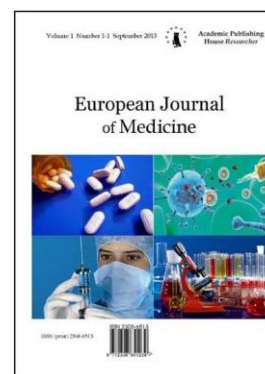


Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 6, No. 4, pp. 260-268, 2014

DOI: 10.13187/ejm.2014.6.260
www.ejournal5.com



UDC 616.127 - 005.8 - 092.18:577.115:575.113.2

The Lipid Profile among Patients with Myocardial Infarction Depending on Allelic State of the Genes ACE (I / D) and ENOS (T894G)

¹Larysa P. Sydorчук
²Julia V. Ursuliak

¹Bukovinian State Medical University, Ukraine

Doctor of Medicine, Professor

²Regional Clinical Cardiology Hospital, Ukraine

Doctor of Medicine, cardiologist

E-mail: jpurs@mail.ru

Abstract

The changes in lipid profile among patients with acute myocardial infarction (AIM) depending on polymorphism of I/D gene ACE, T894G gene eNOS have been researched. The research revealed, that bearing ID-genotype of ACE gene and T-allele gene eNOS is associated with total cholesterol increase (TCI) by 7,88–17,8 %, and DD-genotype – with cholesterol decrease of high density lipoproteins by 38,7 % and 43,2 % accordingly. The complex treatment of AIM patients enhanced the numbers of patients with ‘target’ TCI level and cholesterol of low density lipoproteins by 44,4 % and 52,4 % accordingly among ID-genotype bearers ACE and T-allele of eNOS gene by 51,1–60,9 %, bearers of II/TG, ID/TT, ID/TG, DD/GG and DD/TG haplotypes – by 29,5–48,6 %.

Keywords: polymorphism of genes; acute myocardial infarction; lipids.

Введение

Ожирение, дислипидемию, нарушение метаболизма глюкозы и развитие инсулинорезистентности относят к важным факторам кардио-метаболического риска, влияющих на сердечно-сосудистый и гемостазиологический прогноз пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. Так, при росте триглицеридов (ТГ) в 2–3 раза увеличивается риск атеротромботических и ишемических осложнений через гиперфибриногемию, появление ремнантоподобных частей и рост холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), перенасыщенных ТГ [2]. ХС ЛПОНП через мембранный гликопротеин CD36 + связывается с тромбоцитами, увеличивая синтез тромбосана А2 (ТхА2) и их агрегацию, активируют VII фактор свертывания крови и увеличивают продукцию ингибитора активатора плазминогена (РАИ-1). Аналогичным образом ХС ЛПОНП связывается с рецепторами CD36 + макрофагов, что приводит к образованию пенных клеток, влияя на развитие атеросклероза [3, 4]. Наличие семейной дислипидемии указывает на возможную генетическую детерминированность этого процесса. Однако, в Украине таких исследований у больных острым коронарным синдромом (ОКС) проводится крайне мало.

Не изученными являются вопросы связи полиморфизма генов-кандидатов ССЗ с обменом липидов. Особый интерес, по нашему мнению, представляют клинически-генетические маркеры, которые ассоциируют с изменениями жирового обмена у больных инфарктом миокарда (ИМ), в зависимости от его вида с целью выделения групп высокого риска развития ОКС.

Цель работы

Изучить изменения липидного профиля у пациентов с острым ИМ (ОИМ) в зависимости от полиморфизма I / D гена ACE, T894G гена eNOS в том числе под влиянием лечения.

Материал и методы

Отбор пациентов и распределение по группам по виду ОИМ (Q-, НЕ Q-ИМ), локализации (передняя, нижняя стенка миокарда левого желудочка (ЛЖ)), очередности возникновения (впервые, повторно, или рецидив) осуществляли согласно рекомендаций отечественных и Европейских обществ кардиологии (ESC, 2012) [5, 6, 7]. Клинический диагноз ОИМ устанавливали на основании данных клинических, ЭКГ и биохимических исследований, биомаркеров повреждения миокарда тропонина-Т (сТнТ), в соответствии с действующими рекомендациями [6, 7, 8]. В исследование не включали больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) выше II ФК (NYHA III-IV), настоящим кардиогенным шоком, сахарным диабетом 1-го типа (ЦД1), суб-, некомпенсированным СД 2 типа (СД2), злокачественной неконтролируемой АГ, суб- и декомпенсированными заболеваниями печени (уровень аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы выше верхней границы нормы в три раза) и почек (уровень креатинина сыворотки крови 200 мкмоль / л и выше), бронхиальной астмой, хроническим обструктивным заболеванием легких III-IV стадии, онкологическими и инфекционными заболеваниями в период обострения, или нестойкой ремиссии, психическими расстройствами. Этап скрининга прошло 102 больных ОИМ. Среди пациентов 92 (90,2 %) человек – с Q-ИМ и устойчивой элевацией сегмента ST, 10 (9,8 %) – с не Q-ИМ без элевации сегмента ST. Женщин – 15 (14,7 %), мужчин – 87 (85,3 %), средний возраст – $60,7 \pm 4,25$ года (от 22 до 83 лет). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, с соответствующим половым распределением, не были в родстве с больными.

Исследование липидов плазмы крови включало определение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (триацилглицеролов, ТГ) с применением реактивов "Cholesterol PAP SL Mono" и "Triglycerides SL Mono" ("Биофарма", Франция-Украина) и ХС липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП) с использованием реактивов фирмы "BioSystem" SA (Испания), исследования проводили на спектрофотометре ("ФП", Финляндия), с длиной волны 500 ± 20 нм [1, 8, 9].

Медикаментозная базовая терапия больных ОКС включенных в исследование в течение всего периода наблюдения проводилась согласно действующих отечественных протоколов [5, 6]. Длительность наблюдения составила 12 месяцев \pm 2–3 недели. Критерием эффективности тканевой реперфузии было снижение элевации сегмента ST на ЭКГ ≥ 70 % от исходной величины при ИМ нижней стенки левого желудочка, или на ≥ 50 % от исходной величины при ИМ с передней локализацией. Сравнивали ЭКГ до проведения тромболитической терапии (ТЛТ), и на 90 и 180 минутах после нее. Критерием эффективности лечения больного с ОИМ в отделении реанимации было возвращение сегмента ST к изолинии, формирование отрицательного зубца Т, стабилизация клинического состояния, отсутствие осложнений в т.ч. нарушений ритма и проводимости в течение последних 48 часов на фоне предлагаемой терапии [10, 11].

Эффективность лечения по влиянию на липидный профиль устанавливали на 27–28 сутки лечения в стационаре и через 6 месяцев наблюдения \pm 2–3 недели при достижении у обследованных (преимущественно высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска) "целевого" ОХС ($< 4,5$ ммоль / л) и ХС ЛПНП ($< 2,5$ ммоль / л) в соответствии с действующими Европейских (ESC, ESH, 2012) и отечественных рекомендаций (2012) [1, 7].

Аллели полиморфных участков изучали путем выделения геномной ДНК из венозной крови обследуемых с последующей амплификацией полиморфного участка с помощью

качественной полимеразной цепной реакции на амплификаторе "Amply-4L" (Россия). Дискриминация аллелей гена eNOS проводили с помощью эндонуклеазы рестрикции Ban II (Eco241) ("Fermentas", США). Фрагменты амплифицированной ДНК разделяли методом гель-электрофореза и окрашивали бромистым этидием. Фрагменты визуализировали с помощью УФ-излучателя.

Статистическую обработку проводили с помощью прикладных программ MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 и Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Достоверность данных для независимых выборок вычисляли с применением t-критерия Student (распределение по тесту Колмогорова Смирнова был близким к нормальному); для зависимых выборок - парного t-критерия Student; анализ качественных признаков – по критерию χ^2 . Разницу считали вероятной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели липидного профиля в зависимости от вида, локализации и очередности возникновения ИМ приведены в таблице 1. Необходимо заметить, что 34 пациента эпизодически принимали статины до поступления в стационар. Содержание ОХС у больных ИМ независимо от его глубины (Q-, НЕ Q-ИМ) и локализации было достоверно ниже, чем в группе контроля на 17,8–24,8 % ($p < 0,05$) соответственно. Уровень ТГ тоже был ниже у пациентов с НЕ Q-ИМ, возникший впервые с нижней локализацией, чем в группе контроля на 14,8–31,3 % ($p < 0,05-0,01$), соответственно. У лиц с ОИМ по передней стенке миокарда ЛЖ концентрация ХС ЛПНП была ниже на 32,5 % ($p < 0,05$), чем у практически здоровых. Уровень ХС ЛПВП достоверно превалировал в группе контроля на 26,0–50,2 % ($p < 0,01$), чем у больных ОИМ. У больных с нижней локализацией ИМ содержание ХС ЛПВП был ниже на 39,1 % ($p < 0,05$), а ХС ЛПНП – выше на 32,0 % ($p < 0,05$), чем у лиц с ИМ по передней стенке.

Учитывая имеющуюся дислипидемию в группе контроля (практически здоровых), показатели липидограммы у лиц данной группы за референтные значения приниматься не могут. Однако, в пределах каждой группы по аллельному состоянию исследуемых генов сравнительный анализ является возможным.

Эпидемиологический анализ риска развития дислипидемий у больных ОИМ в зависимости от гаплотипов анализируемых генов показал, что присутствие ID-генотипа гена ACE и T-аллеля гена eNOS в гаплотипе (ID / TG, ID / TT) является неблагоприятным фактором и увеличивает риск появления дислипидемий у обследованных в 1,53 и 1,64 раза, соответственно (OR = 3,26, 95 % CI = 0,65–6,74; OR = 3,41, 95 % CI = 0,44–10,1, соответственно). Зато присутствие GG-генотипа гена eNOS в гаплотипе (DD / GG, ID / GG, II / GG вариации), независимо от аллельного наличия гена ACE, уменьшает относительный риск до 0,97, 0,68 и 0,25 раза (OR = 1,16, 95 % CI = 0,17–7,13, $p > 0,05$; OR = 0,94, 95 % CI = 0,53–4,33, $p = 0,056$; OR = 0,12, 95 % CI = 0,21–4,05, $p = 0,037$, соответственно), делая шансы риска дислипидемий для носителей II / GG гаплотипа самыми низкими в обследуемой популяции больных ОИМ.

Влияние лечения на липидный обмен у больных ОИМ приведены в таблице 2. Установили достоверное уменьшение ОХС и ХС ЛПНП на 27–28 сутки терапии и через 6 месяцев, по сравнению с состоянием до лечения: по ОХС – на 12,4 % и 20,7 % ($p < 0,001$), с сохранением весомой разницы между периодами наблюдения – на 9,45 % ($p < 0,05$); по ХС ЛПНП – на 24,3 % и 28,8 % ($p < 0,001$). Существенных изменений других показателей не установили. Изменения липидного профиля в зависимости от генотипов анализируемых генов приведены в таблицах 3–6. Содержание ОХС и ХС ЛПНП после лечения достоверно уменьшились на 28 сутки лечения у носителей D-аллеля гена ACE на 18,0 % и 13,1 % ($p < 0,01$) и 25,9 % и 30,8 % ($p < 0,01$), соответственно; при этом снижение показателей не зависело от аллельного состояния гена eNOS ($p < 0,05-0,001$). Через 6 месяцев наблюдения уровне ОХС и ХС ЛПНП весомо уменьшились во всех группах независимо от генотипов анализируемых генов на 14,4–32,8 % ($p < 0,05-0,001$). Содержание ТГ в плазме достоверно уменьшился на 28 сутки лечения только у носителей DD-генотипа гена ACE на 34,1 % ($p < 0,05$) и стал существенно ниже, чем у обладателей I-аллеля в 2,03 и 1,71 раза ($p < 0,05$), соответственно (табл. 5). Уровень ХС ЛПВП после лечения достоверно увеличился только у

носителей DD-генотипа гена ACE на 56,0 % и 58,0 % ($p < 0,05$), соответственно, и не зависел от аллельного состояния гена eNOS (табл. 6).

Комплексное лечение больных ОИМ способствовало увеличению доли пациентов с "целевым" уровнем ОХС на 44,4 % ($\chi^2 = 38,0$ $p < 0,0001$), достоверно среди носителей ID-генотипа гена ACE на 51,1 % ($\chi^2 = 34,8$, $p < 0,0001$) и T-аллеля гена eNOS на 60,9 % ($\chi^2 = 48,2$, $p < 0,0001$). ХС ЛПВП через 6 месяцев лечения достиг "целевого" значения в 62,2 % (56) человек против 9,8 % (10) до лечения ($\chi^2 = 58,2$, $p < 0,0001$), достоверно у носителей ID-генотипа гена ACE ($\chi^2 = 46,4$, $p < 0,0001$), GG-генотипа и T-аллеля гена eNOS ($\chi^2 = 9,25$, $p = 0,0023$ и $\chi^2 = 51,0$, $p < 0,0001$ соответственно).

Выводы

1. Изменения липидного профиля у больных ОИМ не ассоциирует с видом ИМ (Q-, HE Q-ИМ) и очередностью его возникновения. Нижняя локализация ИМ сопровождается уменьшением ХС ЛПВП на 39,1 % и ростом ХС ЛПНП на 32,0 %. Носительство ID-генотипа гена ACE характеризуется увеличением ОХС на 17,8 %, а DD-генотипа - снижением уровня ХС ЛПВП на 38,7 % и 43,2 % соответственно. Наличие T-аллеля гена eNOS ассоциирует с достоверно более высоким уровнем ОХС на 9,38 % и 7,88 %.

2. Присутствие ID-генотипа гена ACE и T-аллеля гена eNOS в гаплотипе (ID / TG, ID / TT) больных ОИМ является неблагоприятным фактором и увеличивает риск появления дислипидемий у обследованных в 1,53 и 1,64 раза. Присутствие GG-генотипа гена eNOS в гаплотипе (DD / GG, ID / GG, II / GG вариации), независимо от аллельного наличия гена ACE, уменьшает относительный риск дислипидемий с самыми низкими шансами для носителей II / GG гаплотипа.

3. Комплексное лечение в течение 6 месяцев больных ОИМ способствовало увеличению доли пациентов с "целевым" уровнем ОХС и ХС ЛПНП на 44,4 % и 52,4 % соответственно, вероятно среди носителей ID-генотипа гена ACE и T-аллеля гена eNOS на 51,1–60,9 %, владельцев II / TG, ID / TT, ID / TG, DD / GG и DD / TG гаплотипов – на 29,5–48,6 %.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в изучении изменений гуморальных маркеров дисфункции эндотелия и системного воспалительного ответа у больных ОИМ с учетом полиморфизма генов ACE (I / D) и eNOS (894G> T).

Примечания:

1. Дислипидемии: диагностика, профилактика и лечение. Методические рекомендации Ассоциации кардиологов Украины 2011 / Рабочая группа по проблемам метаболического синдрома, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний Ассоциации кардиологов Украины: А.И. Митченко, М.И. Лутай [и др.] // Новости медицины и фармации. 2011. №19 (391). С.11-15.

2. Haemostatic risk factors for arterial and venous thrombosis. Recent advances in blood coagulation / G.D. Lowe, Ed. L. Poller, C.A. Ludlam. Edinburg: Churchill Livingstone, 1997. P. 69-96.

3. Коваленко В.Н. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления / В.Н. Коваленко, Т.В. Талаева, В.В. Братусь // Укр. кардиол. журн. 2010. №3. С. 7-35.

4. A novel role for CD36 in VLDL-enhanced platelet activation / N.A. Englyst, J.M. Taube, T.J. Aitman [et al.] // Diabetes. 2003. Vol. 52. P. 1248-1255.

5. Приказ МОЗ Украины, версия №8 от 08.05.13 "Унифицированный клинический протокол медицинской помощи. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (экстренная, первичная, вторичная (специализированная) медицинская помощь)" / МЗ. К.: МОЗ 2013 - Режим доступа: http://pci-ua.org/files/protokol_ami_ukranian/Protokol_Sokolov.pdf

6. Проект рекомендаций Ассоциации кардиологов Украины по ведению больных с острыми коронарными синдромами: острые коронарные синдромы без стойкой элевации сегмента ST / А.Н. Пархоменко, К.М. Амосова, В. Дзяк, В.З. Нетяженко [и др. из рабочей группы

по неотложной кардиологии Ассоциации кардиологов Украины] // WebCardioOrg. 2013. Режим доступа к журн.: <http://www.webcardio.org/Data/Sites/1/lecture/rekomendacii--1.pdf>

7. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / ESC Task Force Members // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33 (15). Режим доступа: www.escardio.org/guidelines

8. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2-х томах. Том II / В.С. Камышников. Минск: Высшая школа, 2000. С. 114-143.

9. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) / Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // Circulation. 2002. Vol. 106, № 25. P. 3143-3421.

10. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острыми коронарными синдромами: распространенность, значение для прогноза и выбора тактики лечения / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, О.И. Иркин [и др.] // Укр. кардиол. журн. 2009. Приложение 1. С. 15–23.

11. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / ESC Task Force Members // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33 (15). Режим доступа: www.escardio.org/guidelines

12. Ribichini F. Reperfusion treatment of ST-elevation acute myocardial infarction / F. Ribichini, V. Ferrero, W. Wijns // Prog. Cardiovasc. Dis. 2004. Vol. 47 (2). P.131-157.

References:

1. Dislipidemii: diagnostika, profilaktika i lechenie. Metodicheskie rekomendatsii Assotsiatsii kardiologov Ukrainy 2011 / Rabochaya gruppa po problemam metabolicheskogo sindroma, diabeta i serdechno-sosudistyx zabolovaniy Assotsiatsii kardiologov Ukrainy: A.I. Mitchenko, M.I. Lutai [i dr.] // Novosti meditsiny i farmatsii. 2011. №19 (391). S. 11-15.

2. Haemostatic risk factors for arterial and venous thrombosis. Recent advances in blood coagulation / G.D. Lowe, Ed. L. Poller, C.A. Ludlam. Edinburg: Churchill Livingstone, 1997. P. 69-96.

3. Kovalenko V.N. Kholesterin i ateroskleroz: traditsionnye vzglyady i sovremennye predstavleniya / V.N. Kovalenko, T.V. Talaeva, V.V. Bratus' // Ukr. kardiolog. zhurn. 2010. №3. S. 7-35.

4. A novel role for CD36 in VLDL-enhanced platelet activation / N.A. Englyst, J.M. Taube, T.J. Aitman [et al.] // Diabetes. 2003. Vol. 52. P. 1248-1255.

5. Prikaz MOZ Ukrainy, versiya №8 ot 08.05.13 "Unifitsirovanniy klinicheskii protokol meditsinskoj pomoshchi. Ostryi koronarniy sindrom s pod'emom segmenta ST (ekstrennaya, pervichnaya, vtorichnaya (spetsializirovannaya) meditsinskaya pomoshch)" / MZ. K.: MOZ 2013 - Rezhim dostupa: http://pci-ua.org/fi les/protokol_ami_ukrainian/ Protokol_Sokolov.pdf

6. Proekt rekomendatsii Assotsiatsii kardiologov Ukrainy po vedeniyu bol'nykh s ostrymi koronarnymi sindromami: ostrye koronarnye sindromy bez stoikoi elevatsii segmenta ST / A.N. Parkhomenko, K.M. Amosova, V. Dzyak, V.Z. Netyazhenko [i dr. iz rabochei gruppy po neotlozhnoi kardiologii Assotsiatsii kardiologov Ukrainy] // WebCardioOrg. 2013. Rezhim dostupa k zhurn.: <http://www.webcardio.org/Data/Sites/1/lecture/rekomendacii--1.pdf>

7. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / ESC Task Force Members // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33 (15). Rezhim dostupa: www.escardio.org/guidelines

8. Kamyshnikov V.S. Spravochnik po kliniko-biokhimicheskoi laboratornoi diagnostike. V 2-kh tomakh. Tom II / V.S. Kamyshnikov. Минск: Vysheishaya shkola, 2000. S. 114-143.

9. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) / Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // Circulation. 2002. Vol. 106, № 25. P. 3143-3421.

10. Polimorfizm gena endotelial'noi NO-sintetazy u bol'nykh s ostrymi koronarnymi sindromami: rasprostranennost', znachenie dlya prognoza i vybora taktiki lecheniya / A.N. Parkhomenko, Ya.M. Lutai, O.I. Irkin [i dr.] // Ukr. kardiolog. zhurn. 2009. Prilozhenie 1. S. 15–23.

11. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / ESC Task Force Members // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33 (15). Rezhim dostupa: www.escardio.org/guidelines

12. Ribichini F. Reperfusion treatment of ST-elevation acute myocardial infarction / F. Ribichini, V. Ferrero, W. Wijns // Prog. Cardiovasc. Dis. 2004. Vol. 47 (2). P.131-157.

УДК 616.127 - 005.8 - 092.18:577.115:575.113.2

Липидный профиль у больных инфарктом миокарда в зависимости от аллельного состояния генов ACE (I / D) и ENOS (T894G)

¹ Лариса Петровна Сидорчук

² Юлия Витальевна Урсуляк

¹ Буковинский государственный медицинский университет, Украина

Доктор медицинских наук, профессор

² Областной клинический кардиологический диспансер, Украина

Доктор-кардиолог

E-mail: jpurs@mail.ru

Аннотация. Исследованы изменения липидного профиля у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) в зависимости от полиморфизма I/D гена ACE, T894G гена eNOS под влиянием лечения. Установлено, что носительство ID-генотипа гена ACE и T-аллеля гена eNOS ассоциирует с увеличением общего холестерина (ОХС) на 7,88–17,8 %, а DD-генотипа – со снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности на 38,7 % и 43,2 % соответственно. Комплексное лечение больных ОИМ способствовало увеличению доли пациентов с "целевым" уровнем ОХС и холестерина липопротеидов низкой плотности на 44,4 % и 52,4 % соответственно, достоверно среди носителей ID-генотипа гена ACE и T-аллеля гена eNOS на 51,1–60,9 %, владельцев II/TG, ID/TT, ID/TG, DD/GG и DD/TG гаплотипов – на 29,5–48,6 %.

Ключевые слова: полиморфизм генов; острый инфаркт миокарда; липиды.