

Summary

GENDER AND AGE PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS COMBINED WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Popruga A.A.

Key words: diabetes mellitus, diabetic angiopathy (micro, macroangiopathy), ischemic heart disease

Today, diabetes mellitus (DM) is one of the most common diseases that affect all segments of the population. In 2014, 387 million cases was registered throughout the world, moreover about 46.3% of cases remain undiagnosed. About a half of the people who died of diabetes in 2013 were younger than 60 years. It should be emphasized that diabetes is dangerous as it leads to early morbidity and mortality associated with the development of later vascular complications, and their frequency ranges from 64 to 98% of cases. Objective: to study peculiarities of coronary heart disease (CHD) in patients with type 2 diabetes mellitus according subject to their age and gender. Materials and methods. The prevalence of diabetes mellitus and diabetic angiopathy was studied according to the register of diabetes in the Poltava region. The study involved 72 patients with type 2 diabetes who were divided into 3 groups. The 1st group included 52 individuals with diabetic angiopathy (25 women and 27 men); the 2nd group consisted of 20 patients with coronary artery disease and angiopathies (8 women and 12 men); the 3rd group involved 15 healthy individuals (8 men and 7 women). The results and their discussion. The number of patients suffering from diabetes has grown in the Poltava region and Ukraine as a whole by 1.1 times. 83.9% of the patients are diagnosed to have type 2 diabetes. Vascular complications (micro- and macroangiopathy) occurred in all patients, mostly during the second stage of the disease. Conclusion. Metabolic disorders, reflecting the state of carbohydrate and lipid metabolism as well as a severe form of the disease are more pronounced in men than in women, but with age, these differences become insignificant.

УДК:[616.12-005.4-06:616.13/.14-002-06]-085:577.125:613.25:575

Пристаупа Л.Н, Псарьова О.В

ВПЛИВ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА ВМІСТ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ – ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АПОЛІПОПРОТЕЇНУ E ТА МАСИ ТІЛА

Сумський державний університет, медичний інститут, м. Суми

Досліджено вплив гіполіпідемічної терапії на вміст маркерів запалення у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) залежно від генотипу $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ –поліморфізму гена аполіпопротеїну E (apoE) та маси тіла. Обстежено 150 хворих на ішемічну хворобу серця. Вивчено розподіл алельних варіантів гена аполіпопротеїну E за поліморфізмом $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ (rs7412 та rs429358). Визначені вміст С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкіна-6 (ІЛ-6) та фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α) на початку дослідження та через 3 місяці лікування. Всі пацієнти отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу. Обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета аналізу статистичних даних SPSS 17.0. Встановлено, що через 3 місяці лікування знижено вміст СРБ, ІЛ-6 та ФНП- α у хворих на ІХС незалежно від генотипу та маси тіла, залежно від маси тіла, у хворих з $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$ генотипами та вміст СРБ, ФНП- α у хворих з $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипом. Вірогідних відмінностей за вмістом ІЛ-6 до та після лікування у хворих з $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипом не виявлено. Зроблено висновок, що 44% хворих на ІХС потребують подальшої корекції лікування. Концентрації СРБ, ІЛ-6 та ФНП- α були вірогідно вищими у хворих, які потребують подальшої корекції лікування порівняно із хворими, які не потребують корекції.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, поліморфізм гена аполіпопротеїну E, С-реактивний білок, ІЛ-6, ФНП- α , статини.

НДР №0110U004928: «Особливості перебігу та лікування хвороб внутрішніх органів під впливом шкідливих факторів внутрішнього середовища та ожиріння»

Вступ

Останнім часом все більшого значення набуває запальна теорія атерогенезу. Вираженість запальної відповіді, маркерами якої є С-реактивний білок (СРБ), прозапальні цитокіни інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α), може бути зумовлена генетичними особливостями організму, наявними дисліпідемією, ожирінням, інсулінорезистентністю [1, 2, 3, 4]. Отримані

переконливі дані про те, що навіть невелике збільшення концентрації СРБ відображає субклінічне запалення в стінці судини. Він є ключовим медіатором запалення, який виявляється як в інтимі вінцевих артерій з початковими явищами атеросклерозу, так і в атеросклеротичних бляшках, має пряму ушкоджувальну дію на ендотелій, відіграє важливу роль активатора фагоцитозу, бере участь в активації білків системи комплементу, а

також – в реакціях імунного контролю за появою змінених антигенів, пошкоджених або схильних до апоптозу клітин [1, 5]. Також СРБ стимулює виділення низки прозапальних цитокинів, молекул адгезії, що привертають моноцити у вогнище запалення та полегшує захоплення макрофагами ліпопротеїдів низької (ЛПНЦ) і дуже низької (ЛПДНЦ) щільності [6, 7]. У численних дослідженнях встановлено його роль як високочутливого маркера найближчого і віддаленого прогнозу при ішемічній хворобі серця (ІХС) [8]. Він може бути навіть більш значущим предиктором розвитку серцево-судинних ускладнень, ніж такі фактори ризику, як вміст загального холестерину (ЗХС) і тригліцеридів (ТГ), цукровий діабет або паління [9]. Відомо, що статини та інгібітори адсорбції холестерину також знижують і концентрації СРБ. Одним з істотних факторів, що забезпечують підтримання гомеостазу стеринів є генетичний поліморфізм аполіпопротеїну Е (апоЕ) [10]. Ген апоЕ є поліморфним і кодує три основні ізоформи білка Е2, Е3 та Е4. Виділяють шість найбільш розповсюджених генотипів апоЕ: $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$ та $\epsilon 3/\epsilon 4$. Як показують багаточисельні дослідження, $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ – поліморфізм гена апоЕ істотно впливає на метаболізм ліпопротеїдів. Він є найбільш вивченим поліморфізмом гену апоЕ та ідентифікований в більш ніж 50 популяціях світу [11, 12].

Можливість відмінностей у механізмах гіполіпідемічної і вірогідної протизапальної дії статинів ґрунтується на тому, що мевалонат, на обмін якого впливають статини через блокаду ГМГ-КоА-редуктази, є не тільки субстратом синтезу ЗХС, а і попередником нестероїдних ізопреноїдів. Передбачається, що вони через ланцюг проміжних взаємодій різних протеїнів здатні гальмувати ядерні рецептори активатора проліфераторів пероксисом альфа (PPAR α) [13]. Цей вплив може гальмуватись або усуватись статинами, які, таким чином, виявляються активаторами PPAR α , що призводить до зниження активності ядерного чинника транскрипції NF- κ B [14, 15]. Цей чинник регулює експресію багатьох генів, продукти яких (цитокини, хемокіни, молекули адгезії клітин) беруть участь у здійсненні реакції запалення та імунної відповіді [16].

Мета дослідження

Дослідити вплив гіполіпідемічної терапії на вміст маркерів запалення у хворих на ІХС залежно від генотипу $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізму гена аполіпопротеїну Е та маси тіла.

Матеріали та методи дослідження

При виконанні роботи обстежено 150 хворих на ІХС, які знаходилися на лікуванні у Комунальному закладі Сумському обласному кардіологічному диспансері та Комунальному закладі Сумському обласному клінічному госпіталі інвалідів Великої Вітчизняної війни з січня по липень 2012 року. Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб. Серед 150 обстежуваних хворих було 108 (72%) чоловіків і 42 (28%) жінки у віці від 44 до 89 років. Спочатку всі хворі були поділені на три групи залежно від маси тіла: I групу склали 22 пацієнти з нормальною масою тіла (НМТ); II групу – 63 пацієнти з зайвою масою тіла (ЗМТ); III групу – 65 пацієнтів з ожирінням. Після визначення генотипу за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ – поліморфізмом гена аполіпопротеїну Е обстежені пацієнти були розподілені на чотири групи: $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотип мали 94 пацієнти, $\epsilon 3/\epsilon 4$ генотип – 32 пацієнти, $\epsilon 2/\epsilon 3$ – 19 пацієнтів та $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотип – 5 пацієнтів. Діагностику та лікування ІХС здійснювали згідно Наказу МОЗ України № 436 від 03.07.2006 року. Всі пацієнти отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу.

Хворим було проведено комплексне обстеження на початку дослідження та через 3 місяці лікування. Воно поєднувало збір анамнезу захворювання та сімейного анамнезу, виявлення факторів ризику. Проводилося загальноклінічне обстеження, що включало оцінку суб'єктивних і об'єктивних даних, біохімічне дослідження (ліпідограма), ехокардіографічне (ЕхоКГ) та електрокардіографічне (ЕКГ) дослідження у 12 відведеннях в динаміці, визначення маркерів запалення.

Для оцінки маси тіла використовували індекс маси тіла, який розраховували за формулою Кетле, рівний відношенню маси тіла (у кг) на квадрат зросту (у м²) та розцінювали як НМТ значення від 18 до 24,9 кг/м², як ЗМТ – від 25 до 29,9 кг/м², як ожиріння – вище 30 кг/м².

Для оцінки наявності системної запальної відповіді організму були визначені СРБ, ІЛ-6 та ФНП- α за допомогою наборів реагентів ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Росія) методом імуноферментного аналізу згідно інструкції.

ДНК виділяли з цільної крові із використанням наборів DIAtom DNA Prep 100 («Isogene», Росія). rs7412 і rs429358 поліморфізми 4-го екзону визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Для цього ампліфікували ділянку 4-го екзону вказаного гена за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) –

5'CCCTCTCGGCCGCAGGGCGCTGAT3' і
зворотного (antisense) –
5'GGTCCGGCTGCCCATCTCCTCCAT3'.
Праймери було синтезовано фірмою "Metabion"
(Німеччина).

Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної та непараметричної статистики медико-біологічного профілю з урахуванням середніх арифметичних значень (M), середнього квадратичного відхилення (σ), стандартної похибки середніх значень (m). Аналіз взаємозв'язку між двома показниками вивчали за допомогою параметричного методу – розрахунку коефіцієнту Пірсона і непараметричного – Спірмена. Достовірність різниці двох сукупностей і порівняння двох середніх значень оцінювали параметричними і

непараметричними критеріями (Стьюдента, Манна – Уїтні, Вілкоксона). Непараметричний критерій застосовувався для незалежних груп, а Вілкоксона – для парних показників. Якщо рівень значущості p перевищує критичний ($p > 0,05$), вибірки не мають вірогідних відмінностей, якщо $p < 0,05$ – мають значущі відмінності. Якісні ознаки оцінювалися у відсотках.

Розрахунок проводився за допомогою SPSS 17.0.

Результати дослідження та обговорення

Аналізуючи дані табл. 1 встановлено, що у хворих на ІХС вміст СРБ, ІЛ-6, ФНП- α був вірогідно вищим порівняно з групою контролю ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$ відповідно).

Таблиця 1

Вміст маркерів запалення у хворих на ішемічну хворобу серця порівняно з групою контролю

Показник	Група контролю n=20	Хворі з ІХС n=150	t	p
СРБ, мг/л	1,3 \pm 0,05	4,9 \pm 0,25	14,150	<0,0001
ІЛ-6, пг/мл	0,5 \pm 0,11	4,5 \pm 0,78	5,056	<0,0001
ФНП- α , пг/мл	0,2 \pm 0,06	3,5 \pm 0,49	6,612	<0,0001

У хворих на ІХС незалежно від генотипу та маси тіла показники СРБ, ІЛ-6 та ФНП- α через 3 місяці лікування були вірогідно нижчими

порівняно з такими показниками до лікування ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$ відповідно) (табл.2).

Таблиця 2

Вміст маркерів запалення у хворих на ішемічну хворобу серця у процесі лікування

Показник	До лікування n=150	Через 3 місяці лікування n=150	t	p
СРБ, мг/л	4,9 \pm 0,25	4,1 \pm 0,22	14,665	<0,0001
ІЛ-6, пг/мл	4,5 \pm 0,78	3,9 \pm 0,68	5,458	<0,0001
ФНП- α , пг/мл	3,5 \pm 0,49	2,9 \pm 0,39	5,833	<0,0001

Вміст СРБ, ІЛ-6 та ФНП- α за t-критерієм Стьюдента через 3 місяці лікування був вірогідно нижчим у хворих на ІХС з $\epsilon 3/\epsilon 3$ ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$ відповідно), $\epsilon 3/\epsilon 4$ ($p < 0,0001$; $p = 0,048$; $p = 0,015$ відповідно) та $\epsilon 2/\epsilon 3$ генотипами ($p < 0,0001$; $p = 0,021$; $p = 0,001$ відповідно). Встановлено, що через 3 місяці

лікування вірогідно знизився вміст СРБ та ФНП- α у хворих на ІХС з $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипом ($p = 0,023$; $p = 0,038$ відповідно). Вірогідних відмінностей за вмістом ІЛ-6 до та після лікування у хворих на ІХС з $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипом не виявлено ($p = 0,246$) (табл.3).

Таблиця 3

Вміст маркерів запалення у хворих на ішемічну хворобу серця у процесі лікування залежно від генотипу аполіпопротеїну E

Генотип	Показник	До лікування	Через 3 місяці лікування	T	p
E3/E3 (n=94)	СРБ, мг/л	4,7 \pm 0,30	3,9 \pm 0,26	12,895	<0,0001
	ІЛ-6, пг/мл	4,4 \pm 0,97	3,8 \pm 0,86	4,680	<0,0001
	ФНП- α , пг/мл	3,8 \pm 0,75	3 \pm 0,60	4,448	<0,0001
E3/E4 (n=32)	СРБ, мг/л	5 \pm 0,57	4,6 \pm 0,52	6,358	<0,0001
	ІЛ-6, пг/мл	5,1 \pm 1,98	4,4 \pm 1,65	2,054	0,048
	ФНП- α , пг/мл	2,8 \pm 0,50	2,4 \pm 0,38	2,572	0,015
E2/E3 (n=19)	СРБ, мг/л	5 \pm 0,76	3,8 \pm 0,57	5,795	<0,0001
	ІЛ-6, пг/мл	3,2 \pm 1,64	2,7 \pm 1,47	2,536	0,021
	ФНП- α , пг/мл	3,4 \pm 0,67	2,6 \pm 0,49	3,763	0,001
E4/E4 (n=5)	СРБ, мг/л	7,78 \pm 1,62	7,2 \pm 1,48	3,575	0,023
	ІЛ-6, пг/мл	7,4 \pm 4,99	6,8 \pm 4,54	1,357	0,246
	ФНП- α , пг/мл	3,4 \pm 0,42	3,1 \pm 0,33	3,047	0,038

Аналізуючи дані наведені в табл. 4, встановлено статистично значиму відмінність за вмістом СРБ, ІЛ-6, ФНП- α до та після лікування у

хворих на ІХС залежно від маси тіла (у хворих з НМТ – $p < 0,0001$; $p = 0,016$; $p = 0,002$ відповідно; з ЗМТ – $p < 0,0001$; $p = 0,001$; $p < 0,0001$ відповідно; з

ожирінням – $p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$ відповідно).

Таблиця 4

Вміст маркерів запалення у хворих на ішемічну хворобу серця у процесі лікування залежно від маси тіла

Маса тіла	Показник	До лікування	Через 3 місяці лікування	T	p
НМТ (n=22)	СРБ, мг/л	3,2±0,43	2,3±0,34	4,361	<0,0001
	ІЛ-6, пг/мл	1,3±0,30	1,1±0,24	2,629	0,016
	ФНП-α, пг/мл	1,7±0,32	1,4±0,25	3,510	0,002
ЗМТ (n=63)	СРБ, мг/л	4,5±0,32	3,7±0,28	10,227	<0,0001
	ІЛ-6, пг/мл	2,4±0,46	2±0,37	3,411	0,001
	ФНП-α, пг/мл	2,7±0,32	2,2±0,26	5,952	<0,0001
Ожиріння (n=65)	СРБ, мг/л	5,9±0,44	5±0,38	10,281	<0,0001
	ІЛ-6, пг/мл	7,6±1,66	6,7±1,46	4,304	<0,0001
	ФНП-α, пг/мл	4,8±1,06	3,9±0,84	3,954	<0,0001

Аналіз даних табл. 5 свідчить, що через 3 місяці лікування 66 хворих потребують подальшої корекції лікування, що складає 44%, не потребують корекції – 84 хворих (56%). За t-критерієм Стьюдента концентрації СРБ, ІЛ-6 та

ФНП-α були вірогідно вищими у хворих, які потребують подальшої корекції лікування порівняно із хворими, які не потребують корекції ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p = 0,001$ відповідно).

Вміст маркерів запалення у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від потреби в корекції лікування

Показник	Не потребує корекції (n=84, 56%)	Потребує корекції (n=66, 44%)	t	p
СРБ, мг/л	3,3±0,20	6,9±0,39	-8,099	<0,0001
ІЛ-6, пг/мл	1,3±0,16	8,5±1,63	-4,385	<0,0001
ФНП-α, пг/мл	1,9±0,15	5,6±1,05	-3,492	0,001

Є небагато даних щодо порівняння вмісту СРБ і маркерів запалення залежно від носійства ε4-алеля, і вони мають суперечливий характер. Так, наприклад в дослідженні AGES-Reykjavik Study спостерігалось, що ε4-носії мали нижчий вміст СРБ, що розходиться з низкою інших досліджень [17].

Зв'язок між вмістом СРБ і поліморфізмом гена апоЕ виявлено при дослідженні 739 осіб із захворюванням коронарних артерій і 570 осіб без таких. Виявилось, що незалежно від наявності коронарних захворювань, вміст СРБ був вищим в осіб, гомозиготних за алелем апоε3/ε3, ніж у індивідів із варіантами апоε3/ε4 або апоε4/ε4. Тобто рівень СРБ пов'язаний з генетичним поліморфізмом гена апоЕ, від якого може бути залежною прогностична цінність цього показника [10].

Я.М. Тераз та співавт. (2007) наводять дані з вивчення впливу раннього призначення аторвастатину на динаміку маркерів запалення і показників ліпідного профілю та оцінки ефективності лікування залежно від ізоформи апоЕ у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST. У хворих із генотипом ε3/ε3 лікування аторвастатином асоціювалось з більш вираженим зниженням вмісту СРБ [18].

Висновки

1. Встановлено, що через 3 місяці лікування у хворих на ІХС незалежно від генотипу та маси тіла показники СРБ, ІЛ-6 та ФНП-α були вірогідно нижчими порівняно з такими показниками до лікування.

2. Встановлено, що через 3 місяці лікування знижено вміст СРБ, ІЛ-6 та ФНП-α у хворих на ІХС з ε3/ε3, ε3/ε4, ε2/ε3 генотипами та вміст СРБ, ФНП-α у хворих з ε4/ε4 генотипом. Вірогідних відмінностей за вмістом ІЛ-6 до та після лікування у хворих з ε4/ε4 генотипом не виявлено.

3. Виявлена статистично значима відмінність за вмістом СРБ, ІЛ-6, ФНП-α до та після лікування у хворих на ІХС залежно від маси тіла.

4. Встановлено, що 44% хворих на ІХС потребують подальшої корекції лікування.

5. Концентрації СРБ, ІЛ-6 та ФНП-α були вірогідно вищими у хворих, які потребують подальшої корекції лікування порівняно із хворими, які не потребують корекції.

Література

1. Поляков А.Е. С-реактивный белок как прогностический фактор у больных с ишемической болезнью сердца / А.Е. Поляков, В.В. Шишкин // Український кардіологічний журнал. — 2006. — № 1. — С. 14-17.

2. Hess K. Bedeutung der Fettinflammation für Insulinresistenz und Atherogenese / K. Hess, N. Marx // Diabetes, Stoffw. Herz. — 2007. — Vol. 16. — P. 433-440.

3. Saremi A. Association between IL-6 and the existent of coronary atherosclerosis in the veterans affairs diabetes trial (VADT) / A. Saremi, R.J. Anderson, P. Luo [et al.] // Atherosclerosis. — 2009. — Vol. 203. — P. 610-614.

4. Thalmann S. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors / S. Thalmann, C.F. Meier // Cardiovasc. Res. — 2007. — Vol. 75. — P. 690-701.

5. Pasceri V. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells / V. Pasceri, J.T. Willerson, E.T.H. Yeh // Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 2165-2168.

6. Du Clos T.W. Function of C-reactive protein / T.W. Du Clos // Ann. Med. — 2000. — Vol. 32. — P. 274-278.

7. Bazzino O. C-reactive protein and the stress tests for the risk stratification of patients recovering from unstable angina pectoris / O. Bazzino, E.R. Ferreiros, R. Pizarro [et al.] // Amer. J. Cardiol. — 2001. — Vol. 87. — P. 1235-1239.

8. Nakamura H. Predictive value of cardiovascular events by high sensitivity CRP / H. Nakamura, T. Yamashita // Nippon. Rinsho. — 2002. — Vol. 60, № 5. — P. 916-921.

9. Willcox B.J. C-reactive protein as a novel risk factor for cardiovascular disease: is it ready for prime time? / B.J. Willcox, R.D. Abbott, K. Yano [et al.] // Cardiovasc. Rev. Rep. — 2004. — Vol. 25. — P. 66-69.

10. Winfried M. The apolipoprotein E polymorphism is associated with circulating C-reactive protein (the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study) / M. Winfried, H. Scharnagl, M.M. Hoffmann, B.O. Boehm, B.R. Winkelmann // Eur. Heart Journal. — 2004. — Vol. 25, № 23. — P. 2109-2119.

11. Бойко Е.Р. Аполипротеин Е и его значение в клинической физиологии / Е.Р. Бойко, А.М. Канева // Успехи физиол. наук. — 2009. — Т. 40, № 1. — С. 3-15.

12. Song Y. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease / Y. Song, V.J. Stampfer, S. Liu // Ann. Int. Med. — 2004. — Vol. 141, № 2. — P. 137-147.

13. Endres M. Статини: потенційні показання до застосування при запальних станах / M. Endres // Медицина світу. — 2006. — Т. 21, № 1. — С. 212-217.

14. Затеишиков Д.А. Лечение атеросклероза: насколько важно действие статинов на уровень холестерина? / Д.А. Затеишиков // Фарматека. — 2003. — № 6. — С. 39-43.

15. Gotto A.M. Contemporary diagnosis and management of lipid disorders / A.M. Gotto. — 2001. — P. 236.

16. Bellosta S. Non-lipid-related effects of statins / S. Bellosta, N. Ferri, R. Paoletti [et al.] // Ann. Med. — 2000. — Vol. 32. — P. 164-176.

17. Eiriksdottir G. Apolipoprotein E genotype and statins affect CRP levels through independent and different mechanisms: AGES-Reykjavik Study / G. Eiriksdottir, T. Aspelund, K. Bjarnadottir [et al.] // Atherosclerosis. — 2006. — Vol. 186, № 1. — P. 222-224.

18. Тераз Я.М. Влияние раннего назначения аторвастатина на динамику маркеров воспаления и показателя липидного профиля в зависимости от полиморфизма аполипротеина Е / Я.М. Тераз, Е.П. Павликова, А.В. Балацкий и др // Клинич. фармакология и терапия. — 2007. — Т. 16, № 4. — С. 66-71.

References

1. Polyakov A.E. S-reaktivnyj belok kak prognosticheskij faktor u bol'nyh s ishemicheskoy boleznyu serdca / A.E. Polyakov, V.V. Shishkin // Ukraïns'kij kardiologichnij zhurnal. — 2006. — № 1. — S. 14-17.

2. Hess K. Bedeutung der Fettinflammation für Insulinresistenz und Atherogenese / K. Hess, N. Marx // Diabetes, Stoffw. Herz. — 2007. — Vol. 16. — P. 433-440.

3. Saremi A. Association between IL-6 and the existent of coronary atherosclerosis in the veterans affairs diabetes trial (VADT) / A. Saremi, R.J. Anderson, P. Luo [et al.] // Atherosclerosis. — 2009. — Vol. 203. — P. 610-614.

4. Thalmann S. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors / S. Thalmann, C.F. Meier // Cardiovasc. Res. — 2007. — Vol. 75. — P. 690-701.

5. Pasceri V. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells / V. Pasceri, J.T. Willerson, E.T.H. Yeh // Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 2165-2168.

6. Du Clos T.W. Function of C-reactive protein / T.W. Du Clos // Ann. Med. — 2000. — Vol. 32. — P. 274-278.

7. Bazzino O. C-reactive protein and the stress tests for the risk stratification of patients recovering from unstable angina pectoris /

- O. Bazzino, E.R. Ferreiros, R. Pizarro [et all.] // Amer. J. Cardiology. – 2001. – Vol. 87. – P. 1235-1239.
8. Nakamura H. Predictive value of cardiovascular events by high sensitivity CRP / H. Nakamura, T. Yamashita // Nippon. Rinsho. – 2002. – Vol. 60, № 5. – P. 916-921.
9. Willcox B.J. C-reactive protein as a novel risk factor for cardiovascular disease: is it ready for prime time? / B.J. Willcox, R.D. Abbott, K. Yano [et all.] // Cardiovasc. Rev. Rep. – 2004. – Vol. 25. – P. 66-69.
10. Winfried M. The apolipoprotein E polymorphism is associated with circulating C-reactive protein (the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study) / M. Winfried, H. Scharnagl, M.M. Hoffmann, B.O. Boehm, B.R. Winkelmann // Eur. Heart Journal. – 2004. – Vol. 25, № 23. – P. 2109-2119.
11. Bojko E.R. Apolipoprotein E i ego znachenie v klinicheskoy fiziologii / E.R. Bojko, A.M. Kaneva // Uspehi fiziol. nauk. – 2009. – T. 40, № 1. – S. 3-15.
12. Song Y. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease / Y. Song, V.J. Stampfer, S. Liu // Ann. Int. Med. – 2004. – Vol. 141, № 2. – P. 137- 147.
13. Endres M. Statini: potencijni pokazannya do zastosuvannya pri zapal'nih stanah / M. Endres // Medicina svitu. – 2006. – T. 21, № 1. – S. 212-217.
14. Zatejschikov D.A. Lechenie ateroskleroza: naskol'ko vazhno dejstvie statinov na uroven' holesterina? / D.A. Zatejschikov // Farmateka. – 2003. – № 6. – С. 39-43.
15. Gotto A.M. Contemporary diagnosis and management of lipid disorders / A.M. Gotto. – 2001. – P. 236.
16. Bellosa S. Non-lipid-related effects of statins / S. Bellosa, N. Ferri, R. Paoletti [et all.] // Ann. Med. – 2000. – Vol. 32. – P. 164-176.
17. Eiriksdottir G. Apolipoprotein E genotype and statins affect CRP levels through independent and different mechanisms: AGES-Reykjavik Study / G. Eiriksdottir, T. Aspelund, K. Bjarnadottir [et all.] // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 186, № 1. – P. 222-224.
18. Teraz Ya.M. Vliyanie rannego naznacheniya atorvastatina na dinamiku markerov vospaleniya i pokazatelej lipidnogo profilya v zavisimosti ot polimorfizma apolipoproteina E / Ya.M. Teraz, E.P. Pavliukova, A.V. Balackij i dr // Klinich. farmakologiya i terapiya. – 2007. – T. 16, N 4. – S. 66-71.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА СОДЕРЖАНИЕ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ – ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИНА E И МАССЫ ТЕЛА

Приступа Л.Н., Псарёва Е.В.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, полиморфизм гена аполипопротеина E, C-реактивный белок, ИЛ-6, ФНО- α , статины

Исследовали влияние гиполипидемической терапии на содержание маркеров воспаления у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от генотипа $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -полиморфизма гена аполипопротеина E (апоE) и массы тела. Обследовали 150 больных ишемической болезнью сердца. Изучали распределение аллельных вариантов $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ - полиморфизма гена аполипопротеина E (rs7412 и rs429358). Определяли содержание C-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) до и через 3 месяца лечения. Все пациенты получали аторвастатин в дозе 40 мг в сутки. Обработку полученных результатов проводили с помощью пакета анализа статистических данных SPSS 17.0. Установлено, что через 3 месяца лечения снижено содержание СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α у больных ИБС независимо от генотипа и массы тела, в зависимости от массы тела, у больных с $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$ генотипами и содержание СРБ, ФНО- α у больных с $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипом. Достоверных различий по содержанию ИЛ-6 до и после лечения у больных с $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипом не обнаружено. Сделан вывод, что 44% больных ИБС требуют дальнейшей коррекции лечения. Концентрации СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α были достоверно выше у больных, которые нуждаются в дальнейшей коррекции лечения по сравнению с больными, которые не нуждаются в коррекции.

Summary

INFLUENCE OF LIPID-LOWERING THERAPY ON THE CONTENT OF INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE DEPENDING ON THE GENOTYPE $\epsilon 2 / \epsilon 3 / \epsilon 4$ - APOLIPOPROTEIN E GENE POLYMORPHISM AND BODY WEIGHT

Prystupa L.N., Psareva Ye.V.

Key words: ischemic heart disease, gene polymorphism apolipoproteina E, C-reactive protein, IL-6, TNF- α , statins

This article focuses on the study of the effect produced by lipid-lowering therapy on the content of inflammatory markers in patients with coronary heart disease (CHD), depending on the genotype $\epsilon 2 / \epsilon 3 / \epsilon 4$ -gene polymorphism of the apolipoprotein E (apoE), and body weight. 150 patients with coronary heart disease passed through the examination. We studied the distribution of allelic variants $\epsilon 2 / \epsilon 3 / \epsilon 4$ - apolipoprotein E gene polymorphism (rs7412 and rs429358) and then determined the content of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumour necrosis factor- α (TNF- α) before and in 3 months of treatment. All patients received atorvastatin in a dose of 20 mg per day. The processing of the results was performed using statistical analysis package SPSS 17.0. It was found that in 3 months of treatment the content of CRP, IL-6 and TNF- α in the patients with coronary artery disease was reduced, regardless of genotype and body weight, depending on body weight in the patients with $\epsilon 3 / \epsilon 3$, $\epsilon 3 / \epsilon 4$, $\epsilon 2 / \epsilon 3$ genotypes and CRP, TNF- α in the patients with $\epsilon 4 / \epsilon 4$ genotype. No significant differences in the content of IL-6 before and after the treatment in the patients with $\epsilon 4 / \epsilon 4$ genotype were found out. Conclusion: 44% of patients with coronary artery disease require further correction of their treatment. The concentrations of CRP, IL-6 and TNF- α is significantly higher in the patients who need further correction of the therapy compared with the patients who do not need to be corrected.