

The definition of predisposition to the development of CHD in patients with diabetes mellitus type 2

Orudjeva S. (Republic of Azerbaijan)

Определение предрасположенности к развитию ИБС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Оруджева С. Р. (Азербайджанская Республика)

*Оруджева Сабина Руфат кызы / Orudjeva Sabina - старший лаборант,
кафедра терапии,
Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева,
г. Баку, Азербайджанская Республика*

Аннотация: важно точное определение ассоциаций полиморфизма генов при сахарном диабете (СД), поскольку данное заболевание чаще всего приводит к микро- и макроангиопатиям.

Abstract: the importance of accurate determination of Association of gene polymorphism in diabetes mellitus (DM), as this disease often leads to micro - and macroangiopathies.

Ключевые слова: сахарный диабет, эндотелиальная синтаза оксида азота, эндотелиальная дисфункция, полиморфизм гена.

Keywords: diabetes, endothelial synthase of nitric oxide, endothelial dysfunction, gene polymorphism.

Новые технологии открывают неограниченные возможности для изучения роли гена (NO-синтазы) eNOS в формировании эндотелиальной дисфункции у лиц СД 2 типа и ИБС. Включение носительства предрасполагающих или протекторных полиморфизмов генов-кандидатов в алгоритмы оценки риска ИБС будет способствовать улучшению диагностики и своевременному назначению адекватной терапии. К генам предрасположенности относятся гены, белковые продукты которых прямо или косвенно вовлечены в патогенез заболевания [3].

В настоящее время существуют весьма противоречивые мнения в отношении причастности генотипов NO-синтазы в развитии ИБС.

Цель: Определить роль и место полиморфизма гена NO-синтазы в формировании ИБС с нарушением сердечного ритма у больных СД 2 т.

Материалы и методы. В исследование включены 74 пациента азербайджанской национальности, страдающие СД2 и ИБС в возрасте 50-65 лет, средний возраст которых составил $54,7 \pm 8,8$ лет, с длительностью СД2 с момента установления диагноза - $5,6 \pm 3,2$ лет. У 71 пациента с ИБС регистрировалось снижение вариабельности сердечного ритма (BCP) от 140 до 50 мс, и лишь у 3-х лиц с СД2 эти изменения не отмечались.

Исследование полиморфизма гена NO синтазы проводилось Методом MALDI-TOF на масс-спектрометре MicroFlex (Sequenom, США).

Холтеровское мониторирование сердечного ритма (ХМ) проводилось с использованием системы «Метроник ХОЛТЕР», которое оценивалось по следующим временным показателям: SDNN милли секунд (мс) – стандартное (среднеквадратичное) отклонение полного массива последовательных интервалов RR (NN), представляющее собой суммарный эффект вегетативной регуляции сердца; SDNNi (мсек) – индекс SDNN. За пограничные значения выраженного снижения сердечного ритма при 24 часовом измерении рекомендуется принимать SDNN <50мсек, а умеренного – при SDNN <100 мсек.

Циркадный ритм сердечных сокращений оценивали по показаниям циркадного индекса (ЦИ), т.е. отношение средней дневной частоты сердечных сокращений (ЧСС) к средней ночной. Средние значения ЦИ находятся в пределах от 1,24 до 1,44 у.е.; в среднем $1,32 \pm 0,08$. Резкое снижение ЦИ свидетельствует о нарушении вегетативного звена регуляции ритма сердца, которое наблюдается при СД с тотальной вегетопатией, длительном приеме β -блокаторов, сердечной недостаточности [2]. Усиление ЦИ отмечается у больных с различными видами нарушений сердечного ритма, таких как, желудочковая тахикардия, экстрасистолия и т.д.

Результаты и обсуждение. При исследовании полиморфизма гена eNOS (pAsp298Glu: c894 T>G) нами было выявлено носительство двух генотипов GG- измененный в гомозиготной форме был выявлен у 38 (51,30%) больных, генотип GT-измененный в гетерозиготной форме выявлен среди 32 (43,20%) больных, генотип TT-нормальный в гомозиготной форме был выявлен у 4 (5,40%) обследованных больных

При выявлении ассоциации распределения генотипов гена NO-синтазы с BCP, оказалось наибольшее число пациентов 52 чел. (70,27%) имели изменённые (мутантные) генотипы GG и GT при наибольшем снижении показателей вариабельности сердечного ритма (SDNN-50-99). При BCP 100-150, встречаемость измененных генотипов была у 18 пациентов (24,31%) .

Среди лиц со значением ВСР 50-99 чаще встречались носители генотипа GT - 27 пациентов и реже носители генотипа TT - 3 пациента. Среди больных со значением ВСР 100-150 чаще выявлялось носительство гомозиготного генотипа GG - 13 больных. Сравнительный анализ показал, что в группе больных с ВСР 50-99 лица с гетерозиготным генотипом GT и гомозиготным генотипом GG встречались соответственно в 5,3 ($p < 0,001$) и в 1,9 раза ($p < 0,05$) чаще. Оценка ВРС по результатам Холтеровского мониторирования (ХМ) - один из наиболее информативных методов оценки функционального состояния больных СД2 с ИБС. Однако, не маловажную информативность для оценки состояния сердечно-сосудистой системы имеет специфический метод определения индекса циркадности сердечного ритма. ЦИ в свою очередь, представляет собой достоверный прогностический показатель состояния гемодинамики и течения заболеваний [1]. При снижении ЦИ менее чем 1,2%, отмечается ригидность циркадного ритма, свидетельствующая о наличии прогрессирующего поражения интракардиального нервного аппарата сердца. Клинически снижение ЦИ создает угрозу возникновения аритмий, угрожающих жизни и внезапной смертью (диабетическая кардиомиопатия, ИБС, инфаркт миокарда) [4]. ЦИ был снижен у 45 пациентов (60,81%) и варьировал от 0,37 до 1,19%, у остальных 29 (39,19%) больных уровень ЦИ колебался от 1,2 до 1,4%, т.е. в пределах нормы (1,24-1,42%). При изучении ассоциации распределения полиморфизма гена NO-синтазы с показателями индекса циркадного ритма, выявлено, что 44 пациента (59,46%), которые были носителями измененного аллеля G в гомозиготной форме и аллеля T в гетерозиготной форме, имели низкий индекс циркадного ритма от 0,37 до 1,19%, что так же доказывает причастность измененных аллелей G894T к развитию сердечной патологии у больных СД 2 т.

Согласно полученным данным сниженные значения ЦИ чаще выявлялись у больных с гетерозиготным генотипом NO-синтазы - GT, что достоверно в 2,2 раза ($p < 0,05$) превышало число лиц-носителей этого генотипа при нормальной величине ЦИ. У пациентов со сниженным ЦИ в сравнении с группой больных с нормальным ЦИ также чаще встречался гомозиготный генотип GG - 27,0% против 20,3% среди пациентов с нормальным ЦИ. Напротив, носительство нормального генотипа чаще (в 3,1 раза, $p < 0,01$) наблюдалось среди обследованных с нормальной величиной ЦИ.

Кроме того, было отмечено, что у пациентов СД 2 т. в азербайджанской популяции два типа полиморфизма гена eNOS GG-измененный в гомозиготной форме и GT-измененный в гетерозиготной форме связаны с основными показателями наличия патологии сердечно-сосудистой системы-вариабельностью и циркадностью сердечного ритма.

Таким образом, данное исследование показывает важность определения не отдельного полиморфизма, а их комбинации для выделения групп риска по ИБС с учетом этнической принадлежности. Включение носительства предрасполагающих или протекторных полиморфизмов генов-кандидатов в алгоритмы оценки риска ИБС будет способствовать улучшению диагностики и своевременному назначению адекватной терапии [5].

Литература

1. *Лукина Е. У., Петрухин И. С.* Диагностическая ценность спектрального анализа variability сердечного ритма сердца для выявления автономной диабетической нейропатии при сахарном диабете типа 2 // Российский кардиологический журнал. № 3 (95), 2012. С. 42-46.
2. *Макаров Л. М.* Структура циркадного ритма при холтеровском мониторировании. Кардиология, 1999. 11: стр. 34-37.
3. *Никитина О. В.* Variability сердечного ритма и результаты мониторирования артериального давления у больных сахарным диабетом типа 2, 2002. С. 47-52.
4. *Balendiran G. K., Rajkumar B. P.* Fibrates inhibit aldosereductase activity in the forward and reverse reactions. Biochem Pharmacol, 2005. 70 (11): 1653- 1663.
5. *Packard R. R., Libby P.* Inflammation in atherosclerosis from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. Clin. Chem., 2008. 54 (10):24-38.