

УДК 616.127-005.8-036.1-07:[575.113+616-002+616-008.847.9]-085.22

О.Е. МАТУЗОК

/Харківська медична академія післядипломної освіти/

Клініко-анамнестичні кореляції T-786C поліморфізму гена eNOS, рівня високочутливого C-реактивного білка та стану ліпідного обміну у хворих з гострим інфарктом міокарда, яким проводилась тромболітична терапія

Резюме

Мета роботи – дослідити можливий зв'язок між поліморфізмом гена eNOS, активністю неспецифічного запального процесу та показниками ліпідного обміну у хворих з гострим інфарктом міокарда, яким проведена тромболітична терапія.

Матеріали та методи. Нами обстежено 64 хворих з інфарктом міокарда (ІМ) з елевациєю сегмента ST, яким була проведена внутрішньовенна тромболітична терапія. Рівень високочутливого C-реактивного білка (СРБ) визначали методом латекс підвищеного імунотурбодиметричного аналізу, показники ліпідного спектра крові – ферментативним методом. Забір крові проводили у перші 6 годин після розвитку больового синдрому. Визначення алельного поліморфізму гена eNOS (T-786C) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Результати. Генотип TT T-786C поліморфізму гена eNOS спостерігали у 22 (34,4 %) пацієнтів, генотип TC – у 34 (53,1 %) пацієнтів та генотип CC – у 8 (12,5 %) пацієнтів. Хворих було поділено на групи залежно від поліморфізму гена eNOS (T-786C): I група – носії генотипу TT, II група – носії алеля C (генотипи TC та CC). Хворі II групи достовірно частіше мали анамнез АГ, ЦД 2 типу, дисліпідемії, обтяжену спадковість щодо раннього розвитку ССЗ, нижчий рівень ХС ЛПНЩ.

При кореляційному аналізі виявлено достовірні позитивні кореляції рівня високочутливого СРБ з наявністю ЦД 2 типу, гострою недостатністю мозкового кровообігу (ГНМК) в анамнезі, часом до початку проведення тромболітичної терапії (ТЛТ), балом за шкалою TIMI та належністю до жіночої статі. Обстежені жінки були достовірно старшими за віком від чоловіків, більш імовірно мали обтяжений анамнез щодо ЦД 2 типу, мали більш низький рівень швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).

Висновки. Наявність у генотипі хворих на інфаркт міокарда C алеля поліморфізму гена eNOS (T-786C) пов'язана з наявністю в анамнезі АГ, ЦД 2 типу, дисліпідемії, обтяженої спадковості щодо раннього розвитку ССЗ, нижчим рівнем ХС ЛПНЩ. Рівень високочутливого СРБ у обстежених хворих незалежно пов'язаний з анамнезом ЦД 2 типу, ГНМК, належністю до жіночої статі, а також з часом до проведення ТЛТ і балом за шкалою TIMI. Обстежені жінки за віком були достовірно старшими за чоловіків, більш імовірно мали обтяжений анамнез ЦД 2 типу та нижчий рівень ШКФ.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, тромболітична терапія, T-786C поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази, високочутливий C-реактивний білок, ліпідний спектр крові

Системне запалення відіграє значну роль у патогенезі атеросклерозу на всіх етапах, від початку формування бляшки до її розриву із розвитком гострого коронарного синдрому. Маркером системного запалення, що використовується найширше, є високочутливий показник – C-реактивний білок (СРБ). Рівень СРБ у перші 6 годин від початку гострого інфаркту міокарда (ІМ) здебільшого пов'язаний з фоном, на якому розвинувся ІМ – наявністю артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД), серцевої недостатності, особливостями перебігу ішемічної хвороби серця у конкретної особи.

Виявляють пряму кореляцію його рівня з такими параметрами як вік, індекс маси тіла, куріння, систолічний артеріальний тиск, рівень загального холестерину і тригліцеридів, глікемія натще, анамнез серцево-судинних захворювань (ССЗ) та інсульту, та зворотну кореляцію з діастолічним артеріальним

тиском та рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [2].

Системне запалення близько споріднене з ендотеліальною дисфункцією. Запальні цитокіни, вільні радикали, окиснені ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) та інші молекули активують ендотеліальні клітини, що призводить до порушення розслаблення судин, посилення адгезії лейкоцитів та проникності клітин ендотелію, схильності до тромбоутворення [17]. Оксид азоту (NO) є однією з ключових речовин у підтримці судинного гомеостазу. До його ефектів належать зниження тону судин, пригнічення адгезії та міграції лейкоцитів, проліферації гладком'язових клітин, адгезії та активації тромбоцитів, тобто загальним антиатерогенна дія [16]. Він синтезується в ендотеліальних клітинах із L-цитруліну за допомогою ферменту ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Недостатня продукція NO є одним

із механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції, а СРБ може прямо впливати на eNOS, зменшуючи її активність [19].

Значний вплив на синтез NO мають генетичні чинники. Так, наявність мінорного С алеля у положенні 786 промотора гена eNOS зменшує активність ферменту на 50 %, що призводить до зниження продукції NO [14].

Є дані, що у пацієнтів з хронічною ІХС, які є носіями С алеля Т-786С поліморфізму гена eNOS, більша активність запального процесу та вищий рівень високочутливого СРБ [10]. Є також поодинокі дані про зв'язок Т-786С поліморфізму гена eNOS з ліпідними параметрами. Так, в японській популяції у чоловіків – носіїв С алеля, що отримують холестеринознижувальні препарати, був виявлений вищий рівень ХС не-ЛПВП, порівняно з носіями генотипу ТТ [8]. В іншому дослідженні виявлено, що у носіїв ТТ генотипу спостерігається нижча активність білка-переносника ефірів холестерину [21]. В. Misiak та співавтори виявили вищий рівень загальної холестерину (ЗХС) у хворих – носіїв генотипу СС, порівняно з іншими генотипами [5].

Мета роботи – дослідити можливий зв'язок між поліморфізмом гена eNOS, активністю неспецифічного запального процесу та показниками ліпідного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда, яким проведена тромболітична терапія.

Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 64 хворих на ІМ з елевацією сегмента ST, які були госпіталізовані до відділень інтенсивної терапії Харківської міської клінічної лікарні № 8 та Харківської обласної лікарні у перші 6 годин після розвитку коронарного болювого синдрому за період з 11.2013 по 06.2016 років.

Середній вік обстежених хворих складав $58,53 \pm 11,07$ років, чоловіків серед них було 50 (78,1 %). З метою відновлення кровопостачання міокарда всім хворим була проведена внутрішньовенна тромболітична терапія (ТЛТ), в тому числі у 24 (37,5 %) ТЛТ була проведена на догоспітальному етапі бригадами швидкої медичної допомоги. Середній час від початку захворювання до початку ТЛТ склав $156,58 \pm 78,40$ хвилин. У якості засобів ТЛТ 31 (48,4 %) хворому була призначена стрептокіназа в дозі 1500 000 Од; 30 (46,9%) хворим – тенектеплаза в дозі 6000–10000 Од з розрахунком дози відповідно до маси тіла хворого; 3 (4,7 %) хворим – альтеплаза за 90-хвилинним режимом дозування (15 мг внутрішньовенно струминно, далі в/в інфузія 50 мг у перші 30 хвилин і інфузія 35 мг протягом наступних 60 хвилин). Усім пацієнтам проводили медикаментозне лікування відповідно до стандартів терапії ІМ з елевацією сегмента ST [15]: призначали навантажувальну дозу ацетилсаліцилової кислоти (150–300 мг) з подальшим прийомом 75–100 мг/добу; навантажувальна доза клопідогрелю 300 мг (пацієнтам молодше 75 років), з подальшим прийомом 75 мг/добу; антикоагулянти – еноксапарин 30 мг в/в болюсно (пацієнтам молодше 75 років), через 15 хвилин – 1 мг/кг підшкірно і далі в дозі 1 мг/кг п/ш двічі на добу або фондапаринукс (якщо для ТЛТ використовувалася стрептокіназа) – перша доза 2,5 мг внутрішньовенно болюсно, далі 2,5 мг п/ш один раз на добу.

Інгібітори АПФ були призначені 48 (75%) хворим, з них 36 (75 %) приймали раміприл в дозі 1,25–5,0 мг/добу, всі інші – зофеноприл в дозі 7,5–30,0 мг/добу. Бета-адреноблокатори, за умови відсутності протипоказань, призначали з першої доби захворювання 34 (53,1 %) пацієнтам, з них 28 (82,4 %) отримували метопролол в дозі 12,5–50,0 мг/добу, інші хворі приймали карведилол

в дозі 6,25–50,0 мг/добу. Статини були призначені всім хворим з першої доби захворювання, а 39 (60,9 %) хворих отримали навантажувальну дозу статинів при надходженні до стаціонару. Призначали аторвастатин в дозі 40–80 мг/добу або розувастатин 40 мг/добу. Інгібітори протонної помпи приймали 55 (75,9 %) хворих (пантопразол 20,0–40,0 мг/добу).

Обстеження пацієнтів, окрім загальноприйнятого, включало оцінку ризику смерті в перші 30 днів від розвитку ІМ за шкалою TIMI Risk Score for STEMI [13]. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою MDRD.

Визначення алельного поліморфізму гена eNOS (Т-786С) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу (Real-time) з використанням реактивів «SNP-Експрес» виробництва ООО НПФ «Литех» (Росія). ДНК виділяли з букального епітелію з використанням реагента «ДНК-експрес» виробництва ООО НПФ «Литех» (Росія) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів оцінювали відповідно до рівноваги Харді – Вайнберга ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$).

Забір крові проводили відразу при надходженні хворих до стаціонару, у перші 6 годин від розвитку болювого синдрому. Середній термін до забору крові склав $169,39 \pm 86,64$ хвилин.

Рівень високочутливого СРБ визначали методом латекс-підвищеного імунотурбодиметричного аналізу (реактив АВХ Pentra CRPCP, нижня межа чутливості 0,1 мг/л). Ферментативним методом визначали показники ліпідного спектра крові – загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності (ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ), розраховували коефіцієнт атерогенності (КА).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета Statistica 6.0. При нормальному розподілі кількісні ознаки було представлено у вигляді середнє \pm стандартне відхилення ($M \pm \sigma$). Достовірність результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента для залежних та незалежних вибірок. Для оцінки розбіжностей між незалежними ознаками використовували критерій Манна – Уїтні. Відмінності досліджуваних ознак визнавали статистично значущими при вірогідності справедливості нульової гіпотези менше 5 % ($p < 0,05$). Оцінку значимості відмінності частот розраховували за допомогою χ^2 -критерію Пірсона. Кореляційний аналіз проводили з розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Розрахований коефіцієнт кореляції піддався перевірці статистичної значущості (p). Відмінності досліджуваних ознак визнавали статистично значущими при вірогідності справедливості нульової гіпотези менше 5 % ($p < 0,05$).

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих представлена в таблиці 1.

Встановлено, що 45 (70,3 %) хворих мали в анамнезі АГ, у 11 (17,2 %) наявний ЦД 2 типу, у 22 (34,4 %) виявлена обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ. Такий фактор ризику ССЗ як куріння спостерігали у 46 (71,9 %) хворих. Середній ІМТ у обстежених хворих склав $28,22 \pm 4,74$ кг/м², причому у 16 (25 %) хворих він перевищував 30 кг/м². У 2 (3,1 %) хворих поточний інфаркт був повторним, 3 (4,7 %) хворих мали в анамнезі стабільну стенокардію, 5 (7,8 %) хворих – анамнез ГПМК. 7 (10,9 %) хворих на момент госпіталізації в стаціонар знали про наявність у себе дисліпідемії.

Аналізуючи перебіг поточного ІМ встановили, що 25 (39,1 %) хворих мали ІМ передньої локалізації. Середній бал за шкалою

TIMI склав $2,50 \pm 2,18$, причому 17 (26,6 %) хворих мали бал TIMI ≥ 4 . Середня величина ШКФ на момент госпіталізації в стаціонар склала $69,75 \pm 21,17$ мл/хв/ $1,73$ м².

Відповідно до Гельсінкської декларації всі пацієнти були поінформовані про мету дослідження і методи, які в ньому використовувались, та дали згоду на участь. Критеріями виключення із дослідження були наявність абсолютних чи деяких відносних протипоказань до ТЛТ, а також тяжких супутніх захворювань (активні онкологічні процеси, хронічна ниркова недостатність IV ступеня), відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Таблиця 1. Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих на інфаркт міокарда (n=64)

Показник	Значення
Вік (M±σ), роки	58,53±11,07
Чоловіча стать, n (%)	50 (78,1)
АГ, n (%)	45 (70,3)
ЦД 2 типу, n (%)	11 (17,2)
Обтяжена спадковість ¹⁾ , n (%)	22 (34,4)
Куріння, n (%)	46 (71,9)
Індекс маси тіла (ІМТ) (M±σ), кг/м ²	28,22±4,74
Ожиріння ²⁾ , n (%)	16 (25)
ІМ в анамнезі, n (%)	2 (3,1)
Стенокардія до ІМ, n (%)	3 (4,7)
ГПМК в анамнезі ³⁾ , n (%)	5 (7,8)
Дисліпідемія до ІМ ⁴⁾ , n (%)	7 (10,9)
Передня локалізація ІМ, n (%)	25 (39,1)
Бали за шкалою TIMI (M±σ)	2,50±2,18
Бал за TIMI ≥ 4 , n (%)	17 (26,6)
Час до проведення ТЛТ (M±σ), хв	156,58±78,40
ШКФ (M±σ), мл/хв/ $1,73$ м ²	69,75±21,17

Примітки: ¹⁾ – сімейний анамнез розвитку серцево-судинних захворювань у віці <55 років у чоловіків, <65 років – у жінок; ²⁾ – ІМТ ≥ 30 кг/м²; ³⁾ – гостре порушення мозкового кровообігу; – інформованість про наявність дисліпідемії до розвитку поточного ІМ.

Таблиця 2. Рівні високочутливого С-реактивного білка та ліпідів плазми при госпіталізації в стаціонар

Показник	I група M±σ	II група M±σ	p (M-U)
СРБ, мг/л	10,68±8,16	20,38±36,74	н/д
ТГ, ммоль/л	1,62±0,56	3,26±8,57	н/д
ЗХС, ммоль/л	6,68±1,39	6,14±2,81	н/д
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,72±0,28	0,82±0,67	н/д
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,74±1,20	3,84±1,40	0,03
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,27±0,29	1,17±0,31	н/д
КА, ммоль/л	4,44±1,54	4,75±3,71	н/д

Результати та їх обговорення

Аналіз розподілу алельного поліморфізму гена eNOs (T-786C) у обстежених нами хворих показав, що генотип TT спостерігався у 22 (34,4 %) пацієнтів, генотип TC – у 34 (53,1%) пацієнтів та генотип CC – у 8 (12,5 %). За даними О.М. Пархоменка і співавт. [1], у відповідній популяції хворих був виявлений зівставний розподіл генотипів: TT генотип – у 44,3 % хворих, TC генотип – у 44,3 % та CC генотип – у 11,4 % хворих.

Для досягнення мети дослідження обстежених нами хворих було поділено на групи залежно від поліморфізму гена eNOs (T-786C). В I групу увійшли хворі – носії генотипу TT. З огляду на домінантність мінорного C алеля, а також беручи до уваги результати попередніх досліджень, ми визнали за доцільне об'єднати носіїв C алеля (генотипи TC та CC) у II групу.

Групи виявилися зівставними за головними клініко-анамнестичними параметрами. В той же час, хворі II групи достовірно частіше мали обтяжений анамнез щодо АГ – в I групі 12 (54,5 %) хворих, в II – 33 (78,6 %) хворих (p=0,046). ЦД 2 типу – 1 (4,5 %) та 10 (23,8 %) хворих відповідно у I та II групі (p=0,052), обтяжену спадковість щодо раннього розвитку ССЗ – 4 (18,2 %) та 18 (42,9 %) хворих відповідно (p=0,48). Хворі II групи частіше були поінформовані про наявність у них дисліпідемії – 0 та 7 (16,7 %) хворих відповідно, p=0,047. В хворих обох груп було вивчено рівні високочутливого СРБ та ліпідів плазми при госпіталізації в стаціонар (табл. 2)

Виявлено, що у носіїв C-алеля був достовірно нижчий рівень ХС ЛПНЩ ($4,74 \pm 1,20$ ммоль/л та $3,84 \pm 1,40$ ммоль/л відповідно (p=0,03)). За рівнем СРБ та іншими ліпідними параметрами достовірних відмінностей не виявлено.

Для виявлення можливого зв'язку клініко-анамнестичних, інструментальних та лабораторних показників, що досліджувалися, з рівнем високочутливого СРБ, був виконаний кореляцій-

Таблиця 3. Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих за статтю

Показник	Чоловіки (n=50)	Жінки (n=14)	p
Вік (M±σ), роки	56,63±11,46	64,71±7,11	0,006
АГ, n (%)	33 (66)	12 (85,7)	0,15
ЦД 2 типу, n (%)	5 (10)	6 (42,9)	0,01
Обтяжена спадковість, n (%)	16 (32)	6 (42,9)	0,66
Куріння, n (%)	26 (52)	6 (42,9)	0,55
ІМТ (M±σ), кг/м ²	28,08±4,83	28,75±4,55	0,36
Ожиріння, n (%)	12 (24)	4 (28,6)	0,73
ІМ в анамнезі, n (%)	1 (2)	1 (7,1)	0,33
Стенокардія до ІМ, n (%)	3 (6%)	0	0,82
ГПМК в анамнезі, n (%)	4 (8)	1 (7,1)	0,65
Дисліпідемія в анамнезі	4 (8)	3 (21,4)	0,15
Передня локалізація ІМ, n (%)	20 (40)	5 (35,7)	0,77
Бали за шкалою TIMI (M±σ)	1,29±0,87	3,07±1,73	0,08
Бал за TIMI ≥ 4 , n (%)	13 (26)	4 (28,6)	0,85
Час до проведення ТЛТ (M±σ), хв	157,34±78,99	153,85±79,32	0,96
ШКФ (M±σ), мл/хв	72,60±20,67	59,57±20,48	0,02

ний аналіз. Виявлено достовірну позитивну кореляцію рівня високочутливого СРБ з наявністю ЦД 2 типу ($r=0,28$, $p=0,048$). Ендотеліальні клітини особливо вразливі до впливу гіперглікемії, яка наявна у хворих на ЦД, тому що глюкоза може потрапляти до них з кровообігу шляхом пасивної дифузії – розвиваються ендотеліальна дисфункція, внутрішньосудинне запалення та прокоагулянтний стан [6]. Було показано, що рівень високочутливого СРБ прямо корелює з показниками глікемічного контролю – рівнем глікозильованого гемоглобіну та глюкози натще [7].

Виявлено також достовірну позитивну кореляцію рівня високочутливого СРБ з наявністю ГНМК в анамнезі ($r=0,38$, $p=0,007$). В експериментальних дослідженнях було показано, що СРБ стимулює адгезію тромбоцитів і подальше формування тромбу, порушує гематоенцефалічний бар'єр, таким чином посилюючи ушкодження тканини мозку. У осіб з гострим інсультом більш високий рівень СРБ асоціюється зі збільшенням зони ураження мозку, гіршим неврологічним статусом, більшою частотою повторних інсультів та вищою летальністю [4]. У загальній популяції в здорових осіб з високим рівнем СРБ підвищений ризик інсульту, а особи, які перенесли інсульт, мають підвищений рівень СРБ [9].

Виявлено також позитивну кореляцію високочутливого СРБ з балом за шкалою TIMI ($r=0,24$, $p=0,078$). Ця шкала створена для прогнозування ризику 30-денної летальності у хворих на інфаркт міокарда з елевацією ST, які відповідають критеріям проведення тромболітичної терапії [13]. Водночас встановлено, що вищий рівень високочутливого СРБ і більша швидкість зростання СРБ також пов'язані зі збільшенням 30-денної смертності у хворих на ІМ [12, 18]. Отже, хворі з вищим ризиком мають більший бал за шкалою TIMI та одночасно вищий рівень високочутливого СРБ.

Достовірна позитивна кореляція рівня високочутливого СРБ з часом до проведення тромболітичної терапії ($r=0,34$, $p=0,021$), імовірно, пов'язана з системною запальною відповіддю на ушкодження міокарда, яка тим більше виражена, чим більший інтервал часу від початку захворювання до забору крові для визначення рівня СРБ.

Виявлено також позитивну кореляцію рівня високочутливого СРБ з жіночою статтю ($r=0,25$, $p=0,094$), що достовірно при довірчому інтервалі 90 %. З огляду на наявність в обстеженій групі хворих незалежного зв'язку рівня СРБ зі статтю було проведено порівняння хворих за цією ознакою.

Виявлено, що обстежені жінки за віком були достовірно старші за чоловіків ($p=0,006$). Відомо, що в старших вікових групах рівень системного запалення вищий. Це пояснюють затяжним перебігом гострих запальних реакцій, вищим рівнем оксидативного стресу серед осіб похилого віку, а також більшою поширеністю серед них ожиріння, малорухливого способу життя, ЦД 2 типу, захворювань нирок, остеоартриту та хвороби Альцгеймера [20]. Обстежені нами жінки також більш імовірно мали обтяжений анамнез щодо ЦД 2 типу ($p=0,01$).

Порівняно із чоловіками, жінки мали нижчу ШКФ ($p=0,02$). Системне запалення сприяє розвитку фіброзу, зокрема в тканині нирок [11]. У клінічних дослідженнях доведена зворотна кореляція рівня СРБ з ШКФ та пряма – з альбумінурією [3].

За іншими досліджуваними ознаками відмінності між обстеженими чоловіками та жінками були недостовірними (табл. 3).

Висновки

Наявність в генотипі хворих на інфаркт міокарда С алеля поліморфізму гена eNOS (T-786C) пов'язана з наявністю в анамнезі АГ,

ЦД 2 типу, дисліпідемії, обтяженої спадковості щодо раннього розвитку ССЗ, нижчим рівнем ХС ЛПНЩ.

Рівень високочутливого СРБ у обстежених хворих незалежно пов'язаний з анамнезом ЦД 2 типу, ГНМК, жіночою статтю, а також з часом до початку проведення ТЛТ І балом за шкалою TIMI.

Обстежені жінки за віком були достовірно старшими за чоловіків, більш імовірно мали обтяжений анамнез ЦД 2 типу та нижчий рівень ШКФ.

Список використаної літератури

1. Клинико-прогностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтетазы у больных с острым коронарным синдромом / А. Н. Пархоменко, Я. М. Лутай, О. И. Иркин [и др.] // МНС. – 2014. – № 3 (58). – С. 45–54.
2. Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology / D. Adukausienė [et al.] // Medicina. – 2016. – Vol. 52. – № 1. – P. 1–10.
3. Akchurin O. M. Update on inflammation in chronic kidney disease / O. M. Akchurin, F. Kaskel // Blood purification. – 2015. – Vol. 39, № 1–3. – P. 84–92.
4. Can CRP affect the blood-brain barrier during acute ischemic stroke? / J. Bielewicz [et al.] // Polish Journal of Public Health. – 2015. – Vol. 125, № 2. – P. 99–102.
5. The Role of – 786T/C Polymorphism in the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene in Males with Clinical and Biochemical Features of the Metabolic Syndrome / B. Siolak [et al.] // International journal of endocrinology. – 2011. – Vol. 2.
6. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications / C. P. Domingueti [et al.] // Journal of diabetes and its complications. – 2016. – Vol. 30, № 4. – P. 738–745.
7. Gohel M. G. Serum GGT activity and hsCRP level in patients with type 2 diabetes mellitus with good and poor glycemic control: An evidence linking oxidative stress, inflammation and glycemic control / M. G. Gohel, A. N. Chacko // Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 56.
8. Age and gender differences in the influences of eNOS T-786C polymorphism on arteriosclerotic parameters in general population in Japan / M. Hashimoto [et al.] // Environmental health and preventive medicine. – 2016. – Vol. 21, № 4. – P. 274–282.
9. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis / H. K. Kuo [et al.] // The Lancet Neurology. – 2005. – Vol. 4, № 6. – P. 371–380.
10. Genetic variations of the endothelial nitric oxide synthase gene are related to increased levels of C-reactive protein and macrophage-colony stimulating-factor in patients with coronary artery disease / J. P. Lekakis [et al.] // Thrombosis and haemostasis. – 2006. – Vol. 96, № 4. – P. 520–528.
11. Meng X. M. Inflammatory processes in renal fibrosis / X. M. Meng, D. J. Nikolic-Paterson, H. Y. Lan // Nature Reviews Nephrology. – 2014. – Vol. 10, № 9. – P. 493–503.
12. CRP velocity and short term mortality in ST Segment Elevation Myocardial Infarction / A. Milwidsky [et al.] // Biomarkers. – 2017. – № just-accepted. – P. 1–16.
13. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an InTIME II trial substudy / D. A. Morrow, E. M. Antman, A. Charlesworth [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 2031–2037.
14. Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review / H. Rai, F. Parveen, S. Kumar [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9 (11). – P. 113–1363.
15. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology / M. Roffi, C. Patrono, J. P. Collet [et al.] // EurHeart J. – 2016. – Vol. 37 (3). – P. 267–315.
16. Sena C. M. Endothelial dysfunction—a major mediator of diabetic vascular disease / C. M. Sena, A. M. Pereira, R. Seiga // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. – 2013. – Vol. 1832. – № 12. – P. 2216–2231.
17. Steyers C. M. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases / C. M. Steyers, F. J. Miller // International journal of molecular sciences. – 2014. – Vol. 15, № 7. – P. 11324–11349.
18. Suleiman M. et al. Admission C-reactive protein levels and 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction // The American journal of medicine. – 2003. – Vol. 115, № 9. – P. 695–701.
19. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk / Teixeira B. C. [et al.] // Jornal Vascular Brasileiro. – 2014. – Vol. 13, № 2. – P. 108–115.
20. Exercise, inflammation and aging / J. A. Woods [et al.] // Aging and disease. – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 130–140.
21. Effects of atorvastatin and T-786C polymorphism of eNOS gene on plasma metabolic lipid parameters / V. H. S. Zago [et al.] // Arquivos brasileiros de cardiologia. – 2013. – Vol. 100, № 1. – P. 14–20.

Резюме

Клинико-анамнестические корреляции T-786C полиморфизма гена eNOS, уровня высокочувствительного СРБ и состояния липидного обмена у больных с острым инфарктом миокарда, которым проводилась тромболитическая терапия

О. Е. Матузок

Харьковская академия последипломного образования

Цель работы – исследовать вероятную связь между полиморфизмом гена eNOS, активностью неспецифического воспалительного процесса и показателями липидного обмена у больных с острым инфарктом миокарда, которым проводилась тромболитическая терапия.

Материалы и методы. Нами обследовано 64 больных с инфарктом миокарда (ИМ) с элевацией сегмента ST, которым была проведена внутривенная тромболитическая терапия. Уровень высокочувствительного СРБ определяли методом латекс-повышенного иммунотурбидиметрического анализа, показатели липидного спектра крови – ферментативным методом. Забор крови проводили в первые 6 часов от начала развития болевого синдрома. Определение аллельного полиморфизма гена eNOS (T-786C) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты. Генотип TT T-786C полиморфизма гена eNOS отмечался у 22 (34,4 %) пациентов, генотип TC – у 34 (53,1 %) пациентов и генотип CC – у 8 (12,5 %) пациентов. Больные были распределены на группы в зависимости от полиморфизма гена eNOS (T-786C): I группа – носители генотипа TT, II группа – носители C аллеля (генотипы TC и CC). Больные II группы достоверно чаще имели анамнез АГ, СД 2 типа, дислипидемии, отягощенную наследственность раннего развития ССЗ, более низкий уровень ХС ЛПНП.

При корреляционном анализе выявлены достоверные положительные корреляции уровня высокочувствительного СРБ с наличием СД 2 типа, острой недостаточностью мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, с временем, прошедшим до начала проведения тромболитической терапии (ТЛТ), баллом по шкале TIMI и принадлежностью к женскому полу. Обследованные женщины были достоверно старше по возрасту, чем обследованные мужчины, имели в большей степени отягощенный анамнез по СД 2 типа, более низкий уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Выводы. Наличие в генотипе больных с инфарктом миокарда C аллеля полиморфизма гена eNOS (T-786C) связано с наличием в анамнезе АГ, СД 2 типа, дислипидемии, отягощенной наследственности относительно раннего развития ССЗ, более низким уровнем ХС ЛПНП. Уровень высокочувствительного СРБ у обследованных больных независимо связан с анамнезом СД 2 типа, ОНМК, принадлежностью к женскому полу, а также со временем, прошедшим до проведения ТЛТ и баллом по шкале TIMI. Обследованные женщины были по возрасту достоверно старше обследованных мужчин, с большей вероятностью имели отягощенный анамнез СД 2 типа и более низкий уровень СКФ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, T-786C полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы, высокочувствительный С-реактивный белок, липидный спектр крови

Summary

Clinical and anamnestic correlations between eNOS gene T-786C polymorphism, high-sensitive CRP and serum lipide levels in STEMI patients treated with intravenous fibrinolysis

O.E. Matuzok

Kharkiv Academy of Postgraduate Education

Aim. Investigation of possible relationship between eNOS gene T-786C polymorphism, non-specific inflammation activity and lipid parameters in patients with ST elevation myocardial infarction treated with intravenous fibrinolysis.

Methods. We examined 64 patients with ST elevation myocardial infarction after intravenous fibrinolysis. High-sensitive CRP level was assessed with latex enhanced immunoturbidimetric assay, serum lipide levels – with fermentative method, eNOS gene T-786C polymorphism was evaluated with PCR.

Results. 22 (34,4 %) had TT genotype, 34 (53,1 %) – TC genotype, 8 (12,5 %) – CC genotype of eNOS gene T-786C polymorphism. Patients were divided into groups: group I – TT genotype carriers, group II – C allele carriers (TC and CC genotypes).

Patients in group II were more likely to have the history of arterial hypertension, T2DM, dyslipidemia, family history of CVD with early onset, significantly lower LDL cholesterol.

Hs-CRP had shown significant positive correlations with history of T2DM, stroke, time to fibrinolysis, TIMI score and female sex. Examined women were significantly older and had lower GFR. They also were more likely to have the history of T2DM.

Conclusions. In STEMI patients, presence of C allele of eNOS gene T-786C polymorphism was related to the history of arterial hypertension, T2DM, dyslipidemia, family history of CVD with early onset, significantly lower LDL cholesterol. Hs-CRP level in examined patients was related with history of T2DM, stroke, time to fibrinolysis, TIMI score and female sex. Examined women were significantly older and had lower GFR, were more likely to have the history of T2DM.

Key words: acute myocardial infarction, intravenous fibrinolysis, eNOS gene T-786C polymorphism, high-sensitive CRP, serum lipide spectrum