

ing than plaster splint, this was confirmed by the results of the clinical, microbiological and cytological studies.

Key words: diabetic foot syndrome, device for off-loading the foot, plaster splint, wounds healing, purulonecrotic complications.

National Medical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. І.В. Шкварковський

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 3 (75). – P. 134-137

Надійшла до редакції 08.05.2015 року

© Д.С. Прийменко, 2015

УДК 616.12-005.4-085:577.125:613.25:575

О.В. Псарьова

ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ НА ЛІПІДНИЙ ПРОФІЛЬ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ ЗА $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА АПОЛІПОПРОТЕЇНУ Е ТА МАСИ ТІЛА

Медичний інститут Сумського державного університету

Резюме. З метою дослідити вплив аторвастатину на ліпідний профіль у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) залежно від генотипу за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ поліморфізмом гена аполіпопротеїну Е (апоЕ) та маси тіла обстежено 150 хворих на ІХС. Дослідження $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ поліморфізму (rs7412 та rs429358) гена апоЕ проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Визначення спектра ліпідів крові здійснювали на початку дослідження та через місяць лікування. Діагностику та лікування ІХС здійснювали згідно з Наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 року. Всі пацієнти отримували базову терапію, яка включала: антикоагулянти, антиагреганти, β -блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антиангінальні засоби та статини (аторвастатин у дозі 40 мг на добу). Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою SPSS 17.0. Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб.

У хворих на ІХС найбільш розповсюдженим серед гомозигот є $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотип (62,7 %), а серед гетерозигот – $\epsilon 3/\epsilon 4$ генотип (21,3 %). Встановлено, що у хворих на ІХС показники загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ) та індексу атерогенності (ІА) були вірогідно вищими, а показник холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) вірогідно нижчим порівняно з групою контролю ($p < 0,001$). Вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) був вищим у хворих на ІХС порівняно з групою контролю, але статистично значимої відмінності не виявлено ($p > 0,05$). Виявлено, що в осіб із $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипом за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ поліморфізмом гена апоЕ до лікування вміст ХС ЛПВЩ був вірогідно нижчим, а ІА вірогідно вищим порівняно із $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$ та $\epsilon 2/\epsilon 3$ генотипами ($p = 0,015$, $p = 0,013$ відповідно). Вміст ЗХС, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ТГ та ІА через місяць лікування був вірогідно нижчим, а вміст ХС ЛПВЩ вірогідно вищим у пацієнтів із $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$ та $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипами ($p < 0,0001$). У пацієнтів із $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотипом лікування аторвастатином асоціювалося зі зниженням

вмісту ЗХС на 13 %, ХС ЛПДНЩ – на 16,7 %, ТГ – на 15,4 %, ІА – на 29,4 % та підвищенням ХС ЛПВЩ на 20 % порівняно з вихідним вмістом. Вміст ХС ЛПНЩ вірогідно знижувався у пацієнтів із $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотипом на 23,3 %, а в осіб із $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ та $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипами – на 20 %, 18,8 % та 13,8 % відповідно. Доведено, що у хворих на ІХС з різною масою тіла при лікуванні аторвастатином виявлено вірогідне зниження вмісту ЗХС, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ТГ, ІА та вірогідне підвищення вмісту ХС ЛПВЩ порівняно з такими показниками до лікування ($p < 0,0001$). У хворих на ІХС із нормальною масою тіла (НМТ) через місяць лікування виявлено вірогідне зниження вмісту ХС ЛПДНЩ на 20 %, ТГ – на 13,6 %, а в пацієнтів із зайвою масою тіла (ЗМТ) – зниження вмісту ЗХС на 14,3 % та ІА – на 29,7 %. Вміст ХС ЛПВЩ підвищувався на 20 % у пацієнтів із ЗМТ та ожирінням, а в осіб із НМТ – на 9,1 %. Досліджено, що вміст ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ЗМТ та НМТ знижувався на 21,9 % та 21,2 % відповідно, а в осіб із ожирінням – на 17,9 %, але цільового значення не досягав.

Встановлено, що гіполіпідемічна ефективність залежала від генотипу за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ поліморфізмом гена апоЕ та була найвищою за наявності $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотипу. Це підтверджується вірогідним зниженням вмісту ЗХС на 13 %, ХС ЛПДНЩ – на 16,7 %, ХС ЛПНЩ – на 23,3 %, ТГ – на 15,4 % та вірогідним підвищенням вмісту ХС ЛПВЩ на 20 % від вихідних показників порівняно з іншими дослідженими генотипами. Гіполіпідемічна ефективність була вищою у хворих на ІХС із ЗМТ та НМТ, про що свідчить вірогідне зниження вмісту ЗХС на 14,3 %, ХС ЛПНЩ – на 21,9 %, ІА – 29,7 % та підвищення вмісту ХС ЛПВЩ на 20 % від вихідних показників у пацієнтів із ЗМТ та вірогідне зниження вмісту ХС ЛПДНЩ на 20 %, ТГ – на 13,6 % від вихідних показників в осіб із НМТ порівняно з пацієнтами, які мали ожиріння.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, поліморфізм гена аполіпопротеїну Е, ліпідний профіль, ожиріння, статини.

Вступ. Статини широко використовуються в клінічній практиці для зниження концентрації атерогенних ліпідів у плазмі крові та лікування атеросклерозу. Варіабельність відповіді організму на ці препарати може бути зумовлена генетич-

ними факторами (поліморфізмом генів), які пов'язані з метаболізмом лікарських препаратів. З'ясуванню впливу генетичних змін у шляхах метаболізму ліпідів, включаючи загальний холестерин (ЗХС), на варіабельність відповіді на стати-

ни був присвячений ряд досліджень. Спочатку у фокусі таких робіт був рецептор ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ-рецептор), проте пізніше досліджені інші гени, залучені в метаболізм ліпопротеїдів (ЛП). Одним з найбільш вивчених генетичних факторів є поліморфізм гена аполіпопротеїну Е (апоЕ). АпоЕ – один із основних білкових компонентів хіломікронів, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), ремнантних часток і холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), який служить лігандом для рецептор-опосередкованого катаболізму цих часток за участю рецептора ЛПНЩ і рецептора апоЕ [1, 6, 8]. В останнє десятиліття доведено, що виявлення генетичного ризику має важливе значення і для розробки диференційованого підходу до профілактики та лікування ожиріння, а також – асоційованих з ним захворювань [3]. Разом з тим складність прогнозу і розрахунку ризику розвитку ожиріння як мультифакторного захворювання, пов'язана з різним ступенем реалізації спадкової схильності, дисліпідемією та факторами зовнішнього середовища [4].

Мета дослідження. Дослідити вплив аторвастатину на ліпідний профіль у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) залежно від генотипу за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ поліморфізмом гена апоЕ та маси тіла.

Матеріал і методи. Обстежено 150 хворих на ІХС, які знаходилися на лікуванні в Комунальному закладі «Сумський обласний кардіологічний диспансер» та Комунальному закладі «Сумський обласний клінічний госпіталь інвалідів Великої Вітчизняної війни». Серед обстежених хворих на ІХС інфаркт міокарда (ІМ) мали 59 (39,3 %) пацієнтів, нестабільну стенокардію – 35 (23,3 %) пацієнтів, постінфарктний кардіосклероз – 14 (9,3 %) пацієнтів та стабільну стенокардію – 42 (28%) пацієнти. Артеріальна гіпертензія реєструвалася у 114 (76 %) осіб, серед яких II стадію мали 35 (30,7 %) пацієнтів, III стадію – 73 (64 %) пацієнти. Цукровий діабет 2-го типу або порушення толерантності до глюкози мали 47 (31,3 %) пацієнтів. Серед 150 обстежуваних було 108 (72 %) чоловіків і 42 (28 %) жінки віком від 44 до 89 років. Середній вік пацієнтів склав $61,8 \pm 1,01$ року. Всі пацієнти розподілені на чотири групи за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ поліморфізмом гена апоЕ. I групу склали 94 пацієнти з $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотипом; II – 32 пацієнти з $\epsilon 3/\epsilon 4$ генотипом; III – 19 пацієнтів із $\epsilon 2/\epsilon 3$ генотипом; IV – 5 пацієнтів із $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипом. Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб. Також пацієнти були поділені на три групи залежно від маси тіла: з нормальною масою тіла (НМТ) – 22 пацієнти; із зайвою масою тіла (ЗМТ) – 63 пацієнти; із ожирінням – 65 пацієнтів. Діагностику та лікування ІХС здійснювали згідно з Наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 року. Всі пацієнти отримували базисну терапію, яка включала: антикоагулянти, антиагреганти, β -блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антиангінальні засоби та статини (аторвастатин у дозі 40 мг на добу).

Пацієнтам проведено комплексне обстеження на початку дослідження та через місяць лікування. Воно поєднувало збір анамнезу захворювання та сімейного анамнезу, виявлення факторів ризику. Проводилося загальноклінічне обстеження, що включало оцінку суб'єктивних і об'єктивних даних, біохімічне дослідження (ліпидограма), ЕхоКГ, ЕКГ дослідження у 12 відведеннях у динаміці та ВЕМ із метою визначення функціонального класу стабільної стенокардії напруги та спостереження за динамікою толерантності до фізичного навантаження в процесі лікування.

Індекс маси тіла розраховували за формулою Кетле та розцінювали як НМТ значення від 18 до $24,9 \text{ кг/м}^2$, як ЗМТ – від 25 до $29,9 \text{ кг/м}^2$, як ожиріння – вище 30 кг/м^2 .

Дослідження вмісту ЗХС, ХС ЛПВЩ та тригліцеридів (ТГ) проводили ензиматичним колориметричним методом за допомогою наборів реактивів „Олвекс діагностикум” (Росія) згідно з методикою виробника. Визначали ХС ЛПДНЩ= $\text{ТГ}/2,18$; ХС ЛПНЩ = ЗХС - ХС ЛПВЩ - ХС ЛПДНЩ; індекс атерогенності (ІА) = $(\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ})/\text{ХС ЛПВЩ}$.

ДНК виділяли з цільної крові з використанням наборів D1Atom DNA Prep 100 («Isogene», Росія). rs7412 і rs429358 поліморфізми 4-го екзону визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Для цього ампліфікували ділянку 4-го екзону вказаного гена за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) – 5'CCCTCTCGGCCGAGGGCGCTGAT3' і зворотного (antisense) – 5'GGTCCGGCTGCCCCATCTCCTCCAT3'. Праймери синтезовано фірмою «Metabion» (Німеччина).

Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної та непараметричної статистики медико-біологічного профілю з урахуванням середніх арифметичних значень (М) та стандартної похибки середніх значень (m). Аналіз взаємозв'язку між двома показниками вивчали за допомогою параметричного методу – розрахунку коефіцієнта Пірсона. Вірогідність різниці двох сукупностей і порівняння двох середніх значень оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Якщо рівень значущості p перевищує критичний ($p > 0,05$), вибірки не мають вірогідних відмінностей, якщо $p < 0,05$ – мають значущі відмінності. Якісні ознаки оцінювалися у відсотках. Розрахунок проводився за допомогою пакета аналізу статистичних даних SPSS 17.0.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз частоти генотипів серед хворих на ІХС показав переважання $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотипу, який траплявся з частотою 62,7 %, що узгоджується з даними літератури [7, 8]. Найменш поширеним був $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотип, частота якого становила 3,3 %. Серед гетерозиготних генотипів у 21,3 % траплявся $\epsilon 3/\epsilon 4$ генотип, а у 12,7 % – $\epsilon 2/\epsilon 3$ генотип. У групі контролю частота генотипів $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 4$ становила 68 %, 24 %, 8 %, 0 % від-

Таблиця 1

Ліпідний профіль у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від генотипу за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ поліморфізмом гена аполіпопротеїну Е ($M \pm m$)

Генотип	Показник	До лікування	Через місяць лікування	t	p
E3/E3 (n=94)	ЗХС, ммоль/л	4,6±0,12	4±0,09	16,359	<0,0001
	ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	0,6±0,04	0,5±0,03	8,082	<0,0001
	ХС ЛПНЦ, ммоль/л	3±0,10	2,3±0,08	19,279	<0,0001
	ХС ЛПВЦ, ммоль/л	1±0,02	1,2±0,01	-21,373	<0,0001
	ТГ, ммоль/л	1,3±0,08	1,1±0,07	9,627	<0,0001
	ІА, од.	3,4±0,09	2,4±0,07	23,681	<0,0001
E3/E4 (n=32)	ЗХС, ммоль/л	4,9±0,29	4,3±0,18	4,994	<0,0001
	ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	0,6±0,07	0,5±0,06	5,300	<0,0001
	ХС ЛПНЦ, ммоль/л	3,2±0,25	2,6±0,15	5,407	<0,0001
	ХС ЛПВЦ, ммоль/л	0,99±0,03	1,1±0,02	-8,443	<0,0001
	ТГ, ммоль/л	1,3±0,15	1,2±0,14	5,833	<0,0001
	ІА, од.	3,8±0,24	2,8±0,15	9,111	<0,0001
E2/E3 (n=19)	ЗХС, ммоль/л	4,8±0,30	4,2±0,23	7,161	<0,0001
	ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	0,7±0,11	0,6±0,09	4,707	<0,0001
	ХС ЛПНЦ, ммоль/л	3±0,19	2,4±0,15	10,000	<0,0001
	ХС ЛПВЦ, ммоль/л	1,1±0,04	1,2±0,03	-10,288	<0,0001
	ТГ, ммоль/л	1,6±0,23	1,4±0,20	4,801	<0,0001
	ІА, од.	3,5±0,18	2,5±0,14	10,604	<0,0001
E4/E4 (n=5)	ЗХС, ммоль/л	4,6±0,21	4,2±0,22	4,772	0,009
	ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	0,8±0,19	0,7±0,18	15,652	<0,0001
	ХС ЛПНЦ, ммоль/л	2,9±0,14	2,5±0,17	9,069	0,001
	ХС ЛПВЦ, ммоль/л	0,9±0,12	1±0,09	-3,803	0,019
	ТГ, ммоль/л	1,7±0,41	1,6±0,39	10,178	0,001
	ІА, од.	4,7±0,72	3,3±0,33	3,059	0,038

повідно. За χ^2 критерієм Пірсона статистично значимої відмінності не виявлено ($p=0,446$).

Вірогідних відмінностей у розподілі генотипів за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ поліморфізмом гена апоЕ у хворих на ІХС залежно від основного діагнозу, віку, статі, факторів ризику не виявлено. Встановлено, що у хворих на ІХС із $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотипом частота артеріальної гіпертензії була вірогідно вищою порівняно із $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$ та $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипами ($p=0,022$). При порівняльній оцінці рівнів артеріального тиску залежно від генотипу апоЕ виявлено, що рівень діастолічного артеріального тиску був вірогідно вищим у пацієнтів із $\epsilon 2/\epsilon 3$ генотипом та складав $86,8 \pm 3,83$ мм рт. ст. порівняно із $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипом – $74 \pm 2,45$ мм рт. ст. ($p=0,016$). Рівень систолічного артеріального тиску складав $146,3 \pm 6,81$ мм рт. ст. порівняно із $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипом – $118 \pm 5,8$ мм рт. ст. та був дуже близький до рівня статистичної значимості ($p=0,057$). Таким чином, виявлено залежність рівня артеріального тиску від генотипу за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ поліморфізмом гена апоЕ.

При аналізі показників ліпідного профілю у хворих на ІХС порівняно з групою контролю встановлено, що показники ЗХС, ХС ЛПДНЦ, ТГ та ІА були вірогідно вищими, а показник ХС

ЛПВЦ вірогідно нижчим порівняно з групою контролю ($p<0,001$). Вміст ХС ЛПНЦ був вищим у хворих на ІХС порівняно з групою контролю, але статистично значимої відмінності не виявлено ($p>0,05$).

У хворих на ІХС незалежно від генотипу та маси тіла аналіз динаміки показників ліпідного профілю показав, що через місяць лікування показники ЗХС, ХС ЛПДНЦ, ХС ЛПНЦ, ТГ та ІА були вірогідно нижчими, а показник ХС ЛПВЦ вірогідно вищим порівняно з такими показниками до лікування ($p<0,0001$). Так, через місяць лікування ЗХС вірогідно знижувався на 12,8 %, ХС ЛПДНЦ – на 16,7 %, ХС ЛПНЦ – на 22,6 %, ТГ – на 14,3 % та ІА – 28,6 %, а ХС ЛПВЦ вірогідно підвищувався на 20 % порівняно із вихідним вмістом.

При аналізі показників ліпідного профілю залежно від генотипу за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ поліморфізмом гена апоЕ до лікування встановлено, що в пацієнтів із $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипом вміст ХС ЛПВЦ був вірогідно нижчим, а ІА вірогідно вищим порівняно з $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$ та $\epsilon 2/\epsilon 3$ генотипами ($p=0,015$, $p=0,013$ відповідно). Статистично значимої відмінності за вмістом ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЦ та ХС ЛПДНЦ між генотипами не виявлено ($p=0,791$,

Таблиця 2

Ліпідний профіль у хворих на ішемічну хворобу серця у процесі лікування залежно від маси тіла (M±m)

Маса тіла	Показник	До лікування	Через місяць лікування	t	p
НМТ (n=22)	ЗХС, ммоль/л	4,8±0,25	4,2±0,18	7,725	<0,0001
	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,5±0,05	0,4±0,04	3,903	0,001
	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,3±0,21	2,6±0,15	9,553	<0,0001
	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,1±0,03	1,2±0,02	-12,401	<0,0001
	ТГ, ммоль/л	1,1±0,12	0,95±0,09	4,160	<0,0001
	ІА, од.	3,4±0,19	2,4±0,12	9,930	<0,0001
ЗМТ (n=63)	ЗХС, ммоль/л	4,9±0,18	4,2±0,12	9,583	<0,0001
	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,6±0,05	0,5±0,04	6,608	<0,0001
	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,2±0,15	2,5±0,09	10,893	<0,0001
	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1±0,02	1,2±0,02	-14,962	<0,0001
	ТГ, ммоль/л	1,3±0,10	1,2±0,09	8,510	<0,0001
	ІА, од.	3,7±0,14	2,6±0,09	16,889	<0,0001
Ожиріння (n=65)	ЗХС, ммоль/л	4,6±0,15	4±0,11	11,571	<0,0001
	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,7±0,05	0,6±0,04	8,131	<0,0001
	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,8±0,12	2,3±0,09	15,311	<0,0001
	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1±0,02	1,2±0,02	-15,923	<0,0001
	ТГ, ммоль/л	1,5±0,11	1,3±0,09	8,341	<0,0001
	ІА, од.	3,5±0,14	2,5±0,10	16,308	<0,0001

p=0,352, p=0,836, p=0,325 відповідно). Встановлено, що через місяць лікування вміст ЗХС, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ТГ та ІА був вірогідно нижчим, а вміст ХС ЛПВЩ вірогідно вищим у пацієнтів із $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$ та $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипами (табл. 1). У пацієнтів із $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотипом лікування аторвастатином асоціювалось із зниженням вмісту ЗХС на 13 % (в осіб із $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$ та $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипами – на 12,2 %, 12,5 % та 8,7 % відповідно), ХС ЛПДНЩ – на 16,7 % (в осіб із $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$ та $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипами – на 16,7 %, 14,3 % та 12,5 % відповідно), ТГ – на 15,4 % (в осіб із $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$ та $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипами – на 7,7 %, 12,5 % та 5,9 % відповідно), ІА – на 29,4 % (в осіб із $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$ та $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипами – на 26,3 %, 28,6 % та 29,8 % відповідно) та підвищенням ХС ЛПВЩ на 20 % (в осіб із $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$ та $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипами – на 11,1 %, 9,1 % та 11,1 % відповідно) порівняно із вихідним вмістом. Вміст ХС ЛПНЩ вірогідно знижувався в пацієнтів із $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотипом на 23,3 %, а в осіб із $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ та $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипами – на 20 %, 18,8 % та 13,8 % відповідно. Отримані нами результати співзвучні з даними Я.М. Тераз та співавт. (2007), які показали, що прийом аторвастатину в дозі 20 мг з першої доби ІМ призводить до значного зниження рівнів С-реактивного білка, атерогенних ліпідів та ризику рецидиву інфаркту в пацієнтів із $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотипом [2]. Проте в дослідженні Е. Zintzaras і співавт. (2009) встановлено, що більш виражена відповідь (зниження рівня ЗХС і ХС ЛПНЩ, а також більш виражене підвищення вмісту ХС ЛПВЩ) на статинову терапію була в носіїв алеля $\epsilon 2$, ніж у гомозигот $\epsilon 3$ і носіїв алеля $\epsilon 4$ [9]. Однак порівняно

з гомозиготами за апоЕ3 у носіїв апоЕ4 зазначалося менш виражене зниження рівня ХС ЛПНЩ [1, 11, 12]. Цими даними можна пояснити, чому в гомозигот із апоЕ4 відзначається тенденція до використання більш високих доз при лікуванні статинами і менша прихильність до терапії порівняно з такими в носіїв інших генотипів апоЕ [10, 12]. Необхідно відзначити, що незважаючи на наведені докази, питання про асоціацію генотипу апоЕ з відповіддю на статини до теперішнього часу залишається відкритим, оскільки в деяких дослідженнях такого зв'язку не виявлено.

Результати аналізу показників ліпідного профілю у хворих на ІХС у процесі лікування залежно від маси тіла наведені в таблиці 2.

Серед хворих на ІХС з різним індексом маси тіла показники ліпідного профілю на початку лікування були підвищеними, але статистично значимої відмінності не виявлено. Встановлено, що через місяць лікування у хворих на ІХС з різним індексом маси тіла виявлено вірогідне зниження вмісту ЗХС, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ТГ, ІА та вірогідне підвищення вмісту ХС ЛПВЩ порівняно з такими показниками до лікування, що узгоджується з даними літератури [3, 5]. При лікуванні аторвастатином у пацієнтів із НМТ через місяць виявлено вірогідне зниження вмісту ХС ЛПДНЩ на 20 % (в осіб із ЗМТ – на 16,7 %, ожирінням – на 14,3 %), ТГ – на 13,6 % (в осіб ЗМТ – на 7,7 %, ожирінням – на 13,3 %), а в пацієнтів із ЗМТ – зниження вмісту ЗХС на 14,3 % та ІА – на 29,7 % (в осіб із НМТ – на 12,5 % та 29,4 % відповідно, ожирінням – на 13 % та 28,6 % відповідно) від вихідних показників. Вміст ХС

ЛПВЩ підвищувався на 20 % у пацієнтів із ЗМТ та ожирінням, а в пацієнтів із НМТ – на 9,1 %. Досліджено, що вміст ХС ЛПНЩ у хворих із ЗМТ та НМТ знижувався на 21,9 % та 21,2% відповідно, а в осіб із ожирінням – на 17,9 % від вихідних показників, але цільового значення не досягав.

Висновки

1. Серед залучених у дослідження 150 хворих на ішемічну хворобу серця найбільш розповсюдженим є $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотип за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ поліморфізмом гена апоЕ.

2. У хворих на ішемічну хворобу серця із $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипом за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ поліморфізмом гена апоЕ до лікування вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності вірогідно нижчий, а ІА вірогідно вищий, ніж у носіїв із $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$ та $\epsilon 2/\epsilon 3$ генотипів.

3. Гіполіпідемічна ефективність залежить від генотипу за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ поліморфізмом гена апоЕ і є найвищою за наявності $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотипу, що підтверджується вірогідним зниженням вмісту загального холестерину на 13%, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності – на 16,7 %, холестерину ліпопротеїдів низької щільності – на 23,3 %, ТГ – на 15,4 %, та підвищенням вмісту холестерину ліпопротеїдів високої щільності на 20 % від вихідних показників порівняно з іншими дослідженими генотипами.

4. Гіполіпідемічна ефективність є вищою у хворих на ішемічну хворобу серця із зайвою масою тіла та нормальною масою тіла, про що свідчить вірогідне зниження вмісту загального холестерину на 14,3 %, холестерину ліпопротеїдів низької щільності – на 21,9 %, ІА – 29,7 % та підвищення вмісту холестерину ліпопротеїдів високої щільності на 20 % від вихідних показників у хворих із зайвою масою тіла, а також вірогідне зниження вмісту холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності на 20 %, тригліцеридів – на 13,6 % у хворих із нормальною масою тіла у порівнянні з пацієнтами, які мали ожиріння.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є подальше дослідження відповіді ліпідного спектра крові пацієнтів на лікування аторвастатином залежно від генотипу за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ поліморфізмом гена апоЕ, а також впливу маси тіла пацієнтів на ефективність гіполіпідемічної тера-

пії; поглиблене вивчення різних чинників, що впливають на ефективність застосування ліпідознижуючих засобів із метою їх ефективного диференційованого призначення.

Література

1. Влияние полиморфизма генов цитохрома P450 и аполипротеина Е на терапевтическую эффективность статинов / П.П. Малышев, З.Ю. Мальмакова, А.Н. Мешков, В.В. Кухарчук // Кардиология. – 2010. – Т. 60, № 8. – С. 69-75.
2. Влияние раннего назначения аторвастатина на динамику маркеров воспаления и показателей липидного профиля в зависимости от полиморфизма аполипротеина Е / Я.М. Тераз, Е.П. Павликова, А.В. Балацкий [и др.] // Клин. фармакол. и терапия. – 2007. – Т. 16, № 4. – С. 66-71.
3. Персонализованный медицина: современное состояние и перспективы / И.И. Дедов, А.Н. Тюльпак, В.П. Чехонин [и др.] // Вестн. РАМН. – 2012. – №12. – С. 4-12.
4. Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины / Т.И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 5-19.
5. Черняк О.О. Изучение адипокинов и полиморфизма генов, регулирующих обмен липидов у больных с ожирением: дис. на стип. уч. степ. канд. биол. наук: 03.01.04 – биохимия / Черняк Ольга Олеговна. – М., 2014. – 106 с.
6. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk / A.M. Bennet, E. Di Angelantonio, Z. Ye [et al.] // JAMA. – 2007. – Vol. 298, № 11. – P. 1300-1311.
7. Apolipoprotein E genotype and the cardiovascular disease risk phenotype: impact of sex and adiposity (the FINGEN study) / B.M. Kofler, E.A. Miles, P. Curtis [et al.] // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 221 (2). – P. 467-470.
8. Apolipoprotein E gene polymorphism and its effects on plasma lipids in arteriosclerosis / P.D. Zende, M.P. Bankar, P.S. Kamble, A.A. Momin // J. Clin. Diagn. Res. – 2013. – Vol. 7 (1). – P. 2149-2152.
9. ApoE gene polymorphisms and response to statin therapy / E. Zintzaras, E.D. Kitsios, F. Triposkiadis [et al.] // Pharmacogenomics J. – 2009. – Vol. 9. – P. 248-257.
10. Genetic polymorphisms: importance for response to HMG-CoA reductase inhibitors / A.H. Maitland-van der Zee, O.H. Klungel, B.H. Stricker [et al.] // Atherosclerosis. – 2002. – Vol. 163. – P. 213-222.
11. Hubacek J.A. Effect of apolipoprotein E polymorphism on statin-induced decreases in plasma lipids and cardiovascular events / J.A. Hubacek, M. Vrablik // Drug Metabol. Drug Interact. – 2011. – Vol. 26. – P. 13-20.
12. Mangravite L.M. Clinical implications of pharmacogenomics of statin treatment / L.M. Mangravite, C.F. Thorn, R.M. Krauss // Pharmacogenomics J. – 2006. – Vol. 6. – P. 360-374.

ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИНА Е И МАССЫ ТЕЛА

Е.В. Псарёва

Резюме. Цель. Исследовать влияние аторвастатина на липидный профиль у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от генотипа $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ полиморфизма гена аполипротеина Е (апоЕ) и массы тела.

Материал и методы. Обследовано 150 больных ИБС. Исследование $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ полиморфизма (rs7412 и rs4293-58) гена апоЕ проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов. Определение спектра липидов крови проводили в начале исследования и через месяц лечения. Диагностику и лечение ИБС осуществляли согласно Приказа МОЗ Украины № 436 от 03.07.2006 года. Все пациенты получали базисную терапию, которая включала в себя: антикоагулянты, антиагреганты, β -блокаторы, ингибиторы АПФ,

антиангинальные средства и статины (аторвастатин в дозе 40 мг в сутки). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью SPSS 17.0.

Результаты исследования и их обсуждение. У больных ИБС наиболее распространенным среди гомозигот был $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотип (62,7 %), а среди гетерозигот – $\epsilon 3/\epsilon 4$ генотип (21,3 %). Установлено, что у больных ИБС показатели общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), триглицеридов (ТГ) и индекса атерогенности (ИА) были достоверно выше, а показатель холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) достоверно ниже по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) был выше у больных ИБС по сравнению с группой контроля, но статистически значимого различия не выявлено ($p > 0,05$). Выявлено, что у больных с $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипом до лечения содержание ХС ЛПВП было достоверно ниже, а ИА достоверно выше по сравнению с $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$ и $\epsilon 2/\epsilon 3$ генотипами ($p = 0,015$, $p = 0,013$ соответственно). Содержание ОХС, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП, ТГ и ИА через месяц лечения было достоверно ниже, а содержание ХС ЛПВП достоверно выше у больных с $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$ и $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипами ($p < 0,0001$). У пациентов с $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотипом лечение аторвастатином ассоциировалось со снижением концентрации ОХС на 13 %, ХС ЛПОНП – на 16,7 %, ТГ – на 15,4 %, ИА – на 29,4 % и повышением концентрации ХС ЛПВП на 20 % по сравнению с исходными значениями. Уровень ХС ЛПНП достоверно снижался у больных с $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотипом на 23,3 %, а у больных с $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ и $\epsilon 4/\epsilon 4$ генотипами – на 20 %, 18,8 % и 13,8 % соответственно. Доказано, что у больных ИБС с различной массой тела при лечении аторвастатином выявлено достоверное снижение содержания ОХС, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП, ТГ, ИА и достоверное повышение содержания ХС ЛПВП по сравнению с такими показателями до лечения ($p < 0,0001$). У больных с нормальной массой тела (НМТ) через месяц лечения выявлено достоверное снижение уровней ХС ЛПОНП на 20 %, ТГ – на 13,6 %, а у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ) – снижение уровней ОХС на 14,3 % и ИА – на 29,7 %. Уровень ХС ЛПВП повышался на 20 % у больных с ИМТ и ожирением, а у больных с НМТ – на 9,1 %. Доказано, что уровень ХС ЛПНП у больных с ИМТ и НМТ снижался на 21,9 % и 21,2 % соответственно, а у больных с ожирением – на 17,9 %, но целевого значения не достигал.

Вывод. Установлено, что гиполипидемическая эффективность зависела от генотипа $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ полиморфизма гена апоЕ и была более высокой при наличии $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотипа. Это подтверждается достоверным снижением уровня ОХС на 13 %, ХС ЛПОНП – на 16,7 %, ХС ЛПНП – на 23,3 %, ТГ – на 15,4 % и достоверным повышением уровня ХС ЛПВП на 20 % от исходных значений по сравнению с другими исследованными генотипами. Гиполипидемическая эффективность была выше у больных с ИМТ и НМТ о чем свидетельствует достоверное снижение содержания ОХС на 14,3 %, ХС ЛПНП – на 21,9 %, ИА – 29,7 % и повышение содержания ХС ЛПВП на 20 % от исходных значений у больных с ИМТ и достоверное снижение содержания ХС ЛПОНП на 20 %, ТГ – на 13,6 % от исходных значений у больных с НМТ по сравнению с пациентами, которые имели ожирение.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, полиморфизм гена аполипопротеина Е, липидный профиль, ожирение, статины.

EFFECT OF ATORVASTATIN ON LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE DEPENDING ON THE GENOTYPE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ APOLIPOPROTEIN E GENE POLIMORPHISM AND BODY WEIGHT

O.V. Psarova

Abstract. Objective. To investigate the effect of atorvastatin on lipid profile in patients with coronary heart disease (CHD), depending on the genotype for $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ apolipoprotein E (apoE) gene polymorphism and body weight.

Materials and methods. The study involved 150 patients with CHD. Research $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ apoE gene polymorphism (rs7412 and rs429358) was performed by PCR followed by restriction fragment length analysis. The determination of blood lipids was performed at baseline and after 1 month of treatment. Diagnosis and treatment of coronary artery disease was by Order of the Ministry of Health of Ukraine № 436 from 03.07.2006. All patients received basic therapy, which included: anticoagulants, antiplatelet agents, β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, antianginal agents and statins (atorvastatin 40 mg daily). Statistical analysis of the results was performed using SPSS 17.0.

Results and discussion. In patients with CHD most common among homozygotes are $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotype (62.7 %), and among heterozygotes – $\epsilon 3/\epsilon 4$ genotype (21.3 %). It was found that in patients with CHD indicators of total cholesterol, very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), triglycerides (TG) and atherogenic index (AI) were significantly higher and the rate of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) significantly lower compared with the control group ($p < 0,001$). The content of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was higher in patients with coronary artery disease compared with the control group, but statistically significant differences were found ($p > 0,05$). Found that patients with $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotype for $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ apoE gene polymorphism to treat the contents of HDL-CI was significantly lower, and IA probably higher compared to $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$ and $\epsilon 2/\epsilon 3$ genotypes ($p = 0,015$, $p = 0,013$ respectively). The content of total cholesterol, LDL-C, VLDL-C, LDL-C, TG and IA after 1 month of treatment was significantly lower and the content of HDL-C significantly higher in patients with $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$ and $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotypes ($p < 0,0001$). In patients with $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotype atorvastatin treatment was associated with a decrease in total cholesterol content of 13 %, VLDL-C – by 16,7 %, TG – by 15,4 %, IA – 29,4 % and increased HDL-C by 20 % compared to the original content. The content of LDL-C significantly decreased in patients with $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotype by 23,3 %, and in patients with $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ and $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotypes – 20 %, 18,8 % and 13,8 % respectively. It is proved that in patients with coronary artery disease with different weights atorvastatin treatment revealed a probable reduction in total cholesterol content, VLDL-C, LDL-C, TG, IA and significant increase in HDL-C content compared with the rates for treatment ($p < 0,0001$). In patients with normal body weight after 1 month of treatment revealed a probable decrease in VLDL-C content of 20 %, TG – by 13,6 %, and in patients with excessive weight – reducing the amo-

unt of total cholesterol by 14,3 % and IA – 29,7 %. The content of HDL-C increased by 20 % in patients with obesity and excessive weight, and in patients with normal body weight – 9,1 %. Investigated the content of LDL-C in patients with excessive weight and normal body weight decreased by 21,9 % and 21,2 % respectively, and in patients with obesity – by 17,9 %, but did not reach the target value.

Conclusion. It was established that hypolipidemic effectiveness depended on the genotype for $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ apoE gene polymorphism and was highest in the presence $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotype. This is supported by probable reduction in total cholesterol content of 13%, VLDL-C – by 16.7%, LDL-C – by 23.3%, TG – by 15.4% and likely increasing of HDL-C by 20% from baseline compared to other studied genotypes. Lipid-lowering efficacy was higher in patients with excessive weight and normal body weight evidenced likely reducing the amount of total cholesterol by 14.3 %, LDL-C – by 21.9 %, IA – 29.7 % and increase HDL-C content by 20 % of the benchmarks in patients with excessive weight and possible decline VLDL-C content of 20 %, TG – 13.6 % of benchmarks in patients with normal body weight compared with patients who suffered from obesity.

Key words: coronary heart disease, apolipoprotein E gene polymorphism, lipid profile, obesity, statins.

Medical Institute of State University (Sumy)

Рецензент – проф. Л.П. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 3 (75). – P. 137-143

Надійшла до редакції 26.05.2015 року