

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Давыдчик Э. В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

*Цель исследования.* Разработать модель прогнозирования неблагоприятного исхода ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) 2 типа.

*Материал и методы.* Обследованы 135 пациентов, среди них 65 – с ИБС и СД 2 типа, 70 – с ИБС без СД 2 типа. Определение полиморфизмов С677Т, А1298С гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR) осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции. По истечении однолетнего периода наблюдения за пациентами оценивалась конечная точка в виде наличия неблагоприятного исхода ИБС.

*Результаты.* Построена модель, позволяющая прогнозировать вероятность развития неблагоприятного исхода ИБС у пациентов, страдающих СД 2 типа (чувствительность 84%, специфичность 69%).

*Выводы.* Применение регрессионного уравнения позволит более точно прогнозировать вероятность развития неблагоприятного исхода ИБС у пациентов, страдающих СД 2 типа, и как следствие – выбирать оптимальную тактику ведения таких пациентов.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, полиморфные варианты С677Т, А1298С гена метилентетрагидрофолатредуктазы, прогноз.

*Для цитирования:* Давыдчик, Э. В. Прогнозирование неблагоприятного исхода ишемической болезни сердца у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа / Э. В. Давыдчик // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 6. С. 644-649. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-6-644-649>

### Введение

Пандемия неинфекционных заболеваний – одна из наиболее актуальных проблем современного общества и медицины. Возглавляют этот список сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет (СД) 2 типа с сотнями миллионов пациентов, число которых постоянно и неуклонно растет [1]. Среди всех болезней системы кровообращения наиболее распространена ишемическая болезнь сердца (ИБС) [2, 3]. СД является независимым фактором риска ССЗ, наличие которого повышает в 8 раз риск возникновения сердечно-сосудистых событий [4, 5]. Проблема коморбидности этих двух наиболее распространенных неинфекционных патологий традиционно обозначается преимущественно в когорте пациентов пожилого и старческого возраста. Однако в последнее время регистрируется «омоложение» СД 2 типа. Так, около 50% всех пациентов с СД 2 типа в мире приходится на возраст 40-59 лет, т. е. людей активного трудоспособного возраста, что значительно усугубляет экономический аспект данной проблемы [6]. ИБС у пациентов с СД 2 типа часто протекает бессимптомно, характеризуется повышением риска смерти в 2-3 раза при развитии острого коронарного синдрома за счет нарушений ритма сердца и внезапной смерти, а после чрескожного коронарного вмешательства имеется большая вероятность рестеноза в месте имплантации стента [7].

Более чем в 80 клинических и эпидемиологических исследованиях подтверждено, что гипергомоцистеинемия (ГГЦ) – независимый фактор риска развития ССЗ наряду с традиционными факторами у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

Увеличение содержания гомоцистеина (Hcy) в крови оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов [8, 9]. Одним из эффектов ГГЦ является значительное повышение плотности сосудистой стенки из-за увеличения синтеза и накопления в ней коллагена. Подобный эффект объясняется способностью Hcy стимулировать синтез коллагена фибробластами гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Главную роль в этом процессе играет свободная тиоловая группа [10]. В клинических исследованиях отмечено, что ГГЦ за счет окислительного стресса способствует развитию инсулинорезистентности и дисфункции β-клеток, ускоряя развитие СД 2 [11]. Особенность метаболизма Hcy в эндотелиальных клетках заключается в его элиминации только за счет реметилирования, в то время как путь его превращения в цистеин неактивен. Выделяют несколько основных генов, продукты которых принимают участие в обмене Hcy. Один из них – ген метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR). Существует ряд аллельных вариантов гена МТНFR, вызывающих тяжелую недостаточность фермента, но большинство из них – редкие. Наиболее изучен полиморфизм С677Т: точковая замена (миссенс-мутация) цитозина (С) на тимин (Т) в позиции 677, приводящая к замене аминокислотного остатка аланина на валин (Ala222Val) в сайте связывания фолата [12,13]. Другим полиморфизмом гена МТНFR является точковая замена аденина (А) на цитозин (С) в позиции 1298, приводящая к замене аминокислотного остатка глутамина на аланин (Glu429Ala) в регуляторном домене фермента [14]. МТНFR играет большую роль в развитии ССЗ. В исследовании, включившем 271 пациента и 141 здорового индивида в возрасте до 45 лет, получены

данные о более высоком риске атеросклероза у носителей мутантной аллели полиморфизма С677Т гена МТНFR. Исследователи выявили, что носительство полиморфных аллелей С677Т гена МТНFR оказывает значимое влияние на формирование атеросклеротических бляшек [15]. Мета-анализ 30 исследований, включивших пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) – 8140 чел., и здоровых лиц – 10522 чел., показал, что полиморфизм С677Т гена МТНFR ассоциирован с риском развития ИМ у европейцев молодого возраста [16]. Согласно результатам исследования Бабуновой Н. Б. и соавт., для полиморфного маркера А1298С гена МТНFR показана ассоциация с ИБС и ИМ. Установлено, что носительство аллеля С и гомозиготного генотипа СС предрасполагает к развитию ИБС у русских пациентов г. Москвы. Носители аллеля А имеют пониженный риск развития ИБС. Вероятность развития ИМ также значительно возрастает в группе ИБС, гомозиготных по аллелю С [17].

**Цель исследования:** разработать модель прогнозирования неблагоприятного исхода ИБС у пациентов, страдающих СД 2 типа.

#### Материал и методы

В соответствии с поставленной целью на базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» обследованы 135 пациентов. Пациенты были разделены на 2 группы. Группа 1 – 65 пациентов с хронической ИБС и СД 2 типа. Группа 2 была представлена пациентами с хронической ИБС (n=70). В план обследования пациентов входило изучение анамнеза, физикальное обследование, инструментальная и лабораторная диагностика. Все пациенты были ознакомлены с протоколом исследования и дали свое согласие на участие в нем.

Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола с верифицированным диагнозом хронической ИБС, СД 2 типа, отсутствие сопутствующих заболеваний в фазе обострения. В исследование не включались пациенты с наличием СД 1 типа, декомпенсации СД 2 типа, печеночной и почечной недостаточности, заболеваний щитовидной железы с нарушением функции, а также с наличием тяжелых сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации патологического процесса, острого коронарного синдрома.

Определение полиморфных вариантов С677Т, А1298С гена МТНFR, осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с применением набора реагентов производства «Литех», Россия. Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «ДНК-экспресс-кровь», производства «Литех», Россия.

Полученные данные обработаны с использованием лицензионной версии программы STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США), лицензионный номер AXXAR207F394425FA-Q, и программы «RStudio

1.1.183» (версия языка «R» – 3.6.0, пакеты: «ROCR»). Поскольку количественные признаки не соответствовали закону нормального распределения, при сравнении использовались непараметрические методы статистики. Данные приводились в виде медианы, 25 и 75% квартилей. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами применен критерий Манна-Уитни. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи точного критерия Фишера. Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ . Для выявления предикторов, влияющих на развитие исходов ИБС у исследуемых пациентов, проведен логистический регрессионный анализ. На основании данных наблюдений за исследуемой выборкой построено уравнение логистической регрессии. Для оценки качества полученной модели проводился ROC-анализ.

#### Результаты и обсуждение

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы между собой по возрасту и полу. В таблице 1 приведены характеристики пациентов исследуемых групп.

**Таблица 1.** – Сравнительная характеристика исследуемых групп пациентов

**Table 1.** – Comparative characteristics of the studied groups of patients

Показатель	Группа 1 (n=65)	Группа 2 (n=70)	p
Возраст, лет	59 (55; 61)	59 (53; 64)	нд
Мужской пол, n (%)	48 (73,8)	60 (85,7)	нд
Женский пол, n (%)	17 (26,2)	10 (14,3)	нд
СД 2 типа, n (%)	65 (100)	–	нд
АГ, n (%)	65 (100)	70 (100)	нд
Стаж ИБС, лет	11 (6; 14)	10 (7; 12)	нд
Стаж СД 2 типа, лет	10 (6; 15)	–	нд
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,6 (29,2; 35)	30,4 (28,7; 33,9)	нд
Ожирение, n (%)	46 (70,8)	39 (55,7)	нд
Глюкоза крови, ммоль/л	8,06 (7; 8,9)	5,55 (5,2; 5,9)	$p < 0,05$
НвА1с, (%)	7,2 (6,8; 7,8)	–	нд

*Примечание:* нд – недостоверные межгрупповые различия; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; НвА1с – гликированный гемоглобин

По результатам молекулярно-генетического исследования полиморфных вариантов С677Т, А1298С гена МТНFR выявлены 3 вида генотипов: полиморфизм С677Т гена МТНFR – СС – гомозиготный доминантный, СТ – гетерозиготный, ТТ – гомозиготный рецессивный; полиморфизм А1298С гена МТНFR – АА – гомозиготный доминантный, АС – гетерозиготный, СС – гомозиготный рецессивный. Данные представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** – Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов С677Т, А1298С гена МТНFR

**Table 2.** – Distribution of genotypes and alleles of polymorphic options of С677Т, А1298С of gene МТНFR

Полиморфизм, генотип	Группа 1 (n=65), абс. (%)	Группа 2 (n=70), абс. (%)	р
МТНFR (С677Т)			
СС	23 (35,4)	30 (42,9)	нд
СТ	27 (41,5)	26 (37,1)	нд
ТТ	15 (23,1)	14 (20)	нд
Аллель С	73 (56,2)	86 (61,4)	нд
Аллель Т	57 (43,8)	54 (38,6)	нд
МТНFR (А1298С)			
АА	26 (40)	34 (48,6)	нд
АС	25 (38,5)	26 (37,1)	нд
СС	14 (21,5)	10 (14,3)	нд
Аллель А	77 (59,2)	94 (67,1)	нд
Аллель С	53 (40,8)	46 (32,9)	нд

Примечание: нд – недостоверные межгрупповые различия

По окончании однолетнего периода наблюдения за пациентами у 51(37,8%) из них развился исход ИБС: в группе 1 – у 29 пациентов (44,6%), в группе 2 – у 22 (31,4%) (табл. 3).

**Таблица 3.** – Характеристика исходов ИБС у исследуемых пациентов

**Table 3.** – Description of CHD outcomes in studied patients

Показатель	Группа 1 (n=29)	Группа 2 (n=22)	р
Инфаркт миокарда, n (%)	5 (17,2)	4 (18,2)	нд
Стентирование коронарных артерий, n (%)	3 (10,3)	0 (0)	нд
Аортокоронарное, маммарокоронарное шунтирование, n (%)	11 (37,9)	7 (31,8)	нд
Острый коронарный синдром, n (%)	23 (79,3)	14 (63,6)	нд
Госпитализация	29	22	нд
Госпитализация (n=1)	7	4	нд
Госпитализация (n=2)	14	12	нд
Госпитализация (n=3)	5	2	нд
Госпитализация (n=4)	3	3	нд
Госпитализация (n=5)	0	1	нд

Примечание: нд – недостоверные межгрупповые различия

В таблице 4 представлены результаты распределения генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов гена МТНFR у пациентов с наличием исходов ИБС.

С целью выявления признаков, влияющих на развитие исходов ИБС у исследуемых пациентов, проведен логистический регрессионный анализ полученных данных. В модель множественной регрессии были включены следующие показатели: пол, возраст, группа, индекс массы тела; наличие СД 2 типа, ожирения, инфаркт ми-

**Таблица 4.** – Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов С677Т, А1298С гена МТНFR у исследуемых пациентов с наличием исходов ИБС

**Table 4.** – Distribution of genotypes and alleles of polymorphic options С677Т, А1298С of gene МТНFR in studied patients with CHD outcomes

Полиморфизм, генотип	Группа 1 (n=29), абс. (%)	Группа 2 (n=22), абс. (%)	р
МТНFR (С677Т)			
СС	8 (27,6)	10 (45,5)	нд
СТ	6 (20,7)	7 (31,8)	нд
ТТ	15 (51,7)	5 (22,7)	р=0,04
Аллель С	22 (37,9)	27 (61,4)	р=0,03
Аллель Т	36 (62,1)	17 (38,6)	р=0,03
МТНFR (А1298С)			
АА	8 (27,6)	9 (40,9)	нд
АС	8 (27,6)	9 (40,9)	нд
СС	13 (44,8)	4 (18,2)	нд
Аллель А	24 (41,4)	27 (61,4)	нд
Аллель С	34 (58,6)	17 (38,6)	нд

Примечание: нд – недостоверные межгрупповые различия

окарда (ИМ), реваскуляризация, глюкоза крови, гомоцистеин, эндотелин-1; госпитализация, стаж ИБС, артериальной гипертензии (АГ), ИМ, аортокоронарное шунтирование, наследственность по ИБС, СД 2 типа, а также полиморфные варианты С677Т, А1298С гена МТНFR, А66G гена метионинсинтазы редуктазы (МТRR), А2756G гена метионинсинтазы (МТR), G894Т гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), Lys198Asn гена эндотелина-1 (EDN1).

В результате выбора лучшей комбинации предикторов с наивысшим предсказательным потенциалом в модель бинарной регрессии с логит-функцией связи были внесены следующие параметры: госпитализация, гомозиготный генотип СС, гетерозиготный генотип СТ полиморфизма С677Т, гетерозиготный генотип АС, гомозиготный генотип АА полиморфизма А1298С гена МТНFR. Оценки коэффициентов модели приведены в таблице 5.

В ходе анализа было рассчитано регрессионное уравнение для оценки вероятности развития неблагоприятного исхода ИБС у исследуемых пациентов.

$$Z = -0,064 + 1,36 \times \Gamma + A + B,$$

где:  $\Gamma$  – количество госпитализаций,

$A = -1,72$  – если генотип СС полиморфизма С677Т гена МТНFR,

$A = -1,46$  – если генотип СТ полиморфизма С677Т гена МТНFR,

$A = 0$  – если генотип ТТ полиморфизма С677Т гена МТНFR

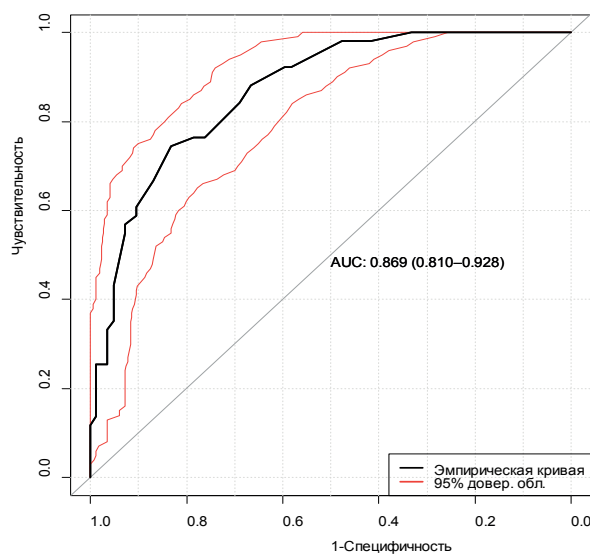
$B = -1,17$  если генотип АС полиморфизма А1298С гена МТНFR,

$B = -1,9$  если генотип АА полиморфизма А1298С гена МТНFR,

$B = 0$  – если генотип СС полиморфизма А1298С гена МТНFR.

**Таблица 5.** – Оценки коэффициентов регрессионной модели  
**Table 5.** – Estimates of the coefficients of the regression model

Коэффициент	Оценка	Ст. отклонение	Z-значение	ОШ	P
Intercept	-0,06	0,82	-0,08		0,94
Госпитализация	1,36	0,29	4,65	3,8 (2,3; 6,28)	0,00
Гомозиготный генотип СС полиморфизма С677Т гена МТНFR	-1,72	0,67	-2,57	0,23 (0,09; 0,61)	0,01
Гетерозиготный генотип СТ полиморфизма С677Т гена МТНFR	-1,46	0,65	-2,23	0,15 (0,05; 0,4)	0,02
Гетерозиготный генотип АС полиморфизма А1298С гена МТНFR	-1,17	0,68	-1,72	0,21 (0,07; 0,59)	0,08
Гомозиготный генотип АА полиморфизма А1298С гена МТНFR	-1,9	0,7	-2,71	0,16 (0,06; 0,46)	0,007



**Рисунок – ROC-кривая модели**  
**Figure – ROC curve of the model**

Полученная математическая модель была оценена при помощи ROC-анализа. Вычисленная площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,869 [95% ДИ 0,810; 0,928], что свидетельствует об удовлетворительной предсказательной способности построенной модели (рисунок).

При расчетном значении  $Z > 0,27$  у исследуемых пациентов определяется достоверно высокая вероятность неблагоприятного исхода ИБС. Чувствительность метода составляет 84%, специфичность – 69%.

### Выводы

1. В результате проведенного регрессионного анализа полиморфизмы С677Т, А1298С гена МТНFR, частота госпитализаций определены как факторы, ассоциированные с развитием неблагоприятного исхода ИБС у пациентов, страдающих СД 2 типа.

2. Разработана математическая модель, которая обладает чувствительностью 84%, специфичностью 69% и позволяет оценить вероятность развития неблагоприятного исхода ИБС у пациентов, страдающих СД 2 типа.

### Литература

- Prevalence of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study) / I. I. Dedov [et al.] // *Diabetes Res. Clinical. Pract.* – 2016. – Vol. 115. – P. 90-95. – doi: 10.1016/j.diabres.2016.02.010.
- Ford, E. S. Changes in prevalence of nonfatal coronary heart disease in the United States from 1971-1994 / E. S. Ford, W. H. Giles // *Ethn. Dis.* – 2003. – Vol. 13, iss. 1. – P. 85-93.
- Zaher, C. Estimating angina prevalence in a managed care population / C. Zaher, G. A. Goldberg, P. Kadlubek // *Am. J. Manag. Care.* – 2004. – Vol. 10, suppl. 11. – P. 339-346.
- Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские Национальные рекомендации / С. А. Бойцов [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 7-122. – doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Чешик, И. А. Эпидемиология наиболее распространенных факторов риска, влияющих на развитие болезни системы кровообращения, и их вклад в смертность мужского населения трудоспособного возраста / И. А. Чешик, Т. М. Шаршакова // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2018. – № 1 – С. 8-15.
- Жернакова, Ю. В. Управление сердечно-сосудистыми рисками у пациентов сахарным диабетом / Ю. В. Жернакова, И. Е. Чазова // *Системные гипертензии.* – 2016. – Т. 13, № 3. – С. 43-47.
- Влияние сахарного диабета второго типа на распространенность мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца / А. Н. Сумин [и др.] // *Кардиология.* – 2012. – Т. 52, № 11. – С. 33-41.
- Chrysant, S. G. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review / S. G. Chrysant, G. S. Chrysant // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2018. – Vol. 16, № 8. – P. 559-565. – doi: 10.1080/14779072.2018.1497974.
- Клинические аспекты гипергомоцистеинемии / В. А. Снежицкий [и др.]; под общ. ред. В. А. Снежицкого, В. М. Пырочкина. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – 292 с.
- Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid and B vitamins on risk of type 2 diabetes in women / Y. Song [et al.] // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58, iss. 8. – P. 1921-1928. – doi: 10.2337/db09-0087.
- Давыдчик, Э. В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом / Э. В. Давыдчик, В. А. Снежицкий, Л. В. Никонова //

- Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1. – С. 9-13.
- Polygenic Association with Total Homocysteine in the Post Folic Acid Fortification Era: the CARDIA Study / M. Y. Tsai [et al.] // *Mol. Genet. Metab.* – 2009. – Vol. 98, № 1-2. – P. 181-186. – doi: 10.1016/j.ymgme.2009.05.012.
  - Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role / K. S. Crider [et al.] // *Adv. Nutr.* – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 21-38. – doi: 10.3945/an.111.000992.
  - Methyl group-donating vitamins elevate 3-O-methyldopa in patients with Parkinson disease / T. Müller [et al.] // *Clin. Neuropharmacol.* – 2013. – Vol. 36, № 2. – P. 52-54. – doi: 10.1097/WNF.0b013e318283fa18.
  - Genetic Polymorphisms and the Risk of Myocardial Infarction in Patients Under 45 Years of Age / A. Sakowicz [et al.] // *Biochem. Genet.* – 2013. – Vol. 51, № 3-4. – P. 230-242. – doi: 10.1007/s10528-012-9558-5.
  - Association between polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and risk of myocardial infarction: a meta-analysis for 8,140 cases and 10,522 controls / C. Huan [et al.] // *Arch. Med. Res.* – 2011. – Vol. 42, № 8. – P. 677-685. – doi: 10.1016/j.arcmed.2011.11.009.
  - Ассоциация полиморфных маркеров T174M и M235T гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца в популяции русских города Москвы / Н. Б. Бабунова [и др.] // *Молекулярная биология.* – 2003. – Т. 37, № 1. – С. 57-60.
  - Sumin AN, Bezdenezhnyh NA, Bezdenezhnyh AV, Ivanov SV, Barbarash OL, Barbarash LS. Vliyanie saharnogo diabeta второго типа na rasprostranennost multifokalnogo ateroskleroza u pacientov s ishemicheskoy boleznju serdca [Effect of type 2 diabetes mellitus on extent of multifocal atherosclerosis in patients with ischemic heart disease]. *Kardiologija* [Cardiology]. 2012;11(52):33-41.(Russian).
  - Chrysant SG, Chrysant GS. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2018;16(8):559-565. doi: 10.1080/14779072.2018.1497974.
  - Snezhitskiy VA, Pyrachkin UM, Spas VV, Doroshenko EM, Yegorova TYu, Mironchik AU, Naumov AV, Yakubtsevich RE, Zuhavichy AV, Plocky AR, Pyrochkin AB, Janushko AV, Valadko YuS, Pitsko DV, Predko AB, Dzeshka MS; Snezhitskiy VA, Pyrachkin UM, editors. Klinicheskie aspekty gipergomocisteinemii [Clinical aspects of hyperhomocysteinemia]. Grodno: GSMU; 2011. 291 p. (Russian).
  - Song Y, Nancy RC, Christine MA, Denburgh MV. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid and B vitamins on risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes.* 2009;58(8):1921-1928. doi: 10.2337/db09-0087.
  - Davydchik EV, Snezhitskiy VA, Nikonova LV. Vzaimosvjaz gipergomocisteinemii s ishemicheskoy boleznju serdca i saharnym diabetom [Relationship of hyperhomocysteinemia with coronary heart disease and diabetes mellitus]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2015;1:9-13. (Russian).
  - Tsai MY, Loria CM, Cao J, Kim Y; Siscovick DS, Schreiner PJ, Hanson NQ. Polygenic Association with Total Homocysteine in the Post Folic Acid Fortification Era: the CARDIA Study. *Mol. Genet. Metab.* 2009;98(1-2):181-186. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.05.012.
  - Crider KS, Yang TP, Berry RJ, Bailey LB. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv. Nutr.* 2012;3(1):21-38. doi: 10.3945/an.111.000992.
  - Müller T, Jugel C, Muhlack S, Klostermann F. Methyl group-donating vitamins elevate 3-O-methyldopa in patients with Parkinson disease. *Clin. Neuropharmacol.* 2013;36(2):52-54. doi: 10.1097/WNF.0b013e318283fa18.
  - Sakowicz A, Fendler W, Lelonek M, Sakowicz B, Pietrucha T. Genetic Polymorphisms and the Risk of Myocardial Infarction in Patients Under 45 Years of Age. *Biochem Genet.* 2013;51(3-4):230-242. doi: 10.1007/s10528-012-9558-5.
  - Xuan C, Bai XY, Yang GQ. Association between polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and risk of myocardial infarction: a meta-analysis for 8,140 cases and 10,522 controls. *Arch. Med. Res.* 2011;42(8):677-685. doi: 10.1016/j.arcmed.2011.11.009.
  - Babunova NB, Minushkina LO, Zatejshnikov DA, Sidorenko BA, Nosikov VV. Associacija polimorfnyh markerov T174M i M235T gena angiotenzinogena s ishemicheskoy boleznju serdca v populjacii russkih goroda Moskvy [Association of the T174M and M235T polymorphisms of the angiotensinogen gene with coronary heart disease in ethnic russians from Moscow]. *Molekuljarnaja biologija* [Molecular Biology]. 2003;37(1):57-60. (Russian).
  - Dedov I, Shestakova M, Galstyan G, Benedetti M, Simon D, Pakhomov I. Prevalence of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016;115:90-95. doi: 10.1016/j.diabres.2016.02.010.
  - Ford ES, Giles WH. Changes in prevalence of nonfatal coronary heart disease in the United States from 1971-1994. *Ethn. Dis.* 2003;13(1):85-93.
  - Zaher C, Goldberg GA, Kadlubek P. Estimating angina prevalence in a managed care population. *Am. J. Manag. Care.* 2004;10(Suppl 11):339-346.
  - Bojcov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, Drapkina OM, Gavrilova NE, Eganjan RA, Kalinina AM, Karamnova NS, Kobalava ZhD, Koncevaja AV, Kuharchuk VV, Lukjanov MM, Maslennikova GJa, Marcevic SJu, Metelskja VA, Meshkov AN, Oganov RG, Popovich MV, Sokolova OJu, Suhareva OJu. Kardiovaskuljarnaja profilaktika 2017. Rossijskie Nacionalnye rekomendacii [Cardiovascular Prevention 2017. Russian National Recommendations]. *Rossijskij kardiologičeskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2018;23(6):7-122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122. (Russian).
  - Cheshik IA, Sharshakova TM. Jepidemiologija naibolee rasprostranennyh faktorov riska, vlijajushhih na razvitie boleznij sistemy krovoobrashhenija, i ih vklad v smertnost mužskogo naselenija trudospobnogo vozrasta [Epidemiology of the most common risk factors causing the development of blood circulation diseases and their contribution to mortality of male able-bodied population]. *Problemy zdorovja i jekologii* [Health and environmental problems]. 2018;1(1):8-15. (Russian).
  - Zhernakova JuV, Chazova IE. Upravlenie serdechno-sosudistymi riskami u pacientov saharnym diabetom [Control of cardiovascular risk in patients with diabetes]. *Sistemnye gipertenzii* [Systemic Hypertension]. 2016;13(3):43-47. (Russian).

# PREDICTION OF AN ADVERSE OUTCOME OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS SUFFERING FROM TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**Davydchik E. V.**

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

*The aim of the study is to develop a model for predicting an adverse outcome of coronary heart disease (CHD) in patients suffering from type 2 diabetes mellitus (DM).*

*Material and methods. A total of 135 patients have been examined. Among them there were 65 patients with CHD and DM type 2 and 70 patients with CHD but without DM type 2. The C677T and A1298C polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene were determined by polymerase chain reaction. The endpoint was evaluated as having an adverse outcome of CHD after a one-year period of observation.*

*Results. A model allowing to predict the probability of developing an adverse outcome of CHD in patients suffering from DM type 2 (sensitivity 84%, specificity 69%) has been constructed.*

*Conclusions. The use of the regression equation will allow predicting more accurately the probability of developing an adverse outcome of CHD in patients suffering from DM type 2, and, as a result, choosing optimal tactics of such patients management.*

**Keywords:** coronary heart disease, diabetes mellitus type 2, polymorphic variants C677T and A1298C of the methylenetetrahydrofolate reductase gene, prognosis

**For citation:** Davydchik EV. Prediction of an adverse outcome of coronary heart disease in patients suffering from type 2 diabetes mellitus. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2019;17(6):644-649. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-6-644-649>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

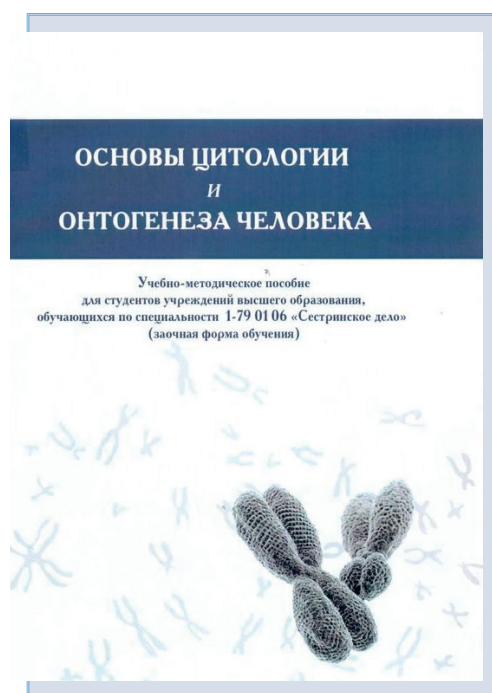
**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.  
**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах / About the authors**

Давыдчик Эллина Владимировна / Davydchik Ellina, e-mail: [davydchike@mail.ru](mailto:davydchike@mail.ru), SCOPUS iD: 57202189889

Поступила / Received: 13.11.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 25.11.2019



**ОСНОВЫ** цитологии и онтогенеза человека : учебно-методическое пособие для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1-79 01 06 "Сестринское дело" (заочная форма обучения) : рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию / [Л. С. Кизюкевич, О. И. Левэ, Ю. Г. Амбрушкевич, О. А. Дричиц, В. П. Андреев] ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", Кафедра медицинской биологии и общей генетики. – Гродно : ГрГМУ, 2019. – 131 с. – ISBN 978-985-595-166-8.