

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЦЕНТР
КАРДИОЛОГИИ**

На правах рукописи
УДК: 616.12-009.72-037:575.113.5

Хашимов Шавкат Уразалиевич

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА ЖИЗНИ
БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ С УЧЕТОМ
ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИНА E**

14.00.06 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Ташкент – 2012

Работа выполнена в Республиканском Специализированном Центре
Кардиологии МЗ Республики Узбекистан

- Научный руководитель:** доктор медицинских наук
Шек Александр Борисович
- Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор
Ходжаев Азад Исчанович
- доктор медицинских наук, профессор
Каюмов Улугбек Каримович
- Ведущая организация:** Красноярский государственный
медицинский университет имени
профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого
МЗ и социального развития РФ

Защита состоится «___» _____ 2012 года в _____ часов на
заседании Специализированного совета Д 087.21.01 при Республиканском
Специализированном центре кардиологии МЗ РУз, по адресу: 100052,
Ташкент, ул. Осие, 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Республиканского
специализированного центра кардиологии МЗ РУз

Автореферат разослан «_____» _____ 2012 г.

Ученый секретарь
Специализированного совета,
д.м.н.

**Хамидуллаева
Гульноз Абдусаттаровна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Нестабильная стенокардия (НС) - одна из форм острого коронарного синдрома. Больные, перенёсшие НС, даже после стабилизации состояния имеют повышенный риск неблагоприятного исхода [Yusuf S., 1998, Грацианский Н.А., 1998, Моисеев В.С., 1998]. Особую остроту и социальное значение проблеме нестабильной стенокардии придаёт частота повторных госпитализаций в течение 1 года, которая составляет 26-35% [Wallentin L. et al., 2000]. В связи с этим, выявление предикторов неблагоприятного исхода в группе пациентов с нестабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) является одной из актуальных проблем кардиологии [Braunwald E. et al., 2000].

Многочисленные эпидемиологические, клинические, экспериментальные и генетические исследования убедительно показывают первичную роль нарушений липидного обмена в развитии и прогрессировании атеросклероза и ИБС [Сусеков А. В., Кухарчук В. В. 1997]. В связи с этим, несомненный интерес представляет изучение полиморфизма генов, принимающих участие в регуляции липидного обмена [Mahley R.W. 1999, Vrablik M. 2001]. Среди генов-кандидатов, рассматриваемых вовлечёнными в риск развития ИБС, важное место занимает ген кодирующий аполипопротеин Е (Апо Е) [Виноградова С.В. 2006, Song Y. 2004]. Первичная роль апо Е в метаболизме липидов плазмы основана на взаимодействии с ремнантами хиломикрон и частицами липопротеинов промежуточной плотности с липопротеиновыми рецепторами, включая рецепторы липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ремнант хиломикрон и Апо Е рецепторы. Три основные изоформы Апо Е кодируются 3 аллелями гена Апо Е: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$, при этом носительство «повреждающей» $\epsilon 4$ -аллели связано с высокими уровнями общего холестерина (ХС) и ХС ЛПНП, что ассоциируется с высокой распространённостью сердечно-сосудистых заболеваний [Davignon J et al, 1999]. Частота встречаемости $\epsilon 4$ аллели Апо Е в различных популяциях существенно различается [Song Y., et al, 2004], так например, в Европе доля носителей $\epsilon 4$ аллели возрастает с 10–15 % на юге до 40–50 % на севере.

Степень изученности проблемы. Роль полиморфизма гена Апо Е в возникновении и прогрессировании ИБС подтверждена результатами исследований, в которых выявлена связь аллеля $\epsilon 4$ с показателями смертности от ИБС [De Andrade M. 1995, Stengard J. 1995], общей смертности, а также с продолжительностью жизни [Corder E.H. 1996].

В настоящее время важной составляющей фармакотерапии ИБС, направленной на снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности является лечение статинами. Однако, известно, что эффект статинов у больных ИБС зависит от генетического полиморфизма и может иметь этнические различия [Gerdes L.U. et al, 2000]. Хотя взаимосвязь между Апо-Е полиморфизмом и уровнем липидов сыворотки крови давно установлена, имеются противоречия в оценке влияния полиморфизма гена Апо Е на эффективность терапии статинами. Так, в некоторых исследованиях

была продемонстрирована взаимосвязь между Apo E генотипом и снижением уровня липидов в ответ на терапию статинами: $\epsilon 4$ носители с меньшей вероятностью благоприятно отвечали на терапию статинами в отношении снижения уровня общего холестерина и ХС ЛПНП, чем $\epsilon 2$ и, в некоторых случаях $\epsilon 3$ носители [Ojala J.P., 1991; Ordovas J.M., 1995; Ballantyne C.M., 2000]. Однако, в других исследованиях эти различия не были подтверждены [Sanllehy C., 1993; Pena R., 2003; Dornbrook-Lavender K.A., Pieper J.A., 2003].

В суб-исследовании, проводившемся в рамках многоцентрового скандинавского исследования 4S было показано, что $\epsilon 4$ -носительство встречалось у 36,5%, тогда как не- $\epsilon 4$ носителями были 63,5% обследованных пациентов, перенесших инфаркт миокарда [Gerdes L.U. et al, 2000]. При этом, принимавшие плацебо $\epsilon 4$ -носители имели почти вдвое более высокий риск смертности, относительно не-носителей (15,7% и 9%; RR 1,8, 95% CI: 1,1 – 3,1). В то же время в аналогичном по дизайну исследовании, проведенном в рамках GISSI-Prevenzione в Италии, среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда, было всего лишь 16,8% $\epsilon 4$ -носителей, а 83,2% оказались не- $\epsilon 4$ носителями. При этом было показано, что $\epsilon 4$ -аллель является детерминантой положительного ответа на терапию правастатином в отношении выживаемости [Chiodini B.D., et al, 2007].

В связи с вышеизложенным, оценка распределения $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ полиморфизма гена Apo E у больных ИБС узбекской национальности, исследование возможной связи полиморфных маркеров гена Apo E с клиническим течением заболевания, состоянием липидного обмена и уровнем маркеров воспаления представляются актуальным.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР.

Диссертационная работа выполнена в рамках НИР по программе ИТД-11: «Разработка методов дифференцированной фармакотерапии и риск-стратификации нестабильной стенокардии с учётом генетического полиморфизма больных ИБС», ИТСС-17-4, контракт № 202.

Цель исследования: изучить особенности клинического течения заболевания, липидного обмена, маркеров воспаления и прогноза жизни у больных нестабильной стенокардией узбекской национальности с учётом полиморфизма гена аполипопротеина E.

Задачи исследования:

1. Изучить распределение $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ полиморфизма гена аполипопротеина E у больных нестабильной стенокардией узбекской национальности.

2. Оценить особенности липидного спектра крови, маркеров воспаления в зависимости от полиморфизма гена аполипопротеина E у больных нестабильной стенокардией.

3. Сравнить динамику клинических показателей, уровня липидов, биомаркеров воспаления и липидного обмена у больных нестабильной стенокардией при коротком (3 месяца) и продолжительном (1 год) лечении симвастатином в зависимости от $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ полиморфизма гена аполипопротеина E.

4. Изучить особенности клинического течения нестабильной стенокардии, частоту повторных дестабилизаций и сердечно-сосудистых осложнений, в зависимости от полиморфизма гена аполипопротеина E.

Объект и предмет исследования. Обследовано 100 больных узбекской национальности, с нестабильной стенокардией напряжения IIВ класс (E. Braunwald et al., 1989), с гиперхолестеринемией (ХС ЛПНП >100 мг/дл). Группу сравнения составили 45 здоровых лиц узбекской национальности. Средний возраст больных, включённых в исследование, составил 54,0±10,0 лет, в контрольной группе 51,7±6,8.

Методы исследования: электрокардиография, эхокардиография, суточное холтеровское мониторирование ЭКГ, оценка биохимических показателей (АЛТ, АСТ, билирубин, КФК), уровня липидов (общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, КА), глюкозы крови, биомаркеров липидного обмена (Апо-АI, Апо-В, соотношение Апо-В/Апо-АI, липопротеин-α) и воспаления (высокочувствительный СРБ, фибриноген, СОЭ, лейкоциты), выделение ДНК с последующим определением ε2/ε3/ε4 полиморфизма гена Апо E.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных нестабильной стенокардией, по сравнению с группой здоровых лиц узбекской национальности достоверно чаще встречается генотип ε3/ε4 аполипопротеина E (p<0,05) и почти в 3 раза чаще аллель ε4. Полученные данные позволяют предположить, что аллель ε4 и генотип Апо ε3/ε4, можно рассматривать как один из факторов, повышающих риск прогрессирования атеросклероза у узбеков.

2. Носительство ε4 аллеля ассоциирует с повышением атерогенных липидных фракций ХС ЛПНП (P<0,05), достоверно более высокими значениями соотношения Апо-В/Апо-А-I (P<0,01), высокочувствительного СРБ (P<0,05) и достоверно более высоким значением толщины КИМ левой и правой сонных артерий (P<0,001) по сравнению с не-ε4 носителями.

3. Достижение целевого уровня ХС ЛПНП у больных с нестабильной стенокардией зависит от генетического полиморфизма Апо E. У пациентов с аллелью ε4 гиполипидемический эффект симвастатина, несмотря на сопоставимые дозы ниже, чем среди больных не-ε4 носителей.

4. Динамика эффективности симвастатина (12 месяцев) у больных ИБС не-ε4 носителей характеризуется более выраженным снижением уровня общего ХС, ХС ЛПНП и коэффициента атерогенности (P<0,05), тогда как у ε4-носителей, в большей степени, уменьшением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (P<0,05), что свидетельствует о более выраженном плеiotропном действии.

5. В течение года, несмотря на отсутствие достоверных различий в частоте неблагоприятных исходов в целом, у больных ε4-носителей наблюдается большая частота хирургических реваскуляризации по сравнению с не-ε4 носителями.

Научная новизна. Впервые изучено распределение аллелей и генотипов Аполипопротеина E у больных ИБС узбекской национальности. Показано, что у больных ишемической болезнью сердца, нестабильной стенокардией

узбекской национальности достоверно чаще встречается носительство $\epsilon 4$ аллели гена Аполипопротеина Е по сравнению со здоровыми лицами. Исследована связь генетического полиморфизма аполипопротеина Е с особенностями клинического течения заболевания, состоянием липидного обмена и уровнем маркеров воспаления. Показано, что носительство $\epsilon 4$ аллели ассоциируется с повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, соотношения Апо-В/АпоА-I, концентрации высокочувствительного С-реактивного белка и увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, по сравнению с не- $\epsilon 4$ носителями. Установлено, что достижение целевого уровня ХС ЛПНП у больных с нестабильной стенокардией зависит от генетического полиморфизма аполипопротеина Е. У пациентов с аллелью $\epsilon 4$ гиполипидемический эффект симвастатина, несмотря на сопоставимые дозы ниже, чем среди больных ИБС не- $\epsilon 4$ носителей. Установлено, что динамика эффективности симвастатина (12 месяцев) у больных ИБС не- $\epsilon 4$ носителей характеризуется более выраженным снижением уровня общего ХС, ХС ЛПНП и коэффициента атерогенности ($P < 0,05$), тогда как у $\epsilon 4$ -носителей, в большей степени, уменьшением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка ($P < 0,05$), что свидетельствует о более выраженном плеiotропном действии. Впервые показано, что несмотря на отсутствие достоверных различий в частоте неблагоприятных исходов в целом, в течение года у больных $\epsilon 4$ -носителей наблюдается большая частота хирургических реваскуляризаций по сравнению с не- $\epsilon 4$ носителями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Результаты исследования позволили установить, что носительство $\epsilon 4$ аллеля является предрасполагающим фактором в развитии ИБС и атерогенной дислипидемии среди узбеков, что является вкладом в развитие комплексных программ первичной профилактики. У больных нестабильной стенокардией, с целью выявления высокого риска повторных дестабилизаций, наряду с клинико-функциональными и биохимическими показателями, целесообразно определять полиморфизм гена Аполипопротеина Е. При этом, среди $\epsilon 4$ -носителей алгоритм оптимальной гиполипидемической терапии должен включать контроль уровня высокочувствительного С-реактивного белка, наряду со снижением ХС ЛПНП и других атерогенных липопротеинов.

Реализация результатов. Результаты проведенных исследований внедрены в работу отделений Республиканского Специализированного Центра Кардиологии МЗ РУз и отделений Ташкентского областного кардиологического диспансера.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: научно-практической конференции кардиологов «Новые технологии: от Центра к регионам» (Ташкент, 21-22 мая 2009 г.); I Евразийском конгрессе кардиологов (Астана, 20-21 октября 2009 г.); научно-практической конференции терапевтов «Достижения и перспективы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при заболеваниях

внутренних органов» (Ташкент, 4 декабря 2009 г.); всемирном конгрессе кардиологов (Beijin, 20-23 June 2010); конкурсе молодых учёных-кардиологов посвященному году «Гармонично развитого поколения» (Ташкент, 26 июня 2010 г.); международной научной конференции «Эпоха великого возрождения Туркменистана и достижения в здравоохранении-2010» (Ашгабат, 20-23 июль 2010 г.); II Евразийском конгрессе кардиологов (Минск, Белоруссия, 20-21 октября 2011 г.).

Опубликованность результатов. По материалам диссертационной работы опубликовано 16 научных работ, из них 7 журнальных статей (в том числе 2 зарубежных), 8 тезисов докладов и 1 информационное письмо.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 124 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, списка использованной литературы. Иллюстрирована 4 рисунками, 21 таблицами. Список использованной литературы состоит из 256 источников: 33 отечественных и стран СНГ и 223 авторов дальнего зарубежья.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 100 больных узбекской национальности, с нестабильной (прогрессирующей) стенокардией II В класс (E. Braunwald et al., 1989), с гиперхолестеринемией (ХС ЛПНП >100 мг/дл), в течение года получавших гиполипидемическую терапию (симвастатин 20-80 мг/сут). При этом 52% больных НС имели отягощенный семейный анамнез (табл. 1).

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных нестабильной стенокардией и здоровых лиц

Показатели	Больные (n=100)	Здоровые (n=45)
Возраст	54,0±10,0	51,7±6,8
Пол (муж/жен),n (%)	62/38 (62%/38%)	26/19 (58%/42%)
Отягощенный семейный анамнез,n(%)	52 (52%)* ** *	0

Примечание: *** - P<0,001, достоверность различий относительно группы здоровых лиц.

Группу сравнения составили 45 здоровых лиц узбекской национальности без клинических и инструментально-диагностических признаков ишемической болезни сердца (по данным теста с физической нагрузкой), сопоставимых с больными по полу и возрасту, не имеющих отягощенного семейного анамнеза ИБС (табл. 1).

Из исследования исключали пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), перенесенным в предшествующие 3 месяца, больных с СД 2-го типа, требующих лечения инсулином, с артериальной гипертензией II-III степени

(АД > 159/99 мм.рт.ст.), гипотонией (АД < 100/60 мм рт. ст.), мерцательной аритмией и жизнеопасными желудочковыми нарушениями ритма сердца, хроническими обструктивными заболеваниями лёгких, пороками сердца, до поступления длительно принимающих гиполипидемические препараты и ИАПФ, с хронической сердечной недостаточностью выше I ФК (NYHA), хронической почечной и печёночной недостаточностью. Для объективной оценки уровня биомаркеров воспаления, критериями исключения также являлись: наличие у пациентов острых или обострения хронических инфекционных, воспалительных и аутоиммунных заболеваний в течение менее 1 месяца после наступления полной клинической и лабораторной ремиссии.

Лечение симвастатином проводили на фоне стандартной базисной терапии (согласно «Рекомендациям по диагностике и лечению ОКС» Европейского общества кардиологов, 2007 г.) включавшей: антикоагулянты (гепарин или низкомолекулярные гепарины в остром периоде); двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин и клопидогрель); бета-адреноблокаторы, в индивидуально подобранных дозах; нитраты (включая инфузию нитроглицерина в остром периоде); ингибиторы АПФ (по показаниям, в случае отсутствия нормализации АД < 140/90 на фоне бета-адреноблокаторов, а также у пациентов, принимавших их до поступления в стационар). Суточная средняя доза бисопролола у $\epsilon 4$ носителей составила $7,0 \pm 2,3$ мг/сут, а у не- $\epsilon 4$ носителей - $6,4 \pm 2,8$ мг/сут. Также 94 (94%) больных получали двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин 75-100 мг/сут., клопидогрель 75 мг/сут.), 57 (57%) больных принимали ингибиторы АПФ.

Таблица 2

Сравнительная оценка базисной терапии в исследуемых группах больных нестабильной стенокардией

Препараты	В целом (n=100)	не- $\epsilon 4$ носители (n=75)	$\epsilon 4$ носители (n=25)
Симвастатин, мг/сут	$31,8 \pm 8,4$	$30,4 \pm 7,5$	$33,2 \pm 9,3$
Бисопролол, мг/сут	$6,7 \pm 2,5$	$6,4 \pm 2,8$	$7,0 \pm 2,3$
Аспирин+Клопидогрель	94 (94%)	71 (94,7%)	23 (92%)
Ингибиторы АпФ	57 (57%)	41 (55%)	16 (64%)

Дозу симвастатина титровали до максимально переносимой, ориентируясь на уровень АЛТ, АСТ (не выше 3 верхних норм), КФК (не выше 5 верхних норм). Целевым уровнем ХС ЛПНП считали его снижение < 100 мг/дл, и, если возможно < 70 мг/дл (1,81 ммоль/л), согласно «Рекомендациям по диагностике и лечению ОКС» Европейского общества кардиологов, 2007 г. Начальная доза симвастатина составила 20 мг сутки, через каждые 2 недели её ступенчато увеличивали на 10-20 мг/сут. до 40-80 мг/сут., с целью достижения целевого уровня ХС ЛПНП. При этом средняя

доза симвастатина в группе больных не-ε4 носителей составила 30,4±7,5 мг/сут., а в группе ε4 носителей - 33,2±9,3 мг/сут.

Семейный анамнез. Оценка семейного анамнеза проводилась на основе опроса больного с помощью стандартного опросника ВОЗ "Семейный анамнез". Регистрировали наличие у родственников 1 степени родства (родители, родные братья и сестры, дети) наличие смерти от инфаркта миокарда или инсульта, перенесенные НМК или инфаркты миокарда, наличие артериальной гипертензии. Семейный анамнез считали отягощенным при наличии у больного 2-х или более пораженных родственников. Для уточнения принадлежности к узбекской национальности, все включаемые в исследование, заполняли карту генетического обследования.

Согласно протоколу исследования были выделены следующие этапы обследования: исходный период (до лечения - первые 24 часа от момента госпитализации), 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев после госпитализации. Проводилась оценка динамики клинических (ЧПС, КТН, САД, ДАД и др.), инструментальных (ЭКГ в 12 отведениях), биохимических (АЛТ, АСТ, билирубин, КФК), липидных показателей, а также динамики изучаемых биохимических маркеров атеросклероза и воспаления: вЧС-РБ, фибриноген, апо-А, апо-В, соотношение апо-В/апо-А, липопротеин-α.

Электрокардиографическое исследование в 12 стандартных отведениях с анализом смещения сегмента ST (депрессия или элевация в мм), изменения зубца Т в динамике проводилось стандартным методом с помощью аппарата «Marquette–Hellige» (КНР-США).

С помощью **ультразвукового исследования сонных артерий** определяли толщину комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) путем сканирования в В-режиме цветным доплеровским картированием потока на ультразвуковой системе «АЛОКА – Multi View» (Япония) линейным датчиком с частотой 7 МГц [20м].

Ультразвуковое исследование сердца: на эхокардиографе «АЛОКА – Multi-View» по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества в М- и В- режимах. Определяли: конечно-диастолический, конечно-систолический размеры ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу. Вычислялись следующие параметры:

1. Конечно-систолический и конечно-диастолический объемы ЛЖ по формуле L. E. Teicsholz и соавт.: $V = D^3 \times 7 / (2.4+D)$, мл, где V – объем (КДО или КСО) ЛЖ, D – размер ЛЖ (конечно-диастолический или конечно-систолический).

2. Ударный объем (УО) ЛЖ: $УО = КДО - КСО$, мл.

3. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ в ФВ = $УО / КДО \times 100 \%$.

4. Массу миокарда ЛЖ по формуле R.V. Devereux и соавт. (1976):

$$ММЛЖ = 1,04 \times ((КДР + ТМЖП + ЗСЛЖ)^3 - КДР^3) - 13,6 \text{ г.}$$

Суточное холтеровское мониторирование ЭКГ выполнялось с целью верификации диагноза у больных нестабильной стенокардией: по стандартной методике на аппарате Cardiolab (ХАИ, Украина).

Определение липидного спектра крови – общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) - выполняли ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Daytona» (RANDOX, Ирландия). Концентрация ХС ЛПНП определялась по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛПНП = ХС - ХС\ ЛПВП - ТГ/5$ (мг/дл); Коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле: $КА = (ХС - ХС\ ЛПВП) / ХС\ ЛПВП$ (от.ед).

Концентрация вчС-реактивного белка определялась высокочувствительным методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением на аппарате «Daytona» (RANDOX, Великобритания).

Определение глюкозы крови. Забор образцов крови осуществлялся из локтевой вены в утренние часы после ночного голодания. Далее образцы центрифугировали на центрифуге ОПН-8 со скоростью 1500 об/мин. Определение глюкозы проводилось на аппарате «Daytona» (RANDOX, Великобритания).

Содержание аполипопротеинов А-I, В определяли на биохимическом автоанализаторе «Daytona» (RANDOX, Великобритания), с помощью метода иммунотурбидиметрии, с использованием моноспецифических антител к человеческому апо-В. Рассчитывали соотношение апо-В/апо-АI. Значение коэффициента считали нормальным при величине соотношения $< 1,0$.

Определение концентрации ЛП (а) (мг/дл) в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических антител к ЛП (а) человека. Уровень липопротеина (а) принимали за повышенный свыше 30 мг/дл.

Методы генетического исследования. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови обследованных методом по стандартному протоколу с использованием набора реагентов DiatomTM DNA Prep 200 (производство ООО «лаборатории ИзоГен»). Полиморфный участок гена Апо Е амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Генотипирование и ПЦР проводили согласно методу Nixson J. и Wenham P.R. (1990, 1991). Для идентификации аллелей применялась рестриктаза NhaI. Были использованы следующие праймеры: upstream primer = 5'TCCAAGGAGCTGCAGGCGGCGCA3'; downstream primer = 5'ACAGAATTTCGCCCCGGCCTGGTACACTGCCA3'.

В результате образуется фрагмент ДНК длиной 272 п.н. Фрагмент ДНК, содержащий аллель ε2 (112 Cys и 158 Cys), не расщепляется рестриктазой Nha I по обоим участкам ДНК, кодирующим эти аминокислоты, тем не менее после обработки рестриктазой Nha I образуются два фрагмента ДНК длиной 91 и 81 п.н. вследствие расщепления по дополнительному участку узнавания данной рестриктазы, присутствующему в амплифицированном фрагменте ДНК. Фрагмент ДНК, содержащий аллель ε3 (112 Cys и 158 Arg), расщепляется по участку ДНК, кодирующему аминокислоту 158 Arg, образуя

фрагменты 91, 48 и 33 п.н., а фрагмент ДНК, содержащий $\epsilon 4$ (112 Arg и 158 Arg), расщепляется рестриктазой *Nha I* по обоим участкам ДНК, кодирующим эти аминокислоты, с образованием фрагмента 72, 48 и 33 п.н. (рис. 1).

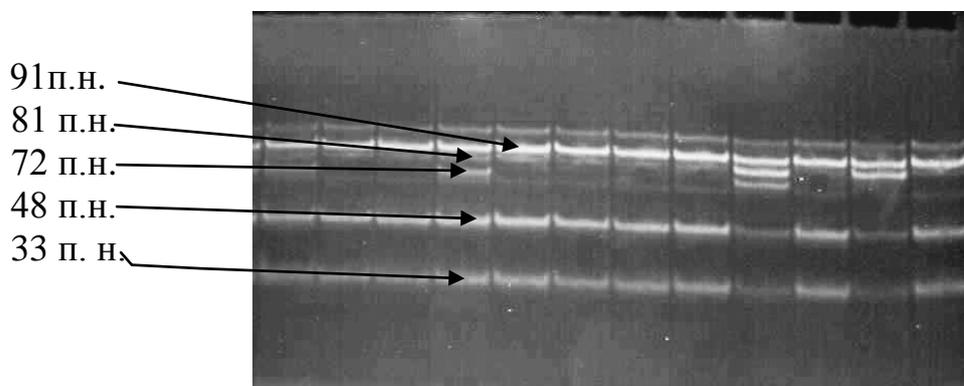


Рис. 1. Результаты электрофореза ПЦР продукта после рестрикции для выявления $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ полиморфизм гена Апо Е.

Статистическая обработка результатов

При проведении статистического анализа полученных данных использованы возможности электронных таблиц Microsoft Excel, и пакета статистического анализа Statistica 6.0. Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения стандартными методами. Если распределение изучаемых переменных отличалось от нормального, применяли непараметрические критерии анализа: критерий Т Манна-Уитни для двух выборок. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ^2 , а также точный критерий Фишера для небольших выборок. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$ (95%-й уровень значимости). Для сравнения частот благоприятного и неблагоприятного исхода в несвязанных группах вычисляли отношение шансов (odds ratio – OR) с определением доверительного интервала (ДИ). Различия по изучаемому бинарному признаку считали статистически значимыми, если ДИ для OR не включал в себя единицу.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительное изучение распределения полиморфизма гена Аполипопротеина Е и показателей липидного обмена у больных нестабильной стенокардией и здоровых лиц узбекской национальности. При сравнительном анализе в группе больных нестабильной стенокардией значение ЧСС было достоверно выше $79,0 \pm 13,1$ ($P < 0,05$), чем у здоровых лиц $67,4 \pm 7,5$, что говорит о более высокой степени симпатoadренальной

активации. Средние уровни САД (130,1±12,6) и ДАД (85,2±10,9) среди больных были достоверно выше $P<0,001$, чем среди здоровых САД (120,7±12,1) и ДАД (78,0±5,0), соответственно (табл. 3). Также обнаружено достоверно более высокое значение толщины КИМ правой 1,0±0,2 ($P<0,001$) и левой сонных артерий 1,0±0,3 ($P<0,001$) у пациентов, относительно здоровых, что связано с атеросклеротическом поражением сонных артерий (СА) у больных с НС.

Таблица 3

Сравнительная оценка клинико-гемодинамических показателей в группах больных нестабильной стенокардией и здоровых лиц (M±SD)

Показатели	Больные НС (n=100)	Здоровые (n=45)
ЧСС, уд/мин	79,0±13,1***	67,4±7,5
САД, мм Hg	130,1±12,6***	120,7±12,1
ДАД мм Hg	85,2±10,9***	78,0±5,0
КИМ прав, мм	1,0±0,2***	0,8±0,1
КИМ лев, мм	1,0±0,3***	0,7±0,2

Примечание: *** - $p<0,001$, достоверность различий относительно группы здоровых лиц.

При сравнительном изучении показателей липидного спектра, в группе больных уровни общего ХС (221,0±45,8), ТГ (214,9±70,5), ХС ЛПНП (140,4±39,4) и ХС ЛПОНП (44,7±25,9) достоверно превышали ($P<0,001$), значения ХС (158,3±22,4), ТГ (95,9±36,3), ХС ЛПНП (101,1±18,6) и ХС ЛПОНП (19,2±7,2) в группе здоровых (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная оценка исходных показателей липидного и углеводного обмена в группах больных нестабильной стенокардией и здоровых лиц

Показатели	НС (n=100)	Здоровые (n=45)
Общий ХС, мг/дл	221,0±45,8***	158,3±22,4
ТГ, мг/дл	214,9±70,5***	95,9±36,3
ХС ЛПНП, мг/дл	140,4±39,4***	101,1±18,6
ХС ЛПВП, мг/дл	37,7±8,9	39,1±6,1
ХСЛПОНП, мг/дл	44,7±25,9***	19,2±7,2
КА, отн.ед.	5,1±1,9***	3,2±0,6
Глюкоза, ммоль/л	5,3±2,0	4,8±0,5

Примечание: *** - $P<0,001$, достоверность различий относительно группы здоровых лиц.

Вышеперечисленные изменения уровня липидов обусловили достоверно более высокий уровень коэффициента атерогенности (5,1±1,9) – интегрального показателя дислипидемии в группе больных (табл. 4). В группе больных 15% больных страдали сахарным диабетом 2 типа, что обусловило несколько более высокий уровень глюкозы в группе больных (5,3±2,0 ммоль/л), относительно группы здоровых (4,8±0,5 ммоль/л), однако, различие носило недостоверный характер ($P>0,05$)

Одновременно, у больных НС отмечался более высокий уровень Апо-В (100,8±26,5, $P<0,001$), соотношения Апо-В/Апо А-I (0,8±0,3, $P<0,001$), и

более низкое значение – Апо А-I ($131,6 \pm 36,3$, $P < 0,001$), относительно группы здоровых лиц, что свидетельствует о высокой атерогенности дислипидемии (табл. 5).

Таблица 5

Сравнительная оценка исходных показателей биомаркеров липидного обмена и воспаления в группах больных нестабильной стенокардией и здоровых лиц ($M \pm SD$)

Показатели	НС (n=100)	Здоровые (n=45)
Апо А-I, мг/дл	$131,6 \pm 36,3^{***}$	$160,4 \pm 45,9$
Апо В, мг/дл	$100,8 \pm 26,5^{***}$	$85,4 \pm 13,6$
Апо В/Апо А-I	$0,8 \pm 0,3^{***}$	$0,6 \pm 0,1$
ЛП (а), мг/дл	$37,7 \pm 20,9^{***}$	$10,4 \pm 9,3$
вчСРБ, г/л	$10,6 \pm 4,5^{***}$	$0,9 \pm 0,2$
Фибриноген, г/л	$3,2 \pm 1,3^*$	$2,5 \pm 0,6$

Примечание: *,*** - $P < 0,05$, $P < 0,001$, достоверность различий относительно группы здоровых лиц.

Как известно, увеличение концентрации ЛП (а) в крови считают независимым фактором риска атеросклероза. При сравнительном анализе, среднее значение ЛП (а) также было достоверно выше ($P < 0,001$) в основной группе ($37,7 \pm 20,9$ мг/дл), относительно группы сравнения ($10,4 \pm 9,3$ мг/дл). При этом следует отметить, что уровень ЛП (а) в основной группе был выше верхней границы нормы, за которую принято значение 30 мг/дл, а 26% больных имели уровень ЛП (а) выше 40 мг/дл (табл. 5).

При сравнительной оценке биохимических маркеров воспаления обнаружена более высокая активность маркеров воспаления у больных нестабильной стенокардией, на что отчётливо указывает в 10 раз более высокий уровень вчСРБ $10,6 \pm 4,5$ г/л в группе больных, относительно группы здоровых – $0,9 \pm 0,2$ г/л ($P < 0,001$). Уровень другого биохимического маркера воспаления – фибриногена, также был достоверно ($p < 0,05$) выше в группе больных ($3,2 \pm 1,3$) по сравнению со здоровыми лицами ($2,5 \pm 0,6$) (табл. 5).

Генетический анализ. Результаты показали наличие трех аллельных вариантов ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$) и 5 генотипов (E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3 и E3/E4) исследуемого локуса гена Апо Е в обеих группах. В нашем исследовании в изучаемых группах отсутствовали лица с генотипом Апо E4/E4 (табл. 6). При сравнительном анализе распределения частот генотипов оказалось, что генотип Апо E3/E3 являлся преобладающим, как в группе больных нестабильной стенокардией 67 (67%), так и среди здоровых лиц 35 (77,8%) (табл. 6, рис. 2). Генотип Апо E2/E3 в группе больных НС обнаружен у 3 (3%) обследованных и у 5 (11,1%) в группе здоровых, то есть почти в 4 раза чаще, однако различие носило недостоверный характер ($\chi^2 = 2,515$, $P > 0,05$). При этом, следует отметить, что генотипы Апо E2/E2 и Апо E2/E4 встречались крайне редко в обеих группах: у больных нестабильной стенокардией 5(5%), 3(3%) и у здоровых лиц в 2,2% случаев (табл. 6).

Таблица 6

Сравнение частот генотипов $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ полиморфизма гена Апо Е у больных и здоровых узбекской национальности (n, %)

Генотипы		Больные НС (n=100)	Здоровые (n=45)	OR 95%ДИ	P
E2E2	E2E2	5(5%)	1(2,2%)	2,31 [0,26- 20,42]	нд
	не E2E2	95(95%)	44(97,8%)		
E2E3	E2E3	3(3%)	5(11,1%)	0,25 [0,06- 1,09]	нд
	не E2E3	97(97%)	40(88,9%)		
E2E4	E2E4	3(3%)	1(2,2%)	1,36 [0,14- 13,45]	нд
	не E2E4	97(97%)	44(97,8%)		
E3E3	E3E3	67(67%)	35(77,8%)	0,58 [0,26- 1,31]	нд
	не E3E3	33(33%)	10(22,2%)		
E3E4	E3E4	22(22%)	3(6,7%)	3,95 [1,12- 13,97]	p<0,05
	не E3E4	78(78%)	42(93,3%)		

Примечание: p-достоверность различий между группами.

В исследовании было выявлено, что генотип Апо Е3/Е4 в группе больных нестабильной стенокардией встречался достоверно чаще 22 (22%) ($p<0,05$, $\chi^2=4,096$), чем в группе здоровых 3 (6,7%). При этом относительный риск развития ИБС, при наличии генотипа Апо Е3/Е4, увеличивался практически в 4 раза - OR=3,95 95%, ДИ [1,12-13,97].

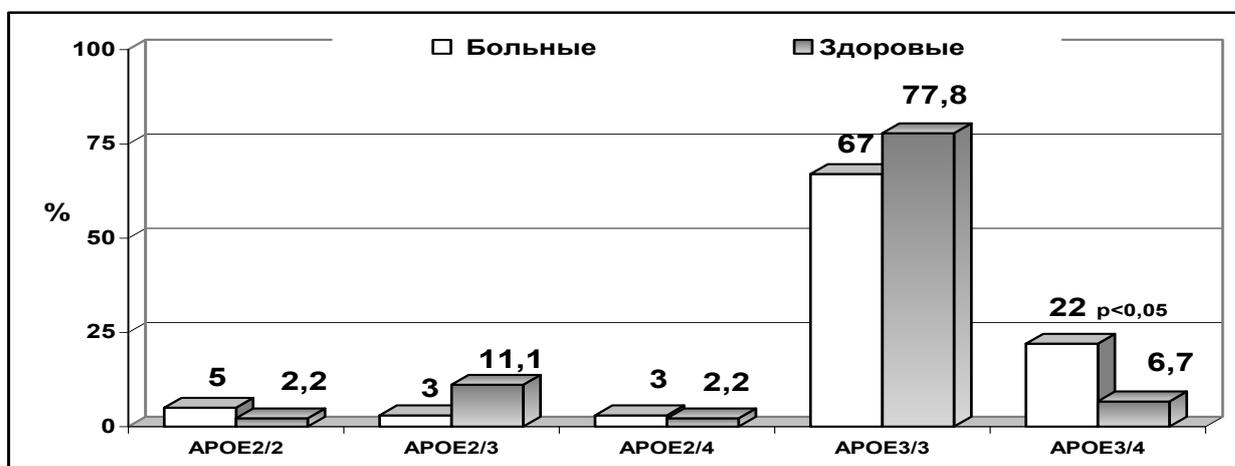


Рис. 2. Распределение частот генотипов полиморфных маркеров гена Апо Е в изучаемых группах, %.

При сравнительной оценке частоты процентного соотношения аллелей гена АРОЕ оказалось, что встречаемость аллели $\epsilon 3$ среди больных составили 79,5%, среди здоровых - 86,7%. Аллель $\epsilon 2$ встречался у 8% больных и в 8,9% среди здоровых лиц. При этом в группе больных встречаемость $\epsilon 4$ аллеля (12,5%) оказалась почти 3 раза выше, чем в группе

здоровых (4,4%), но различия имела недостоверный характер ($\chi^2=3,625$, $p>0,05$) (рис. 3).

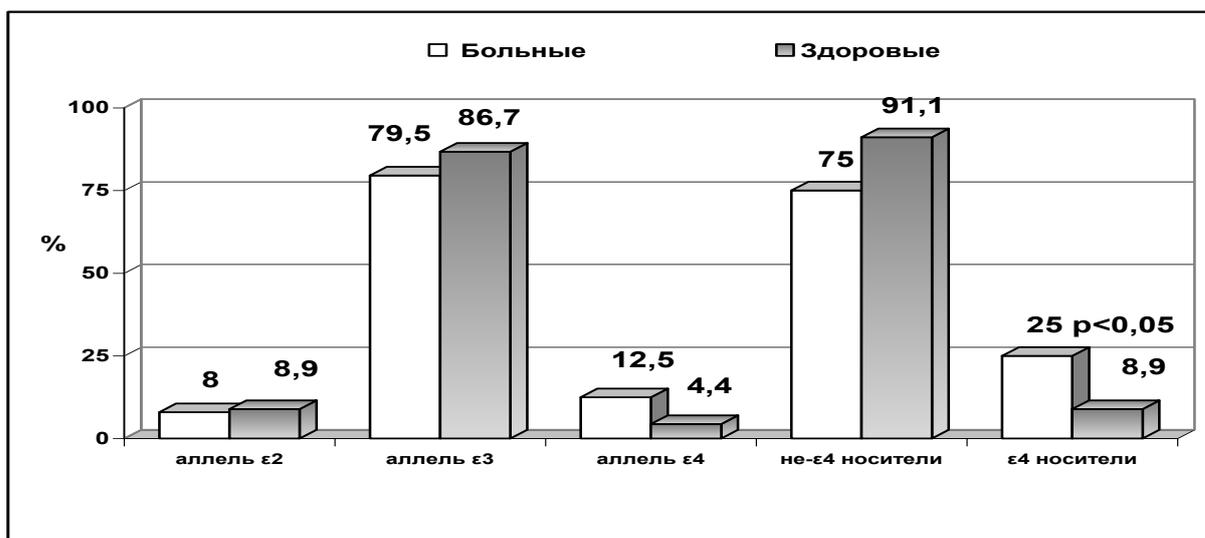


Рис. 3. Распределение частот аллелей и ε4 носителей гена Апо Е в изучаемых группах, %.

Учитывая опыт суб-исследований в рамках многоцентрового скандинавского исследования 4S и генетической ветви средиземноморского исследования GISSI-Prevenzione больные и здоровые разделены на две группы: носители «повреждающего» ε4 аллеля и не-ε4 носители.

Таблица 7

Сравнение частот носительства аллелей ε2/ε3/ε4 полиморфизма гена Апо Е у больных и здоровых узбекской национальности (n, %)

Аллели		Больные НС (n=100)	Здоровые (n=45)	ОР 95%ДИ	Р
ε2	ε2	11(11%)	7(15,6%)	0,67 [0,24- 1,86]	нд
	не ε2	89(89%)	38(84,4%)		
ε3	ε3	92(92%)	43(95,6%)	0,54 [0,11- 2,63]	нд
	не ε3	8(8%)	2(4,4%)		
ε4	ε4	25 (25%)	4 (8,9%)	3,42 [1,12- 10,49]	p<0,05
	не ε4	75 (75%)	41 (91,1%)		

Примечание: p-достоверность различий между группами.

При этом среди больных нестабильной стенокардией носительство «повреждающей» ε4-аллели наблюдалось достоверно чаще (25%), по сравнению со здоровыми лицами (8,9%) (ОШ=3,41, ДИ 1,12-10,49, $p<0,05$, $\chi^2=4,078$). Не-ε4 носителей среди больных было 75%, а в группе здоровых - 91,1% (табл. 7, рис. 3). Носители ε2 аллеля встречались 11% у больных и 15,6% в группе здоровых. В группе больных ε3 носители встречались у 92% и 95,6% в группе здоровых лиц (табл. 7).

Сравнительная оценка клинико-гемодинамических показателей, липидного профиля и биомаркеров воспаления у больных нестабильной стенокардией с учётом носительства «повреждающего» аллеля $\epsilon 4$ гена Апо Е. Больные в изучаемых группах достоверно не различались по возрасту, полу, отягощённости по АГ и сахарному диабету (табл. 8). Сравнимые группы также не различались по тяжести клинического течения стенокардии (ЧПС, КТН), величине исходных показателей системной (ЧСС, САД, ДАД) и внутрисердечной гемодинамики (КДО, КСО, ФВ). Во второй группе несколько чаще 10 (40%) встречался инфаркт миокарда в анамнезе, чем в I группе 22 (29,3%), однако, различие носило недостоверный характер. Также у $\epsilon 4$ -носителей обнаружено достоверно более высокое значение толщины КИМ правой ($1,1 \pm 0,2$, $P < 0,001$) и левой сонных артерий ($1,2 \pm 0,2$, $P < 0,001$), по сравнению с группой не- $\epsilon 4$ носителей ($0,9 \pm 0,2$), соответственно, что подтверждает данные литературы о более значительном прогрессировании атеросклероза у пациентов с $\epsilon 4$ аллелью.

Таблица 8

Сравнительная оценка исходных клинико-гемодинамических показателей в исследуемых группах больных нестабильной стенокардией (M \pm SD, n(%))

Показатели	не- $\epsilon 4$ носители	$\epsilon 4$ носители
n	75 (75%)	25 (25%)
Возраст	54,0 \pm 10,0	52,0 \pm 8,9
Пол (муж/жен)	44/31 (59%/41%)	18/7 (72%/28%)
Длительность ИБС, лет	5,0 \pm 2,5	4,6 \pm 2,3
Гипертоническая болезнь	70 (93 %)	22 (88%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	22 (29 %)	10 (40%)
Сахарный диабет	11 (15 %)	4 (16%)
В анамнезе ОНМК	3 (4%)	1 (4%)
Частота приступов стенокардии, за 1 нед	33,1 \pm 9,9	34,2 \pm 10,8
Количество таблеток нитроглицерина, за 1 нед	28,5 \pm 7,6	29,7 \pm 9,2
Частота сердечных сокращений, уд/мин	78,7 \pm 13,1	79,8 \pm 13,5
Систолическое АД, мм Hg	130,6 \pm 12,1	130,9 \pm 11,7
Диастолическое АД мм Hg	84,7 \pm 10,7	85,2 \pm 10,6
КДО ЛЖ, мл	148,0 \pm 40,0	144,2 \pm 26,5
КСО ЛЖ, мл	58,4 \pm 29,6	55,3 \pm 20,7
ФВ ЛЖ, %	61,6 \pm 9,2	61,9 \pm 9,1
КИМ прав	0,9 \pm 0,2	1,1 \pm 0,2***
КИМ лев	0,9 \pm 0,2	1,2 \pm 0,2***

Примечание: ***- $P < 0,001$, достоверность различий относительно группы больных не- $\epsilon 4$ носителей.

При сравнительном анализе уровня липидов крови (табл. 9) у носителей $\epsilon 4$ аллеля наблюдался достоверно более высокий уровень ХС ЛПНП ($155,6 \pm 33,8$, $p < 0,05$), который, как известно, является одним из важнейших показателей атерогенной дислипидемии, относительно группы не- $\epsilon 4$ носителей ($134,6 \pm 39,8$). При этом у больных $\epsilon 4$ носителей наблюдалась тенденция к более высоким значениям общего ХС и коэффициента атерогенности – интегрального показателя дислипидемии.

Таблица 9

Сравнительная оценка исходных показателей липидного обмена, уровня глюкозы, биомаркеров липидного обмена и воспаления в исследуемых группах больных нестабильной стенокардией (M \pm SD)

Показатели	не- $\epsilon 4$ носители n=75	$\epsilon 4$ носители n=25
Общий ХС, мг/дл	215,1 \pm 45,2	234,4 \pm 41,6
ТГ, мг/дл	212,5 \pm 70,3	207,8 \pm 90,8
ХС ЛПНП, мг/дл	134,6 \pm 39,8	155,6 \pm 33,8*
ХС ЛПВП, мг/дл	37,7 \pm 9,1	38,5 \pm 8,1
ХС ЛПОНП, мг/дл	42,8 \pm 25,7	41,6 \pm 23,3
КА, отн.ед.	4,9 \pm 1,6	5,3 \pm 1,7
Глюкоза, ммоль/л	5,4 \pm 2,0	5,6 \pm 2,0
Апо А-I, мг/дл	134,8 \pm 34,0	121,2 \pm 33,8
Апо В, мг/дл	97,6 \pm 25,4	108,7 \pm 29,5
АпоВ/АпоА-I, ед	0,7 \pm 0,2	0,9 \pm 0,4**
ЛП (а), мг/дл	32,6 \pm 16,5	42,1 \pm 19,0
вчСРБ, г/л	8,8 \pm 3,2	11,1 \pm 5,2*
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	5,2 \pm 1,1	5,6 \pm 1,6
СОЭ, мм/ч	6,5 \pm 1,9	6,7 \pm 2,1
Фибриноген, г/л	3,3 \pm 1,3	2,9 \pm 1,2

Примечание: *,** - $P < 0,05$, $P < 0,01$ достоверность различий относительно группы больных не- $\epsilon 4$ носителей.

Уровень Апо-В оказался несколько выше у больных $\epsilon 4$ -носителей ($108,7 \pm 29,5$ мг/дл), а уровень Апо А-I – ниже ($121,2 \pm 33,8$), что обусловило достоверно более высокое значение соотношения Апо-В/АпоА-I – $0,9 \pm 0,4$ ($P < 0,01$) во 2 группе, относительно не- $\epsilon 4$ носителей ($0,7 \pm 0,2$) (табл. 9). Это также указывает на потенциально более высокую атерогенность дислипидемии у больных нестабильной стенокардией с носительством $\epsilon 4$ аллеля. В группе $\epsilon 4$ -носителей отмечался несколько более высокий уровень ЛП (а) ($42,1 \pm 19,0$) по сравнению с 1 группой ($32,6 \pm 16,5$), однако, различия носила недостоверный характер (табл. 9). В обеих группах отмечалась повышенная концентрация маркера воспаления С-РБ (табл. 9), однако, более высокая активность наблюдалась у больных нестабильной стенокардией с $\epsilon 4$ -аллелью ($11,1 \pm 5,2$ г/л), относительно группы без носительства $\epsilon 4$ – $8,8 \pm 3,2$ г/л

($P < 0,05$). При сравнительной оценке концентрации других маркеров воспаления (фибриноген, лейкоциты, СОЭ) не выявлено достоверных различий между изучаемыми группами.

Фармакогенетические особенности эффекта симвастатина у больных нестабильной стенокардией в зависимости от носительства «повреждающего» аллеля $\epsilon 4$ гена Апо Е. В группе больных нестабильной стенокардией не- $\epsilon 4$ носителей, при терапии симвастатином после 1 и 3 месяца лечения, наблюдалось достоверное ($P < 0,05$, $P < 0,01$ и $P < 0,001$) снижение показателей липидного спектра: общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, и коэффициента атерогенности (табл. 10).

Таблица 10

Динамика уровня липидов крови (3 мес) у больных нестабильной стенокардией (M \pm SD)

Показатели	не- $\epsilon 4$ носители n=75			$\epsilon 4$ носители n=25		
	исход	1 мес	3 мес	исход	1 мес	3 мес
Общий ХС, мг/дл	215,1 \pm 45,2	185,9 \pm 31,2 [^]	172,0 \pm 33,1 [°]	234,4 \pm 41,6	192,6 \pm 33,6 [^]	187,1 \pm 29,9 [°] (*)
ТГ, мг/дл	212,5 \pm 70,3	174,5 \pm 38,2 [^]	166,1 \pm 36,3 [°]	207,8 \pm 90,8	159,5 \pm 34,6 [^] (*)	156,9 \pm 32,1 [^]
ХС ЛПНП, мг/дл	134,6 \pm 39,8	112,2 \pm 19,1 [^]	98,7 \pm 16,3 [°]	155,6 \pm 33,8(*)	124,8 \pm 21,5 [^] (*)	120,4 \pm 24,6 [°] ([^])
ХС ЛПВП, мг/дл	37,7 \pm 9,1	38,5 \pm 8,2	38,7 \pm 7,6	38,5 \pm 8,1	36,0 \pm 7,7	38,3 \pm 7,6
ХСЛПО НП, мг/дл	42,8 \pm 25,7	34,6 \pm 12,8*	33,2 \pm 11,3 [^]	41,6 \pm 23,3	31,8 \pm 10,9 [^]	31,5 \pm 9,5 [^]
КА, отн.ед.	4,9 \pm 1,6	3,9 \pm 1,0 [^]	3,6 \pm 0,6 [°]	5,3 \pm 1,7	4,3 \pm 1,5*	4,0 \pm 1,0 [^] (*)

Примечание: * $P < 0,05$, [^] $P < 0,01$, [°] $P < 0,001$ – достоверность различия относительно исходного значения; (в случае непараметрического распределения – критерий Вилькоксона);

(*) $P < 0,05$, ([^]) $P < 0,01$, ([°]) $P < 0,001$ - достоверность различий относительно группы больных не- $\epsilon 4$ носителей.

У больных нестабильной стенокардией $\epsilon 4$ носителей (табл. 10) лечение симвастатином к 3 месяцу лечения также сопровождалось достоверным уменьшением уровня общего холестерина, ХС, КА, однако, величина этих показателей после 1 ($P < 0,05$) и 3 ($P < 0,01$) месяцев лечения превышала значения, достигнутые в группе пациентов не- $\epsilon 4$ носителей. Средняя величина ХС ЛПНП после 3 месяцев составила 120,4 \pm 24,6 мг/дл, а значение КА – 4,0 \pm 1,0, что свидетельствует о недостаточном гиполипидемическом

действии и о недостижении целевого уровня у большинства больных этой группы. Средние уровни ТГ и ХС ЛПОНП после трехмесячной терапии у больных $\epsilon 4$ носителей достоверно снизились ($P < 0,01$), по сравнению с исходом (табл. 10).

В ходе трехмесячного лечения в изучаемых группах больных не выявлено изменения концентрации Апо А-I, Апо-В, соотношения АпоВ/АпоА-I, а также ЛП (а). Оценка динамики биохимических маркеров воспаления в группе больных не- $\epsilon 4$ носителей показала, что терапия симвастатином, наряду с более выраженным влиянием на уровень липидов крови, оказывала достоверное влияние на снижение вЧС-РБ в среднем на 41% ($P < 0,001$), и 59% ($P < 0,001$) после 1 и 3 месяца лечения (табл. 11). Уровни других маркеров воспаления (лейкоциты, СОЭ и фибриноген) после 1 и 3 месяцев лечения в сравнении с исходом не изменились.

Таблица 11

Динамика уровня биомаркеров воспаления (3 мес) у больных нестабильной стенокардией (M \pm SD)

Показатели	не- $\epsilon 4$ носители n=75			$\epsilon 4$ носители n=25		
	исход	1 мес	3 мес	исход	1 мес	3 мес
вЧСРБ, г/л	8,8 \pm 3,2	5,2 \pm 2,8 ^o	3,6 \pm 1,8 ^o	11,1 \pm 5,2(*)	4,8 \pm 2,2 ^o	3,4 \pm 1,7 ^o
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	5,2 \pm 1,1	5,5 \pm 0,9	5,4 \pm 1,4	5,6 \pm 1,6	5,6 \pm 0,9	5,1 \pm 1,0
СОЭ, мм/ч	6,5 \pm 1,9	6,0 \pm 1,4	6,3 \pm 2,5	6,7 \pm 2,1	6,3 \pm 2,5	5,4 \pm 1,6*
Фибриноген, г/л	3,3 \pm 1,3	3,0 \pm 0,6	3,5 \pm 1,8	2,9 \pm 1,2	2,9 \pm 0,9	3,1 \pm 1,1

Примечание: * $P < 0,05$, ^o $P < 0,001$ – достоверность различия относительно исходного значения; (в случае непараметрического распределения – критерий Вилькоксона); (*) $P < 0,05$ - достоверность различий между группами

У больных $\epsilon 4$ носителей уровень вЧС-РБ снизился в среднем на 57% ($P < 0,001$) и 69% ($P < 0,001$), также отмечалось уменьшение СОЭ ($P < 0,05$) к 3 месяцу лечения на 19,4% (табл. 11).

Через 12 месяцев в группе больных не- $\epsilon 4$ носителей получавших симвастатин уровень общего ХС в среднем снизился на 27,4% ($p < 0,001$), ХС ЛПНП – на 35% ($p < 0,001$), коэффициента атерогенности (КА) – на 40% ($p < 0,001$), концентрация ТГ уменьшилась на 28% ($p < 0,001$). Динамика ХС ЛПВП оказалась недостоверной, хотя отмечалась тенденция к увеличению данного показателя. В группе больных $\epsilon 4$ носителей после 12 месяцев лечения уровень общего ХС в среднем снизился на 25% ($p < 0,001$), ХС ЛПНП – на 29% ($p < 0,001$), коэффициента атерогенности (КА) – на 39% ($p < 0,001$), концентрация ТГ уменьшилась на 40% ($p < 0,001$), средняя величина ХС ЛПНП после 12 месяцев составила 116,2 \pm 17,8 мг/дл, а значение КА – 3,7 \pm 0,6. При этом значения уровня общего ХС, ХС ЛПНП и КА были статистически достоверно выше ($p < 0,05$), чем в 1 группе, что свидетельствует о недостаточном гиполипидемическом действии

симвастатина и о недостижении целевого уровня у большинства больных в группе $\epsilon 4$ носителей (табл. 12).

Таблица 12

Динамика уровня липидов крови (1 год) у больных нестабильной стенокардией (M \pm SD)

Показатели	не- $\epsilon 4$ носители n=75			$\epsilon 4$ носители n=25		
	исход	6 мес	12 мес	исход	6 мес	12 мес
Общий ХС, мг/дл	215,1 \pm 45,2	166,7 \pm 28,4 [°]	160,0 \pm 29,1 [°]	234,4 \pm 41,6	185,3 \pm 21,7 [°] (*)	184,3 \pm 24,6 [°] (*)
ТГ, мг/дл	212,5 \pm 70,3	163,2 \pm 53,0 [°]	159,0 \pm 45,6 [°]	207,8 \pm 90,8	152,3 \pm 43,4 [°]	146,3 \pm 32,6 [°]
ХС ЛПНП, мг/дл	134,6 \pm 39,8	94,9 \pm 24,1 [°]	89,4 \pm 24,4 [°]	155,6 \pm 33,8(*)	118,0 \pm 18,4 [°] (*)	116,2 \pm 17,8 [°] (*)
ХС ЛПВП, мг/дл	37,7 \pm 9,1	37,6 \pm 8,3	38,7 \pm 8,1	38,5 \pm 8,1	38,6 \pm 8,4	38,9 \pm 8,1
ХСЛПО НП, мг/дл	42,8 \pm 25,7	32,9 \pm 14,5 [°]	31,9 \pm 19,2 [°]	41,6 \pm 23,3	30,5 \pm 10,7 [^]	29,2 \pm 9,3 [°]
КА, отн.ед.	4,9 \pm 1,6	3,4 \pm 0,9 [°]	3,2 \pm 0,7 [°]	5,3 \pm 1,7	3,9 \pm 0,7 [^]	3,7 \pm 0,6 [°] (*)

Примечание: * P<0,05, ^ P<0,01, ° P<0,001 – достоверность различия относительно исходного значения; (в случае непараметрического распределения – критерий Вилькоксона);

(*) P<0,05 - достоверность различий между группами

Таблица 13

Динамика уровней биомаркеров липидного обмена (1 год) у больных нестабильной стенокардией (M \pm SD)

Показатели	не- $\epsilon 4$ носители n=75			$\epsilon 4$ носители n=25		
	исход	6 мес	12 мес	исход	6 мес	12 мес
Апо А, мг/дл	134,8 \pm 34,0	132,8 \pm 30,9	138,3 \pm 23,7	121,2 \pm 33,8	128,8 \pm 16,8	135,0 \pm 21,6
Апо В, мг/дл	97,6 \pm 25,4	84,2 \pm 22,6*	89,2 \pm 25,2	108,7 \pm 29,5	98,0 \pm 19,5(*)	105,4 \pm 29,9
АпоВ/Апо А, отн. ед.	0,7 \pm 0,2	0,6 \pm 0,1*	0,6 \pm 0,2*	0,9 \pm 0,4(^)	0,8 \pm 0,2(^)	0,8 \pm 0,2(*)
ЛП (а), мг/дл	32,6 \pm 16,5	31,2 \pm 12,8	30,2 \pm 16,6	42,1 \pm 19,0	40,8 \pm 19,3	33,9 \pm 17,8

Примечание: * P<0,05, ^ P<0,01 – достоверность различия относительно исходного значения; (в случае непараметрического распределения – критерий Вилькоксона);

(*) P<0,05, (^) P<0,01 - достоверность различий между группами

После 6-12 месяцев лечения в группе больных не-ε4 носителей наблюдалась тенденция к повышению уровня Апо-А, достоверное снижение уровня Апо-В к 6 месяцу ($p < 0,05$), что сопровождалась достоверным ($p < 0,05$) снижением соотношения АпоВ/АпоА-I (см. табл. 13).

Плейотропный эффект симвастатина подтверждает динамика биохимических маркеров воспаления: в обеих группах отмечено высокодостоверное снижение уровня вчС-РБ ($P < 0,001$) и уменьшение СОЭ ($P < 0,01$), однако, уровень С-РБ в группе ε4-носителей после 12 месяцев терапии был достоверно ($p < 0,05$) ниже, по сравнению с не-ε4-носителями, что может свидетельствовать о более выраженном плейотропном эффекте у ε4 носителей. В группе больных не-ε4 носителей наблюдалось достоверное снижение ($P < 0,05$) концентрации фибриногена (табл. 14).

Таблица 14

Динамика уровня биомаркеров воспаления (1 год) у больных нестабильной стенокардией ($M \pm SD$), $n=100$

Показатели	не-ε4 носители $n=75$			ε4 носители $n=25$		
	исход	6 мес	12 мес	исход	6 мес	12 мес
вчСРБ, г/л	8,8±3,2	3,2±1,6 [°]	2,8±1,1 [°]	11,1±5,2(*)	2,6±0,9 [°]	2,3±0,7 [°] (*)
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	5,2±1,1	5,4±1,2	5,3±1,1	5,6±1,6	5,5±1,4	5,4±1,2
СОЭ, мм/ч	6,5±1,9	5,8±2,6	5,0±2,8 [^]	6,7±2,1	5,3±1,6*	5,2±1,8 [^]
Фибриноген, г/л	3,3±1,3	3,0±0,7	2,9±0,8*	2,9±1,2	2,8±1,0	2,9±0,8

Примечание: * $P < 0,05$, ^ $P < 0,01$, ° $P < 0,001$ – достоверность различия относительно исходного значения; (в случае непараметрического распределения – критерий Вилькоксона);

(*) $P < 0,05$ - достоверность различий относительно группы больных не-ε4 носителей.

В зависимости от достижения целевого уровня ХС ЛПНП обследованные были разделены на 2 группы.

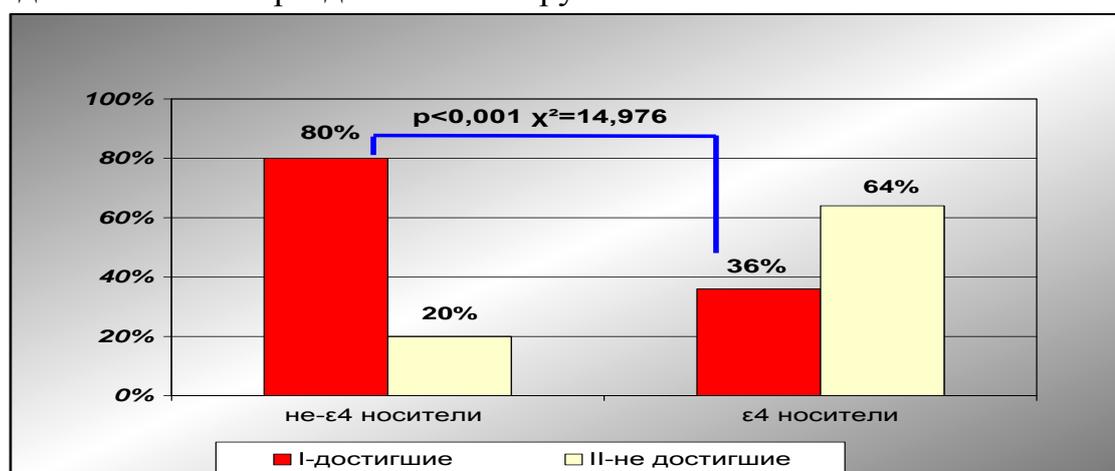


Рис. 4. Сравнение количества больных, достигших (I) и не достигших (II) целевого уровня ХС ЛПНП (<70-100 мг/дл) в зависимости от носительства ε4-аллеля.

В I группу включили 69 (69%) обследованных, у которых при титровании дозы симвастатина удалось достичь целевого уровня (ХС ЛПНП < 70-100 мг/дл), во II группу - 31 (31%) обследованных, у которых, несмотря на увеличение дозы до максимальной индивидуально переносимой, целевой уровень не был достигнут. При этом, средняя доза симвастатина в I ($32,7 \pm 7,6$ мг/сут) и II ($30,9 \pm 9,2$ мг/сут) группах достоверно не отличалась. Анализ генетического полиморфизма в изучаемых группах показал, что 60 (80%) больных не-ε4 носителей достигли целевого уровня ХС ЛПНП (I группа), а не достигли - 15 (20%). В то же время, среди пациентов ε4 носителей лишь 9 (36%) вошли в эту группу, а 16 (64%) не достигли целевого уровня (рис. 4). Таким образом, в группе достигших целевого уровня было достоверно больше пациентов не-ε4 носителей ($P < 0,001$, $\chi^2 = 14,976$).

Особенности клинического течения нестабильной стенокардии, частоты повторных дестабилизаций и сердечно-сосудистых осложнений, в зависимости от полиморфизма гена Аполипротеина Е. Конечными точками в исследовании были повторная госпитализация вследствие дестабилизации стенокардии, выполненные хирургические вмешательства (АКШ и стентирование), фатальный и нефатальный ИМ, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин.

Таблица 15

Основные исходы (1 год) у больных нестабильной стенокардией в зависимости от носительства ε4-аллели гена Апо Е n(%)

Исходы	В целом (n=100)	не-ε4 носители (n=75)	ε4 носители (n=25)
Благоприятный исход	60 (60%)	48 (64%)	12 (48%)
Неблагоприятный исход	40 (40%)	27 (36%)	13 (52%)

За весь период наблюдения конечных точек достигли 40 (40%) из 100 обследованных больных с нестабильной стенокардией, благоприятный исход заболевания наблюдался у 60 (60%) пациентов (табл. 15). В группе не-ε4 носителей частота благоприятного исхода составила 64%, а неблагоприятного – 36% случаев. В группе носителей ε4 аллеля - 48% и 52%, соответственно, т.е. отношение шансов на неблагоприятный исход было среди них почти в 2 раза выше (ОШ=1,926, ДИ 0,771-4,811, $p=0,239$), однако различие в целом носило недостоверный характер.

В структуре конечных точек преобладали повторные дестабилизации – 26 %, хирургические вмешательства 14% [аорто-коронарное шунтирование (АКШ) – 5%, коронароангиография (КАГ) со стентированием 9%], у 1 больного развился нефатальный инфаркт миокарда (табл. 16). При этом, несмотря на отсутствие достоверных различий в частоте неблагоприятных исходов в целом, у больных ε4-носителей наблюдалась большая частота хирургических реваскуляризации в течение года (28,0%) по сравнению с не-ε4 (9,8%) носителями (OR=3,78, ДИ 1,17-12,17, $p < 0,05$, $\chi^2 = 3,987$).

Структура конечных точек (1 год) у больных нестабильной стенокардией в зависимости от носительства ϵ 4-аллели гена Апо Е, n(%)

Исходы	В целом (n=100)	не- ϵ 4 носители (n=75)	ϵ 4 носители (n=25)
Повторная дестабилизация	26 (26%)	20 (26,7%)	6 (24%)
АКШ	5 (5%)	3 (4%)	2 (8%)
КАГ + стентирование	9 (9%)	4 (5,3%)	5 (20%)
Всего: хирургические реваскуляризации	14 (14%)	7 (9,3%)	7 (28%)*
Нефатальный ОИМ	1 (1%)	1 (1,3%)	-

Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверность различий между группами больных не- ϵ 4 носителей и ϵ 4 носителей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. У больных ишемической болезнью сердца, нестабильной стенокардией узбекской национальности достоверно чаще встречается носительство ϵ 4 аллели гена Аполипротеина Е по сравнению со здоровыми лицами (OR=3,41, ДИ 1,12-10,49, $p < 0,05$).

2. Носительство ϵ 4 аллели у пациентов с нестабильной стенокардией ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий ($P < 0,001$), повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности ($P < 0,05$), соотношения Апо-В/АпоА-I ($P < 0,01$), и концентрации высокочувствительного С-реактивного белка ($P < 0,05$) по сравнению с не- ϵ 4 носителями.

3. У пациентов с ϵ 4 аллелью реже достигается целевой уровень ХС ЛПНП, чем среди не- ϵ 4 носителей, несмотря на сопоставимые дозы симвастатина ($\chi^2=14,98$, $P < 0,001$).

4. В группе больных ϵ 4 носителей при длительном лечении симвастатином (12 месяцев) зарегистрированы достоверно более высокие значения уровня общего холестерина ($P < 0,05$), холестерина липопротеидов низкой плотности ($P < 0,05$) и коэффициента атерогенности ($P < 0,05$), хотя уровень вчС-РБ после 12 месяцев терапии был ниже ($P < 0,05$), что свидетельствует о более низком гиполипидемическом и более выраженном плейотропном эффекте.

5. Несмотря на несколько большую частоту неблагоприятных исходов у больных ϵ 4-носителей (OR=1,926), различие в целом носило недостоверный характер (ДИ 0,771-4,811, $P=0,239$). При этом, у пациентов с ϵ 4 аллелью в течение года наблюдалась большая частота хирургических реваскуляризаций

(OR=3,78, ДИ 1,17-12,17, $p<0,05$), что подтверждает данные о более выраженном у них прогрессировании атеросклероза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления лиц с высоким риском развития ИБС в узбекской популяции, наряду с оценкой традиционных факторов риска необходимо проводить генетические исследования, в частности определение $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ полиморфизма гена Апо Е, что способствует улучшению первичной профилактики ИБС.

2. В риск-стратификации больных ИБС необходимо учитывать более выраженное прогрессирование атеросклероза у больных с $\epsilon 4$ аллелью. В выборе оптимальной дозы статинов необходимо учитывать не только уровень снижения атерогенных липопротеинов, но и высокочувствительного С-реактивного белка, что позволяет уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений и повторных дестабилизаций стенокардии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Хашимов Ш.У., Аминов С.А., Шек А.Б., Курбанов Р.Д. Новые факторы риска возникновения ИБС и их роль в дестабилизации стенокардии // Журнал Кардиология Узбекистана. – Ташкент, 2008 г. - №2. - С. 49-53.

2. Хашимов Ш.У., Бекметова Ф.М., Шек А.Б. Влияние полиморфизма гена аполипопротеина Е на концентрацию маркеров воспаления и степень атеросклероза сонных артерий у больных нестабильной стенокардией // Кардиология Узбекистана. - Ташкент, 2009 г. - №4. - С. 24-27.

3. Хашимов Ш.У., Бекметова Ф.М., Нагай А.В., Шек А.Б., Курбанов Р.Д. Изучение полиморфизма гена аполипопротеина Е у больных нестабильной стенокардией // Республиканская научно-практическая конференция терапевтов: Тез. докл. – Ташкент, 4 декабря 2009 г. - С. 65-66.

4. Шек А.Б., Хашимов Ш.У., Мавлянова М.Б., Бекметова Ф.М. Влияние биомаркеров атеросклероза и генетических факторов на клиническую эффективность гиполипидемической терапии у больных нестабильной стенокардией // I Евразийский конгресс кардиологов: Тез. докл. - Казахстан, Астана, 20-21 октября 2009 г. - С. 32.

5. Хашимов Ш.У., Бекметова Ф.М., Шек А.Б., Курбанов Р.Д. Влияние симвастатина на концентрацию маркеров воспаления и липидов крови у больных нестабильной стенокардией в зависимости от полиморфизма гена аполипопротеина Е // Журнал Кардиология Узбекистана. - Ташкент, 2010. - № 1. - С. 12-17.

6. Хашимов Ш.У., Бекметова Ф.М., Шек А.Б., Курбанов Р.Д. Изучение полиморфизма гена аполипопротеина Е у больных нестабильной стенокардией в узбекской популяции // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2010. - №2. - С. 13-16.

7. Хашимов Ш.У., Бекметова Ф.М., Шек А.Б., Курбанов Р.Д. Влияние гиполипидемической терапии статинами на динамику маркеров

воспаления и показателей липидного профиля у больных нестабильной стенокардией в зависимости от полиморфизма гена аполипопротеина E // Журнал Теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2010. - №2. - С. 39-42.

8. Shek A.B., Kurbanov R.D., Khashimov Sh.U., Mavlyanova M.B., Bekmetova F.M. Atherosclerosis biomarkers and genetic factor effects on the efficacy of hypolipidemic therapy in the patients with unstable angina // Circulation. - 2010. - 122. - Abstract 0463.

9. Хашимов Ш.У., Бекметова Ф.М., Шек А.Б. Эффект гиполипидемической терапии симвастатином у больных нестабильной стенокардией узбекской национальности в зависимости от полиморфизма гена аполипопротеина E // Конференция «Эпоха великого возрождения Туркменистана и достижения в здравоохранении 2010»: Тез. докл. – Ашгабат, 21-23 июля 2010 г. - С. 448-449.

10. Хашимов Ш.У., Бекметова Ф.М., Ахмедова Ш.С., Шек А.Б. Уровень маркеров воспаления у больных нестабильной стенокардией в зависимости от полиморфизма гена Апо E // Материалы VI Съезда кардиологов республики Узбекистан: Тез. докл. - Ташкент, 28-29 октября 2010 г. - С. 247.

11. Хашимов Ш.У., Бекметова Ф.М., Шек А.Б. Влияние ε2/ε3/ε4-полиморфизма гена аполипопротеина E на эффективность гиполипидемической терапии симвастатином у больных нестабильной стенокардией узбекской национальности // Материалы VI Съезда кардиологов республики Узбекистан: Тез. докл. - Ташкент, 28-29 октября 2010 г. - С. 248-249.

12. Курбанов Р.Д., Хашимов Ш.У., Бекметова Ф.М., Шек А.Б. Динамика гиполипидемической эффективности симвастатина у больных нестабильной стенокардией с различным генотипом аполипопротеина E // Журнал Клиническая фармакология и терапия. - Москва, 2010 г. - № 5. - С. 64-68.

13. Хошимов Ш.У., Бекметова Ф.М., Ахмедова Ш.С., Шек А.Б., Курбанов Р.Д. Особенности липидного профиля и маркеров воспаления у больных нестабильной стенокардией в зависимости от полиморфизма гена аполипопротеина E // Журнал «Профилактическая медицина» - Москва, 2011 г. - №1. - С. 16-18.

14. Бекметова Ф.М., Хашимов Ш.У. Влияние биомаркеров липидного обмена и воспаления на выраженность атеросклероза сонных артерий в зависимости от полиморфизма гена Аполипопротеина E // II Евразийский Конгресс: Тез. докл. - Минск, Белоруссия, 2011 г. - С. 65-66.

15. Бекметова Ф.М., Хошимов Ш.У. Ассоциации полиморфизма некоторых генов-кандидатов с атеросклеротическим поражением стенки сонных артерий у больных нестабильной стенокардией // II Евразийский Конгресс: Тез. докл. - Минск, Белоруссия, 2011 г. - С. 66-67.

16. Хашимов Ш.У., Бекметова Ф.М., Шек А.Б. Генетические аспекты эффективности фармакотерапии симвастатином при нестабильной стенокардии // Информационное письмо № 0314. - Ташкент, 2011г.

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Хошимов Шавкат Ўразали ўғлининг 14.00.06 – кардиология ихтисослиги бўйича “Аполипопротеин Е генининг полиморфизмини ҳисобга олиб номуқим стенокардияли беморларда клиник кечимнинг хусусиятлари ва ҳаёт прогнозини ўрганиш” мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Калит сўзлар: номуқим стенокардия, липид алмашинуви ва яллиғланишнинг биомаркерлари, аполипопротеин А ва В, С – реактив оксил, Апо Е генининг $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ полиморфизми, симвастатин билан терапия.

Тадқиқот объектлари: ўзбек миллатига мансуб 100 нафар ИВ синф номуқим стенокардия (Е. Braunwald et al. 1989) га чалинган ва гиперхолестеринемия мавжуд бўлган (ХС ПЗЛП > 100 мг/дл) беморлар тадқиқотга жалб қилинди. Қиёсий гуруҳ эса 45 нафар соғлом ўзбек миллатига мансуб шахслардан ташкил топди. Асосий гуруҳдаги беморларнинг ўртача ёши – $54,0 \pm 10$ ни, қиёсий гуруҳда эса – $51,7 \pm 6,8$ ни ташкил қилди.

Тадқиқотнинг мақсади: Аполипопротеин Е гени полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда ўзбек миллатига мансуб номуқим стенокардияли беморларнинг клиник кечимининг хусусиятлари, липид алмашинуви, яллиғланиш биомаркерлари ва ҳаёт прогнозини ўрганиш.

Тадқиқотнинг методлари: электрокардиография, эхокардиография, Холтер бўйича суткалик ЭКГ кузатуви, биокимёвий кўрсаткичларни (АЛТ, АСТ, билирубин, КФК), липидлар даражасини (умумий ХС, ХС ПЗЛП, ХС ЮЗЛП, ТГ, АК), қондаги глюкоза миқдори, липидлар алмашинуви (Апо-А_I, Апо-В, Апо-В/Апо-А_I нисбати, липопротеин- α) ва яллиғланиш биомаркерларини (юқори сезгир СРО, фибриноген) баҳолаш, Апо Е генининг $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ полиморфизмини аниқлаш учун ДНК ни ажратиб олиш.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Илк маротаба ўзбек миллатига мансуб ЮИК билан хасталанган беморларда Аполипопротеин Е нинг аллеллари ва генотипларининг тарқалиши ўрганилди. Ўзбек миллатига мансуб, ЮИК билан хасталанган, номуқим стенокардияли беморларда Аполипопротеин Е генининг $\epsilon 4$ аллели соғлом инсонларга нисбатан ишончли тарзда кўп учраши кўрсатилди. $\epsilon 4$ аллелини ташиб юриш ХС ПЗЛП миқдори ортиши, Апо-В/АпоА-_I нисбати, юқори сезгир С реактив оксил миқдори ва уйқу артериясининг интима-медиа комплекси қалинлиги ортиши билан боғлиқ эканлиги кўрсатилди. Номуқим стенокардияли беморларда ХС ПЗЛП нинг кўзланган миқдorigа эришиш аполипопротеин Е нинг генетик полиморфизмига боғлиқлиги аниқланди. $\epsilon 4$ аллели мавжуд беморларда симвастатиннинг гиполипидемик самараси дозанинг бир хил бўлишига карамай, $\epsilon 4$ ташувчилиги бўлмаган ЮИК билан хасталанган беморларга

қараганда пастроқдир. ЮИК билан хасталанган, $\varepsilon 4$ ташувчилиги бўлмаган беморларда симвастатин самарадорлигининг динамикаси (12 ой) умумий ХС, ХС ПЗЛП миқдори яққол камайганлигини кўрсатмоқда ($P < 0,05$), $\varepsilon 4$ -ташувчиларида эса кўпроқ юқори сезгир С-реактив оксил ($P < 0,05$) камайган, бу эса симвастатиннинг кўпроқ плейотроп таъсир кўрсатганлигини билдиради. Ёмон оқибатларнинг частотаси бўйича ҳаққоний фарқларнинг йўқлигига қарамай, йил давомида $\varepsilon 4$ ташувчилари орасида $\varepsilon 4$ ташувчилиги бўлмаган беморларга қараганда кўпроқ жарроҳлик реваскуляризацияси кузатилиши илк мартаба кўрсатилди.

Амалий аҳамияти: Тадқиқот натижаларига кўра хулоса қилиш мумкинки, ўзбек миллатига мансуб шахсларда $\varepsilon 4$ аллелини ташиб юриш ЮИК ва атероген дислипидемиянинг ривожланишига мойиллик туғдирувчи омил ҳисобланади. Бу янгилик бирламчи профилактика дастурларининг ривожланишига туртки бўлади. Номуқим стенокардияли беморларда қайта дестабилизацияларнинг юқори хавфини аниқлаш мақсадида, клиник-функционал ва биокимёвий кўрсаткичлар билан бирга Аполипопротеин Е генининг полиморфизмини аниқлаш мақсадга мувофиқдир. $\varepsilon 4$ -ташувчилар орасида оптимал гиполлипидемик терапия ХС ПЗЛП миқдори ва бошқа атероген липопротеинлар пасайиши қаторида, юқори сезгир С-реактив оксил миқдорининг назоратини ўз ичига олиши керак.

Тадбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: Тадқиқот натижалари Республика ихтисослаштирилган кардиология марказининг бўлимлари ва Тошкент вилояти кардиологик диспансери бўлимлари фаолиятига тадбиқ этилган.

Қўлланиш соҳаси: кардиологик ва терапевтик ихтисосликдаги стационарларда, даволаш-профилактика муассасаларининг поликлиника бўлимларида қўлланиши мумкин.

РЕЗЮМЕ

диссертации Хошимова Ш. У. на тему: «Особенности клинического течения и прогноза жизни больных нестабильной стенокардией с учётом полиморфизма гена аполипопротеина Е» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.06-кардиология.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, биомаркеры липидного обмена и воспаления, аполипопротеин А и В, С-реактивный белок, $\varepsilon 2/\varepsilon 3/\varepsilon 4$ полиморфизм гена АРОЕ, терапия симвастатином.

Объекты исследования: Обследовано 100 больных узбекской национальности, с нестабильной стенокардией напряжения IIВ класс (Е. Braunwald et al., 1989), с гиперхолестеринемией (ХС ЛПНП > 100 мг/дл). Группу сравнения составили 45 здоровых лиц узбекской национальности. Средний возраст больных, включённых в исследование, составил $54,0 \pm 10,0$ лет, в контрольной группе $51,7 \pm 6,8$.

Цель исследования: Изучить особенности клинического течения заболевания, липидного обмена, маркеров воспаления и прогноза жизни у

больных нестабильной стенокардией узбекской национальности с учетом полиморфизма гена аполипопротеина E.

Методы исследования: электрокардиография, эхокардиография, суточное холтеровское мониторирование ЭКГ, оценка биохимических показателей (АЛТ, АСТ, билирубин, КФК), уровня липидов (общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, КА), глюкозы крови, биомаркеров липидного обмена (Апо-АI, Апо-В, соотношение Апо-В/Апо-АI, липопротеин- α) и воспаления (высокочувствительный СРБ, фибриноген), выделение ДНК с последующим определением $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ полиморфизма гена АРОЕ.

Полученные результаты и их новизна: Впервые изучено распределение аллелей и генотипов Аполипопротеина E у больных ИБС узбекской национальности. Показано, что у больных ишемической болезнью сердца, нестабильной стенокардией узбекской национальности достоверно чаще встречается носительство $\epsilon 4$ аллели гена Аполипопротеина E по сравнению со здоровыми лицами. Показано, что носительство $\epsilon 4$ аллели ассоциируется с повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, соотношения Апо-В/АпоА-I, концентрации высокочувствительного С-реактивного белка и увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, по сравнению с не- $\epsilon 4$ носителями. Установлено, что достижение целевого уровня ХС ЛПНП у больных с нестабильной стенокардией зависит от генетического полиморфизма аполипопротеина E. У пациентов с аллелью $\epsilon 4$ гиполипидемический эффект симвастатина, несмотря на сопоставимые дозы ниже, чем среди больных ИБС не- $\epsilon 4$ носителей. Установлено, что динамика эффективности симвастатина (12 месяцев) у больных ИБС не- $\epsilon 4$ носителей характеризуется более выраженным снижением уровня общего ХС, ХС ЛПНП и коэффициента атерогенности ($P < 0,05$), тогда как у $\epsilon 4$ -носителей, в большей степени, уменьшением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка ($P < 0,05$), что свидетельствует о более выраженном плейотропном действии. Впервые показано, что несмотря на отсутствие достоверных различий в частоте неблагоприятных исходов в целом, в течение года у больных $\epsilon 4$ -носителей наблюдается большая частота хирургических реваскуляризаций по сравнению с не- $\epsilon 4$ носителями.

Практическая значимость: Результаты исследования позволили установить, что носительство $\epsilon 4$ аллеля является предрасполагающим фактором в развитии ИБС и атерогенной дислипидемии среди узбеков, что является вкладом в развитие комплексных программ первичной профилактики. У больных нестабильной стенокардией, с целью выявления высокого риска повторных дестабилизаций, наряду с клинико-функциональными и биохимическими показателями, целесообразно определять полиморфизм гена Аполипопротеина E. При этом, среди $\epsilon 4$ -носителей алгоритм оптимальной гиполипидемической терапии должен включать контроль уровня высокочувствительного С-реактивного белка, наряду со снижением ХС ЛПНП и других атерогенных липопротеинов.

Степень внедрения и экономическая эффективность: Результаты проведённых исследований внедрены в работу отделений Республиканского специализированного центра кардиологии и отделений Ташкентского областного кардиологического диспансера.

Область применения: стационарные отделения кардиологического, терапевтического профиля, а также поликлинические отделения лечебно-профилактических учреждений.

RESUME

of the dissertation of Khoshimov Sh.U. on "Clinical course and prognosis of life in patients with unstable angina given gene polymorphism in the apolipoprotein E" presented for the Ph.D degree, specialty 14.00.06 – Cardiology

Keywords: unstable angina (UA), biomarkers of lipid metabolism and inflammation, apolipoprotein A and B, C – reactive protein, $\epsilon_2/\epsilon_3/\epsilon_4$ polymorphism of ApoE gene, therapy with simvastatin

Objects of study: There were examined 100 patients with uzbek nationality, with unstable angina class IIB (by E. Braunwald et al., 1989), with hypercholesterolemia (LDL-C > 100 mg/dl). The comparison group comprised 45 healthy individuals of uzbek nationality. The mean age of patients was $54,0 \pm 10,0$ years old, in group of healthy individuals $51,7 \pm 6,8$.

Aims: To study the clinical course of disease, lipid metabolism, inflammatory markers and prognosis of life with unstable angina in patients with uzbek nationality taking into account the apolipoprotein E gene polymorphism.

Methods: electrocardiography, echocardiography, ECG by Holter, assessment of biochemical parameters (ALT, AST, bilirubin, CPK), lipids (total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, AC), blood glucose levels, biomarkers of lipid metabolism (ApoAI, Apo-B, Apo-B/ApoAI ratio, lipoprotein- α) and inflammation (high-sensitivity CRP, fibrinogen), DNA extraction and subsequent determination $\epsilon_2/\epsilon_3/\epsilon_4$ polymorphism of ApoE gene.

Results and their newness: For the first time studied the distribution of alleles and genotypes of apolipoprotein E in uzbek patients with coronary artery disease. It is shown that in uzbek patients with coronary heart disease, unstable angina significantly more frequent carriers of ϵ_4 allele of apolipoprotein E gene compared with healthy individuals. It is shown that the ϵ_4 allele carrier is associated with increased levels of LDL cholesterol, ratio of Apo-B/ApoAI, concentration of high-sensitivity C-reactive protein and increasing thickness of the intima-media complex of carotid arteries, compared to non- ϵ_4 carriers. It is established that achieving the target level of LDL cholesterol in patients with unstable angina depends on the genetic polymorphism of apolipoprotein E. In patients with ϵ_4 allele of lipid-lowering effect of simvastatin, despite comparable doses, lower than patients with coronary artery disease, non- ϵ_4 carriers. It is established that the dynamics of effectiveness of simvastatin (12 months) in patients with coronary artery disease non- ϵ_4 carriers is characterized by a marked reduction in total cholesterol, LDL cholesterol and atherogenic coefficient ($P < 0,05$), whereas ϵ_4 -carriers to a greater extent, with decreasing concentration of

a high-sensitivity C-reactive protein ($P < 0,05$), which indicating a more pronounced pleiotropic effect. For the first time, it was shown that despite the absence of significant differences in the incidence of adverse outcomes in general, during the year in patients with $\epsilon 4$ carriers observed a higher rate of surgical revascularization compared to non- $\epsilon 4$ carriers.

Practical value: Results of the study has revealed that carriage of $\epsilon 4$ allele is a predisposing factor in the development of coronary heart disease and atherogenic dyslipidemia among uzbeks, thus contributing to the development of integrated primary prevention programs. In patients with unstable angina, to identify high risk of recurrent destabilization along with clinical, functional and biochemical parameters, it is expedient to determine the polymorphism of apolipoprotein E. Thus, among the $\epsilon 4$ carriers algorithm of optimal lipid-lowering therapy should include monitoring the level of high-sensitivity C-reactive protein, along with a reduction in LDL cholesterol and other atherogenic lipoproteins.

The degree of introduction and cost effectiveness: The results of the study have been implemented in the work of the Republican specialized center of cardiology, cardiologic dispensary of Tashkent region.

Field of application: cardiology inpatient unit, therapeutic profile, as well as outpatient departments of medioprofilactic institutions.