78,9 %)	9,24	0,002	0,12 [0,03–0,45]; P=0,001

(P=0,002). Проведений кореляційний аналіз показав, що реєстрація ФП пов'язана з наявністю перенесених ІМ (P=0,02, у тому числі повторними P=0,0001), зниженням ШКФ (P=0,02) та асоціювалася з реєстрацією шлуночкових порушень ритму (P=0,0001).

Суправентрикулярна екстрасистолія за даними ХМ була зафіксована у хворих обох клінічних груп (див. табл. 3): у 1-й групі – 5 пацієнтів (генотипи: Т/Т – 3 (60,0 %), С/Т – 1 (20,0 %), С/С – 1 (20,0 %)), у 2-й групі – 15 хворих (генотипи: 1 (6,7 %), 5 (33,4 %) та 9 (59,9 %) відповідно) (табл. 5). Поширеність суправентрикулярної екстрасистолії була вищою у хворих на АПАНК із супутньою ІХС (P=0,001). Згідно з даними проведеного нами генетичного аналізу (див. табл. 5) встановлено, що в пацієнтів 2-ї групи із суправентрикулярною екстрасистолією статистично значуще частіше траплявся алель С (P=0,02).

В обох групах не виявлено суттєвої різниці між частотою таких аритмій, як пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія, синусова тахі- та брадикардія. У 27 хворих на АПАНК виявлено шлуночкові порушення ритму (див. табл. 3). Серед них питома частота генотипів означеного

поліморфізму була такою (табл. 6): у 1-й групі генотип Т/Т виявлено у 5 (62,5 %) осіб, С/Т – у 1 (12,5 %) та С/С – у 2 (25 %) хворих, а у 2-й групі – у 2 (10,5 %), 4 (21,0 %) та 13 (68,5 %) пацієнтів відповідно. Порівняльний аналіз розподілу частот алелів і генотипів між обстеженими групами показав, що хворі на АПАНК із супутньою ІХС статистично значуще частіше є носіями алеля С (P=0,002).

Поодинокую та часту монотопну шлуночкову екстрасистолію реєстрували порівняно однаково в обох групах (див. табл. 3). Парні монотопні та часті політопні шлуночкові екстрасистоли було виявлено лише у хворих на ІХС.

За допомогою кореляційного аналізу, окрім зазначеного вище, встановлено прямий зв'язок між реєстрацією шлуночкових порушень ритму та обтяженим сімейним анамнезом за ССЗ (P=0,034) і тютюнокурінням (P=0,0001).

При проведенні ХМ ЕКГ (див. табл. 3) порушення провідності частіше виявляли у хворих на ІХС ($\chi^2=6,4$; P=0,01): транзиторну синоатріальну блокаду II ступеня мав 1 (2,7 %) хворий з поліморфізмом С/С, ПБЛНПГ – 2 (5,4 %) пацієнти, які були носіями генотипу С/С (50,0 %) та С/Т

(50,0 %), ПБПНПГ – 2 (5,4 %) чоловіки з генотипом С/С (50,0 %) та С/Т (50,0 %). Атріовентрикулярна блокада I ступеня однаково часто траплялася в обох групах, в генотипі пацієнтів переважав алель С ($\chi^2=6,25$; $P=0,01$).

Висновки

1. Ішемічні зміни електрокардіограми у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок статистично значуще частіше асоціюються з молодшим віком пацієнтів ($P=0,045$), більш ранньою маніфестацією атеросклерозу ($P=0,02$), наявністю алеля С поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs ($P=0,002$), ознаками ураження сонних артерій ($P=0,004$) та перенесеними гострими порушеннями мозкового кровообігу ($P=0,007$).

2. За даними холтерівського моніторингу електрокардіограми порушення ритму і провідності виявлялися у хворих із клінічними ознаками як атеросклерозу периферичних артерій нижніх кінцівок, так і атеросклерозу вінцевих артерій. За наявності ішемічної хвороби серця статистично значуще вищими були поширеність суправентрикулярних ($P=0,002$) і шлуночкових ($P=0,006$) порушень ритму і частота виявлення алеля С ($P=0,008$ та $P=0,002$ відповідно). Порушення провідності реєстрували частіше у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок із супутньою ішемічною хворобою серця ($P=0,01$), проте не встановлено статистично значущого зв'язку з певним генотипом поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs.

3. Постійна форма фібриляції передсердь виявлена лише у хворих на ішемічну хворобу серця, які є носіями алеля С, і статистично значуще частіше траплялася в пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда ($P=0,02$) та зниженням швидкості клубочкової фільтрації ($P=0,02$).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання статті – В.Ц., О.Я.; збір матеріалу – О.Я.; редагування статті – В.Ц.

Література

- Бобров В.О., Жарінов О.Й., Куць В.О. та ін. Амбулаторне моніторування ЕКГ. Сучасні технології, діагностичні можливості, показання: медичний посібник. Київська медична академія післядипломної освіти. – Л.: Медицина світу, 2014. – 68 с.
- Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П. и др. Методы стати-

стической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. – М.: РКНПК, 2012. – 42 с.

3. Соколов Ю.Н., Соколов М.Ю., Терентьев В.Г. Коронарная болезнь и интервенционная кардиология. – К.: Морион, 2011. – 767 с.

4. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Ярова О.Д. Клініко-генетичні чинники, пов'язані з виявами ішемічної хвороби серця у пацієнтів з атеросклерозом периферійних артерій нижніх кінцівок // Серце і судини. – 2016. – № 2. – С. 54–60.

5. Araki Y., Kumakura H., Kanai H. et al. Prevalence and risk factors for cerebral infarction and carotid artery stenosis in peripheral arterial disease // Atherosclerosis. – Vol. 223 (2). – 2012. – P. 473–477.

6. Bouisset F., Bongard V., Ruidavets J.B. et al. Prognostic usefulness of clinical and subclinical peripheral arterial disease in men with stable coronary heart disease // Amer. J. Cardiology. – 2012. – Vol. 10 (2). – P. 197–202.

7. Ciftci C., Melil S., Cebi Y. et al. Association of endothelial nitric oxide synthase promoter region (T(-786)C) gene polymorphism with acute coronary syndrome and coronary heart disease // Lipids in Health and Disease. – 2008. – Vol. 7 (5). doi: 10.1186/1476-511X-7-5.

8. Forstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease // Eur. J. Physiology. – 2010. – Vol. 459. – P. 923–939.

9. Fowkes F., Rudan P., Aboyans V. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis // Lancet. – 2013. – Vol. 382 (9901). – P. 1329–1340.

10. Hussein A., Uno K., Wolski K. et al. Peripheral arterial disease and progression of coronary atherosclerosis // Amer. J. Cardiology. – 2011. – Vol. 57 (10). – P. 1220–1225.

11. Jiangping S., Zhe Z., Wei W. et al. Assessment of coronary artery stenosis by coronary angiography // Circulation. – 2013. – Vol. 6. – P. 262–268.

12. Key Data Elements and Definitions for Peripheral Atherosclerotic Vascular Disease: a Report of the American College of Cardiology Foundation // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2012. – Vol. 59 (3). – P. 294–353.

13. Liu D., Jiang Z., Dai L. et al. Association between the 786T > C 1 polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis // Gene. – 2014. – Vol. 545 (1). – P. 175–183.

14. Mahmoodi K., Soltanpour M., Kamali K. Assessment of the role of plasma nitric oxide levels, T(-786)C genetic polymorphism, and gene expression levels of endothelial nitric oxide synthase in the development of coronary artery disease // Intern. J. Research Med. Sciences. – 2017. – Vol. 22. – P. 34.

15. Metzger I., Sertorio J., Tanus J. et al. Modulation of nitric oxide formation by endothelial nitric oxide synthase gene haplotypes // Free Radical Biology and Medicine. – 2007. – Vol. 43. – P. 987–992.

16. Peach G., Griffin M., Jones K. et al. Diagnosis and management of peripheral arterial disease // Brit. Med. J. – 2012. – Vol. 345. – P. 36–41.

17. Salimi S., Naghavi A., Firoozrai M. et al. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T(-786)C gene polymorphism in coronary artery disease // Pathophysiology. – 2012. – Vol. 19 (3). – P. 157–162.

18. Selvin E., Erlinger T. Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in the United States // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 738–743.

19. Thygesen K., Alpert J., Jaffe A. et al. Third universal definition of myocardial infarction (Guidelines) // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 2551–2567.

20. Tosaka A., Ishihara T., Iida O. Angiographic evaluation and clinical risk factors of coronary artery disease in patients with peripheral artery disease // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2014. – Vol. 63, Iss. 12.

Результаты холтеровского мониторирования электрокардиограммы у больных атеросклерозом периферических артерий нижних конечностей и факторы, ассоциированные с выявленными нарушениями

В.И. Целуйко¹, Е.Д. Яровая^{1,2}

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования

² Сумской областной кардиологической диспансер

Цель работы – оценить результаты суточного мониторирования электрокардиограммы у больных атеросклерозом периферических артерий нижних конечностей (АПАНК) и исследовать наличие связи с клиническими и генетическими (полиморфизм T(-786)C промотора гена eNOs) показателями.

Материал и методы. Обследовано 100 мужчин с АПАНК, средний возраст – (60,7±0,9) года. Кроме общепринятых исследований, проводили холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, эхокардиографию, доплер-ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей и сонных артерий, селективную коронарную ангиографию. Аллельный полиморфизм T(-786)C гена eNOs исследовали с помощью полимеразной цепной реакции. Больные были разделены на две группы: 1-я – 63 (63 %) пациента без ишемической болезни сердца (ИБС), 2-я – 37 (37 %) пациентов с ИБС.

Результаты. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), чаще регистрируемое во 2-й группе, было связано с желудочковыми нарушениями ритма (P=0,03) и фибрилляцией предсердий (P=0,02). Суправентрикулярные аритмии выявлены у 42 пациентов. Больные 2-й группы с суправентрикулярной аритмией чаще являлись носителями аллеля С (P=0,008). Желудочковые аритмии обнаружены у 27 больных. Среди них пациенты с сопутствующей ИБС чаще были носителями аллеля С (P=0,002). Выявлена связь между фибрилляцией предсердий и стенокардией (P=0,045), перенесенным инфарктом миокарда (P=0,02), снижением СКФ (P=0,02). Нарушение проводимости чаще регистрировали у больных 2-й группы (P=0,01).

Выводы. Ишемические изменения ЭКГ статистически значимо чаще ассоциируются с более молодым возрастом пациентов (P=0,045), более ранней манифестацией АПАНК (P=0,02), наличием аллеля С полиморфизма T(-786)C промотора гена eNOs (P=0,002), признаками поражения сонных артерий (P=0,004) и перенесенными острыми нарушениями мозгового кровообращения (P=0,007). По данным ХМ ЭКГ нарушения ритма и проводимости регистрировали как у больных АПАНК, так и у пациентов с атеросклерозом венечных артерий. При наличии ИБС статистически значимо выше была распространенность суправентрикулярных (P=0,002) и желудочковых (P=0,006) нарушений ритма и встречаемость аллеля С (P=0,008 и P=0,002 соответственно). Нарушение проводимости чаще регистрировали у больных АПАНК с сопутствующей ИБС (P=0,01), однако не установлено статистически значимой связи с определенным генотипом полиморфизма T(-786)C промотора гена eNOs. Постоянная форма фибрилляции предсердий обнаружена только у больных ИБС, которые являются носителями аллеля С, и статистически значимо чаще встречается у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (P=0,02) и снижением СКФ (P=0,02).

Ключевые слова: атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, ишемическая болезнь сердца, холтеровское мониторирование.

Results of Holter ECG monitoring in patients with atherosclerosis of the arteries of lower extremities and factors associated with the revealed disorders

V.Y. Tseluyko¹, O.D. Yarova^{1,2}

¹ *Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine*

² *Sumy Regional Cardiology Dispanser, Sumy, Ukraine*

The aim – to evaluate the results of ECG daily monitoring in patients with peripheral arterial disease (PAD) of the lower extremities and to investigate association with clinical and genetic (T(-786)C polymorphism of the eNOs gene promoter parameters.

Material and methods. The study involved 100 men with lower extremities PAD, average age 60.7±0.9 years. We performed Holter monitoring, echocardiography, Doppler ultrasound of the lower extremities and carotid arteries, selective coronary angiography. The study of allelic polymorphism of eNOs gene promoter was performed by polymerase chain reaction.

Results and discussion. The patients were divided into 2 groups: I – 63 (63 %) without ischemic heart disease (IHD), II – 37 (37 %) patients with IHD. Decreased glomerular filtration rate (GFR), which was more often recorded in group II, was related to the ventricular arrhythmias (P=0.03) and atrial fibrillation (P=0.02). Supraventricular arrhythmias were found in 42 patients. Patients of the II group, in which supraventricular arrhythmias were registered, more often were carriers of C allele (P=0.008). Ventricular arrhythmias were detected in 27 patients. Among them, patients with concomitant coronary artery disease were more likely to be carriers of C allele (P=0.002). There was a relationship between atrial fibrillation and angina (P=0.045), past myocardial infarction (MI) (P=0.02, including repeated one, P=0.0001), decrease in GFR (P=0.02). Conduction defects were more often recorded in group II (P=0.01).

Conclusions. Ischemic ECG changes are significantly associated with the younger age (P=0.045), the earlier onset of PAD (P=0.02), the presence of the C allele the polymorphism eNOs promoter gene (P=0.002), symptoms of carotids damage (P=0.004) and suffered acute cerebrovascular disorders (P=0.007). According to Holter ECG monitoring, arrhythmias and blockades were detected in both clinical groups.

Key words: atherosclerosis of peripheral arteries of lower extremities, ischemic heart disease, Holter monitoring.