

Н.В. Махарова, М.И. Воевода, Ф.Ф. Лютова, Н.В. Насонова, Л.В. Тарабукина, Т.Ю. Томская

БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА У МУЖЧИН ЯКУТИИ С ВЕРИФИЦИРОВАННЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

УДК 616-036.22; 616/618; 61:575

Цель исследования. Выявить частоту безболевой ишемии миокарда у мужчин Якутии и изучить связь с ПИКС, АГ, СД 2 типа, ГЛЖ и с выраженностью атеросклероза коронарных артерий.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ у 252 больных с верифицированным коронарным атеросклерозом, в том числе коренных жителей – 125 мужчин, пришлых – 127 мужчин, сопоставимых по возрасту.

Результаты. В результате исследования установлено, что среди коренных встречались достоверно чаще больные с эпизодами безболевой ишемии, чем с болевой, и достоверно чаще с инфарктом миокарда в анамнезе без предшествующей стенокардии. Выявлена достоверная связь безболевой ишемии миокарда у представителей коренного населения с постинфарктным кардиосклерозом и гипертрофией левого желудочка, у представителей пришлого населения – с СД 2 типа и тяжелым многососудистым поражением коронарных артерий.

Ключевые слова: холтеровское мониторирование, гипертрофия левого желудочка, коронарный атеросклероз.

The purpose of research: To reveal frequency of painless (silent) ischemia of myocardium in men of Yakutia and to study connection with postinfarctional cardiosclerosis, AH, the 2 type diabetes mellitus, LVH and with expressiveness of coronary arteries atherosclerosis.

Materials and methods. The analysis of HM ECG results in 252 patients with the verified coronary atherosclerosis, including native – 125 men, non-native – 127 men comparable on age is lead.

Results. In the result of research it is established, that among the natives there were authentically more often patients with episodes of painless (silent) ischemia, than with painful one and authentically more often – with myocardial infarction in the anamnesis without previous stenocardia. Authentic connection of myocardium painless ischemia in the representatives of indigenous population with postinfarctional cardiosclerosis and left ventricle hypertrophy, in the representatives of the non-indigenous population – with the 2 type diabetes mellitus and severe multivascular lesion of coronary arteries is revealed.

Keywords: Holter monitoring, left ventricle hypertrophy, coronary atherosclerosis.

В настоящее время ишемическая болезнь сердца остается одной из основных причин смерти и инвалидизации. Значительная часть эпизодов ишемии миокарда может проходить без симптомов стенокардии или ее эквивалентов, вплоть до развития безболевого инфаркта миокарда (ИМ). Согласно данным Фремингемского исследования, до 25% ИМ впервые диагностируются только при ретроспективном анализе серии ЭКГ, причем в половине случаев эти ИМ полностью бессимптомны [9,20]. Было показано, что безболевые формы ишемической болезни сердца среди коренных жителей встречаются вдвое чаще [13], однако остаются недостаточно изученными причины возникновения безболевой ишемии миокарда (ББИМ), наличие сопутствующих заболеваний и состояний, преимущественных факторов риска. В связи с вышеизложенным, изучение ББИМ у коренных представителей продолжает сохранять несомненную актуальность.

Цель исследования. Выявить частоту безболевой ишемии миокарда у мужчин Якутии с верифицированным

атеросклерозом коронарных артерий и изучить связь с ПИКС, АГ, СД 2 типа, ГЛЖ и с выраженностью атеросклероза коронарных артерий.

Материалы и методы

Исследование проведено в рамках совместной Программы НИР Якутского научного центра КМП СО РАМН и НИИ терапии СО РАМН, исследование одобрено Этическим комитетом ЯНЦ КМП СО РАМН, протокол №11 от 21.05.2008 г.

Проведен анализ результатов селективной коронароангиографии (СКАГ) пациентов за период 2004-2007 г. В последующем были проанализированы результаты ХМ ЭКГ у 252 больных с верифицированным коронарным атеросклерозом, в том числе коренных – 125 мужчин, пришлых – 127 мужчин. К коренным отнесены якуты, эвенки, чукчи и другие малочисленные народы Якутии, к пришлым – русские, украинцы, белорусы и другие, проживающие в Якутии постоянно.

Клиническое обследование пациентов проходило в условиях Клинического центра Республиканской больницы №1 - Национального центра медицины г. Якутска отделениях кардиологии и кардиохирургии. Все пациенты прошли тщательное медицинское обследование. Выбор специальных методов исследования, кратность лабораторных и функциональных исследований, консультации специалистов определялись целями и задачами, а также состоянием больного. СКАГ проводили по общепринятой методике Judkins. Степень стеноза коронарных артерий

определялась автоматически по классификации Американского колледжа кардиологии (ACC) и Американской кардиологической ассоциации (АНА). Суточное холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось по показаниям с помощью системы «Кардиотехника 4000 АД» (Инкарт, Санкт-Петербург). При анализе за эпизод ишемии принималась горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST на 1 мм и более на расстоянии 0,08 с от точки J продолжительностью более 1 мин. При этом анализировались средняя ЧСС в дневное и ночное время, выраженность депрессии сегмента ST, суммарная продолжительность эпизодов ишемии [9]. Эпизоды, не сопровождающиеся болевыми ощущениями в области грудной клетки, расценивали как эпизоды безболевой ишемии, эпизоды с болевыми ощущениями расценивали как эпизоды болевой ишемии (БИМ). Согласно ВНОК (2008 г.), больные были разделены на две группы: 1 тип – больные только с ББИМ, 2 тип – больные с БИМ, с БИМ в сочетании с ББИМ. Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате «Acuson- 128XP/10» (США) по общепринятой методике 2-мерной ЭхоКГ. Массу миокарда рассчитывали в двухмерном режиме по R.B.Devereux в соответствии с Penn-convention:

$$\text{ММЛЖ} = 0,80 \times [1,04 \times \{(ТЗСЛЖ + ТМЖП + КДР)^3 - КДР^3\} + 0,6],$$

и индексировали к площади поверхности тела (ИММЛЖ) [19]. Согласно Российским рекомендациям ВНОК по АГ (2008 г.), за гипертрофию для

МАХАРОВА Наталья Владимировна – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, e-mail: makharova@mail.ru; **ВОЕВОДА Михаил Иванович** – д.т.н., чл.-корр. РАМН, директор НИИ терапии СО РАМН; **ЛЮТОВА Фаина Федоровна** – к.м.н., с.н.с. НИИ терапии СО РАМН; **НАСОНОВА Нина Владимировна** – к.т.н., с.н.с. НИИ терапии СО РАМН; **ТАРАБУКИНА Любовь Васильевна** – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН; **ТОМСКАЯ Татьяна Юрьевна** – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН.

мужчин принимали значение ИММЛЖ ≥ 125 г/м².

Статистическую обработку проводили с помощью стандартного пакета программы SPSS (версия 11.5). Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего арифметического. Проверку на нормальность распределения показателей (среднее число пораженных коронарных артерий, средняя степень смещения ST, ЧСС) в двух этнических группах проводили по тесту Колмогорова-Смирнова, характер распределения носит ненормальный характер ($p < 0,05$). В связи с этим достоверность различий средних количественных показателей между двумя этническими группами проверяли с помощью непараметрического теста Mann-Whitney, качественные показатели проверяли по критерию χ^2 -Пирсона для независимых выборок. Проверка гипотез проводилась для уровня вероятности 95% ($p < 0,05$). Корреляционный анализ проводили по тесту Спирмена (r_s).

Результаты и обсуждение

На основании клинко-функциональных и лабораторных методов исследования было установлено, что все больные были с ИБС (II-III АФК стабильной стенокардии), ПИКС в анамнезе имели 72,8% коренных и 68,5% пришлых, при этом ИМ без предшествующей стенокардии был чаще у коренных мужчин – 71,1% против 58,6 у пришлых ($\chi^2 = 6,0$; $p = 0,014$), АГ также чаще была у коренных 95,2% vs 81,1 ($\chi^2 = 11,9$; $p = 0,001$), тогда как СД 2 типа достоверно чаще у пришлых – 29,1% vs 16,0 ($\chi^2 = 6,2$; $p = 0,013$).

В результате суточного мониторинга ЭКГ больных с верифицированным атеросклерозом коронарных артерий стандартные критерии ишемических событий были выявлены у 40 (32,0%) коренных и 44 (34,6%) пришлых представителей и достоверно не отличались ($\chi^2 = 0,2$; $p = 0,656$).

Частота выявленной ишемической депрессии сегмента S-T при ББИМ и БИМ представлена в табл. 1.

Из числа лиц со стандартным критерием ишемических событий среди коренных достоверно чаще выявлена ББИМ 25(62,5%), чем БИМ 15(37,5%) ($p = 0,028$), однако в группе пришлых ББИМ 19(43,2%) и БИМ 25(56,8%) достоверно не различались ($p = 0,204$). Полученные данные согласуются с исследованиями, проведенными в Якутии [13,18].

Таблица 1

Депрессия сегмента S-T при ББИМ и БИМ у мужчин Якутии с атеросклерозом коронарных артерий

Показатели	Коренные n-40 чел. (%)	Пришлые n-44 чел. (%)	χ^2	p
Депрессия сегмента S-T при ББИМ	25(62,5) *	19(43,2)	1,1	0,292
Депрессия сегмента S-T при БИМ	15(37,5)	25(56,8)	2,7	0,095
p_{1-2}	0,028	0,204		

Примечание. p_{1-2} – сравнение ББИМ и БИМ.

Таблица 2

Показатели мониторингирования ЭКГ у больных с эпизодами безболевой и болевой ишемии миокарда ($M \pm m$)

Показатели	ББИМ		БИМ	
	Коренные n-25	Пришлые n-19	Коренные n-15	Пришлые n-25
ЧСС в дневное время, уд в мин	71,3 $\pm$ 2,2	70,9 $\pm$ 2,4	64,0 $\pm$ 1,5	68,4 $\pm$ 2,4
ЧСС в ночное время, уд в мин	60,9 $\pm$ 1,4	60,5 $\pm$ 1,9	56,1 $\pm$ 1,4	56,1 $\pm$ 1,4
Средняя степень смещения ST, мм	1,6 $\pm$ 0,8	1,5 $\pm$ 0,9	1,6 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 1,1
Суммарная длительность эпизодов ишемии, мин	11,9 $\pm$ 1,2	9,4 $\pm$ 1,0	9,4 $\pm$ 0,5*	7,2 $\pm$ 0,9

Примечание. Различия суммарной длительности эпизодов ишемии при БИМ между коренными и пришлыми $p < 0,05$.*

Таблица 3

Частота и степень стенозирующего поражения и количество пораженных коронарных артерий

Частота и степень стенозирующего поражения и количество пораженных коронарных артерий	Коренные n-125(%)	Пришлые n-127(%)	χ^2	p
1-сосуд. поражение	33(26,4)	13(10,2)	11,0	0,001
2-сосуд. поражение	33(26,4)	42(33,1)	1,3	0,247
3-сосуд. поражение	59(47,2)	72(56,7)	2,3	0,132
Степень атеросклероза < 50%	12(9,6)	17(13,4)	0,8	0,346
Степень атеросклероза 50-75%	22(17,6)	15(11,8)	1,7	0,194
Степень атеросклероза > 75%	35(28,0)	26(20,5)	1,9	0,163
Степень атеросклероза 100%	56(44,8)	69(54,3)	2,3	0,130

Результаты проведенных исследований по изучению течения и отдаленного прогноза заболевания у пациентов с безболевой ишемией миокарда противоречивы. Но в основном исследователи высказывают предположение, что ББИМ относится к факторам неблагоприятного прогноза больных, вследствие нарушений в системе “предупреждения”. Худший прогноз при ББИМ, чем при БИМ, получен и в Якутии у больных с постинфарктным кардиосклерозом [18]. Прогностическая значимость ишемии, особенно безболевой формы, определяется выраженностью и продолжительностью эпизодов ишемии миокарда (“суточная ишемическая нагрузка”). Результаты многофакторного анализа свидетельствуют о том, что ББИМ продолжительностью более 60 мин в сутки является независимым предиктором неблагоприятного течения и исхода заболевания. Суммарная продолжительность эпизодов ишемии у обследованных нами больных (табл.2) в группе с ББИМ не отличалась между этническими группами, од-

нако выявлены достоверные различия в группе больных с БИМ, которая была выше у коренных мужчин ($p = 0,023$). Больных с суммарной продолжительностью ишемии более 60 мин в сутки среди обследованных нами не было выявлено. Возможно, это связано с приемом нитратов, так как исследование проводилось без отмены препаратов. Средняя степень смещения ST в группах не различалась.

Сравнительный анализ поражения коронарных артерий выявил (табл.3), что в обеих этнических группах чаще имело место трехсосудистое поражение, у коренных с одинаковой частотой – одно- и двухсосудистое поражение, тогда как у пришлых – чаще двухсосудистое, чем однососудистое. При чем однососудистое поражение коронарных артерий чаще встречалось у коренных представителей, чем у пришлых ($\chi^2 = 11,1$; $p = 0,001$). Анализ частоты степени стенозирующего поражения коронарных артерий выявил, что гемодинамически незначимый атеросклероз < 50% незначимо чаще

встречался у коренных, а окклюзии коронарных артерий – незначимо чаще у пришлых.

Таким образом, анализ частоты степени поражения и вовлеченных в атеросклероз коронарных артерий показал, что у представителей пришлого населения имеет место тяжелое многососудистое поражение коронарных артерий. Полученные данные согласуются с результатами предыдущих исследований, проведенных в Якутии другими авторами [1, 16].

Эхокардиография проведена 118 коренным и 114 пришлым больным. Гипертрофия левого желудочка по критерию ИММЛЖ чаще выявлена у коренных представителей, чем у пришлых – 84 (71,2%) vs 54 (47,2%) ($\chi^2=13,6$; $p=0,000$). В последние годы ряд авторов в Якутии отмечают высокую распространенность АГ среди коренных жителей. Было показано, что на формирование сердечно-сосудистой патологии в Якутии наибольшее воздействие оказывает артериальная гипертония, частота которой у больных ИБС составляет 74,7%. Больные якутской национальности с АГ отличаются более тяжелыми проявлениями заболевания и сопутствующими осложнениями (наличием ИБС, мультифокального атеросклероза, перенесенного инсульта) [8, 11, 12, 14].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что у лиц с ББИМ течение ИБС и отдаленный прогноз определяются не только толерантностью к ФН, суммарной глубиной и продолжительностью депрессии сегмента ST, но и количеством пораженных КА. При проведении корреляционного анализа связи ББИМ с количеством пораженных артерий и степенью стеноза данная связь была выявлена только у пришлых мужчин, причем с тяжелым поражением коронарных артерий: с 3-сосудистым поражением ($rs=0,17$, $p=0,008$) и окклюзией КА ($rs=0,21$, $p=0,001$), с одно- и двухсосудистым поражением и степенью стенозов менее 90% связи выявлено не было.

Известно, что в числе причин, вызывающих появление безболевой ишемии миокарда, – нарушение нервной афферентной активности от кардиомиоцитов после перенесенного инфаркта миокарда или на фоне сахарного диабета [7, 10]. Высокая частота ББИМ (41%) у больных с ПИКС мужчин Якутии известна [18]. Изучение корреляционной связи ББИМ с ПИКС и СД 2 типа выявило достоверную связь его с ПИКС у коренных мужчин ($rs=0,14$,

$p=0,021$) и с СД 2 типа – у пришлых мужчин ($rs=0,21$, $p=0,001$).

В ряде работ указывается на связь ББИМ с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) [17]. Корреляционная связь ББИМ и ГЛЖ у обследованных нами больных была выявлена только у мужчин коренного населения Якутии ($rs=0,15$, $p=0,029$), при этом с АГ связь не была выявлена.

Таким образом, проведенный корреляционный анализ ББИМ с ПИКС, АГ, СД 2 типа, ГЛЖ и с выраженностью атеросклероза коронарных артерий показал, что ББИМ у коренных представителей чаще была связана с ГЛЖ и ПИКС, у пришлых – с СД 2 типа и тяжелым многососудистым поражением коронарных артерий.

Полученные результаты у коренных представителей согласуются с мнением, что у лиц с ББИМ при ГЛЖ происходит не только структурная адаптация сердца, но и адаптация сосудистой стенки. При ГЛЖ происходит процесс сосудистого ремоделирования, включающий гипертрофию и гиперплазию гладкомышечных клеток, активацию синтеза коллагеновых волокон и соединительнотканного матрикса, фиброз, кальцификацию и утолщение меди, фибробластическое перерождение интимы [2, 17]. Такие изменения стенки мелких коронарных артерий снижают их податливость и адаптивную способность и, следовательно, играют немаловажную роль в механизме прогрессирующего уменьшения коронарного резерва при гиперфункции [15]. Дополнительно к этому при ГЛЖ возникает несоответствие между увеличенным объемом мышечных волокон и площадью сечения коронарных капилляров, что также приводит к усугублению ишемии миокарда.

Полученные результаты у пришлых представителей согласуются с данными других исследователей и свидетельствуют, по-видимому, что выявление ББИМ у пришлых представителей говорит о тяжелом поражении КА. Известно, что у 94 % лиц хотя бы с одним эпизодом безболевого смещения сегмента ST, при коронарографии обнаруживается тяжелое стенозирование КА [4]. Связь ББИМ с СД доказана во многих исследованиях [6, 10], кроме того высказано предположение, что снижению чувствительности к ишемии способствует и инсулинорезистентность [3].

Несмотря на этнические особенности патологических механизмов возникновения ББИМ у мужчин Якутии

с верифицированным атеросклерозом КА, не отрицается, что определенную роль в возникновении безболевой ишемии, как у коренных, так и пришлых мужчин, имеют психологические особенности больных, влияющие на восприятие и качественную оценку импульсации от ишемизированного миокарда [5].

Тем не менее, если негативное влияние ББИМ на прогноз ИБС доказано во многих исследованиях, то прогностическое значение ББИМ у коренных пациентов с АГ и с малоизмененными коронарными артериями еще нуждается в дальнейшем изучении. Практически важной в этом плане представляется взаимосвязь ББИМ с такими прогностически неблагоприятными изменениями миокарда, как систолическая и/или диастолическая дисфункция, электрическая нестабильность.

Выводы

1. У мужчин коренных представителей Якутии с верифицированным атеросклерозом коронарных артерий по сравнению с пришлыми выявлялась чаще безболевая ишемия, чем болевая, и достоверно чаще ИМ в анамнезе без предшествующей стенокардии.

2. Выявлена достоверная связь безболевой ишемии миокарда у представителей коренного населения с постинфарктным кардиосклерозом и гипертрофией левого желудочка, у представителей пришлого населения – с сахарным диабетом 2 типа и тяжелым многососудистым поражением коронарных артерий.

Литература

1. Аргунов В.А. Популяционные особенности развития атеросклероза в условиях Крайнего Севера. Результаты сравнения первого (1965-1968 гг.) и второго (1985-1988 гг.) этапов эпидемиологических исследований / В.А. Аргунов, В.П. Алексеев // Материалы Всесоюз. рабочего совещания по эпидемиологии ИБС и атеросклероза. – 1989. – С. 23-25.
2. Адашева Т.В. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности / Т.В. Адашева, В.С. Задонченко, А.П. Сандомирский // Русский медицинский журнал. – 2002. – №1. – С. 11-15.
3. Беляков Н.А. Ишемические изменения миокарда при метаболическом синдроме по данным холтеровского мониторирования / Н.А. Беляков, С.Ю. Чубриева, Л.И. Великанова // Вестник аритмологии. – 2000. – №16. – С. 28-31.
4. Бугаенко В.В., Поражение коронарного русла и результаты холтеровского мониторирования ЭКГ у больных ИБС со стенокардией и без стенокардии / В.В. Бугаенко, М.И. Лутай // Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.ecg.ru>
5. Бугаенко В.В. Комбинированное применение стресс-теста, холодовой (хлорэтиловой) пробы и теста с гипервентиляцией у больных ИБС с болевой и безболевой ишемией миокарда / В.В. Бугаенко, А.В. Горбатенко // Укр. мед. альманах. – 2001. – № 4. – С. 23-28.

6. Безболевая ишемия миокарда: патогенез, диагностика, лечение / А.Л. Верткин [и др.] // Кардиология. – 1989. – том 29. – № 4. – С. 118-122.

7. Гуревич М.А. Безболевая ишемия миокарда (вопросы патогенеза и лечения) / М.А. Гуревич // Consilium medicum. Электронный ресурс. Режим доступа: www.consilium-medicum.com – 2007. – Т. 9. – № 11. – С. 13-17.

8. Донская А.А. Артериальная гипертония на Севере / А.А. Донская // Якутский медицинский журнал. – 2008. – № 1 – С. 54-66.

9. Диагностика и лечение стабильной стенокардии: Российские рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Прил. к журналу. – 2008. – № 7(6). – С. 40.

10. Жаров Е.И. Безболевая ишемия миокарда у больных сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца / Е.И. Жаров, Ю.Н. Казанков, Д.И. Лагуткин // Кардиология. – 1993. – № 8. – С. 73-77.

11. Иванов К.И. Клинико-эпидемиологическая ситуация сердечно-сосудистых заболеваний в

Республике Саха (Якутия): автореф. дис. докт. мед. наук. / К.И. Иванов – М., 2006. – С. 48.

12. Распространенность артериальной гипертонии в Республике Саха (Якутия) / И.В. Корнильева [и др.] // Артериальная гипертония. – 2003. – Т. 9, № 5. – С. 182-184.

13. Петров Р.А. Сердечно-сосудистая патология в Якутии: клинико-эпидемиологическое и морфометрическое исследование / Р.А. Петров, В.П. Алексеев, А.И. Соломатин – Новосибирск: Редакционно-полиграфическое объединение СО ВАСХНИЛ, 1982. – 153 с.

14. Петрова И.Р. Клинические и генетические особенности гипертонической болезни в якутской популяции: автореф. дис. канд. мед. наук / И.Р. Петрова. – М., 2004. – С. 24.

15. Пшеницин А.И. "Немая" ишемия миокарда у больных артериальной гипертонией и влияние на нее антигипертензивных препаратов / А.И. Пшеницин, М.Н. Готов, Н.А. Мазур. // Российский медицинский журнал. – 1997. – Т. 5. – № 9. С.

16. Романова А.Н. Особенности коронаросклероза и основные факторы риска у мужчин с ИБС / А.Н. Романова, М.И. Воевода // Вестник Новосибирского Государственного университета. – 2006. – № 3. – С. 22-25.

17. Оценка эластических свойств артериальной стенки у больных артериальной гипертонией молодого возраста / Г.И. Сторожаков [и др.] // Consilium Medicum. Электронный ресурс. Режим доступа: www.consilium-medicum.com.

18. Тарабукина Л.В. Безболевая ишемия миокарда в постинфарктном периоде у мужчин Якутии: автореф. дис. канд. мед. наук / Л.В. Тарабукина. – Новосибирск – 2000. – С. 24.

19. Echographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. / R.B. Devereux [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1986. – № 57. – С. 450-458.

20. Kannel W., Unrecognized myocardial infarction and hypertension: the Framingham study. / W. Kannel, A. Dannenberg, R. Abbott // JAMA – 1985. – № 245. – С. 581-585.

Н.А.Соловьева, Л.Е.Николаева, Н.Р. Максимова

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА В2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

УДК 575.577.2.616.2

Представлены результаты анализа ассоциации полиморфного варианта A46G гена В2-адренорецептора (*ADRB2*) с atopической бронхиальной астмой (БА). Исследование проведено в группе из 86 неродственных больных atopической БА, якутов по этнической принадлежности, и 195 здоровых неродственных якутов. Ассоциация замены 46A>G гена *ADRB2* с atopической БА в якутской популяции не установлена.

Ключевые слова: гены, В2-адренорецептор, atopическая бронхиальная астма, якуты.

Results of the analysis of polymorphic variant A46G association of gene B2-adrenoreceptor (*ADRB2*) with atopical bronchial asthma (BA) are presented. Research is lead in group of 86 unrelated patients with atopical BA, Yakuts by ethnicity, and 195 healthy unrelated Yakuts. The association of replacement 46A>G gene *ADRB2* with atopical BA in the Yakut population is not established.

Keywords: genes, B2- adrenoreceptor, atopical bronchial asthma, Yakuts.

Введение

В настоящее время отмечается рост не только распространенности бронхиальной астмы (БА) среди детского населения, но и увеличение тяжелых форм ее течения. Дети с тяжелой формой данной патологии составляют группу риска по неблагоприятному исходу.

К одним из предрасполагающих генетических факторов БА относится полиморфизм гена В2-адренорецептора (*ADRB2*) [7], так как именно через него реализуется механизм расслабления бронхов. Кроме расслабления бронхов активация *ADRB2* вызывает улучшение мукоцилиарного клиренса, увеличивает образование сурфактанта альвеолоцитами, препятствует выделению медиаторов воспаления тучными клетками, базофилами и лимфоцитами [8].

На сегодняшний день известно, что нормальное функционирование рецептора во многом зависит от структуры его аминокислотной последовательности. Так, например, в ряде

исследований замена Arg на Gly в 16-й аминокислотной позиции β2-адренорецептора (β2-AP) вызывает снижение активности *ADRB2* после контакта с β-агонистами [5], увеличивает почти в 2 раза степень агонистзависимой деградации рецепторов [2] и усугубляет симптомы БА [3].

Целью данного исследования было определение ассоциации полиморфизма гена *ADRB2* с atopической БА у детей в якутской популяции.

Материалы и методы

Материалом исследования была кровь больных atopической БА (n=86) в возрасте 6-15 лет (9,83±3,284). Пациентам проведено комплексное клинико-функциональное обследование. Диагноз БА установлен на основании критериев, изложенных в национальных согласительных документах [1]. В группу сравнения вошло 195 детей в возрасте от 9 до 18 лет (17,83±9,106), не имеющих БА в анамнезе. Группа больных БА и клинически здоровых лиц состояла из якутов, проживающих на территории Республики Саха (Якутия). Протокол исследования утвержден локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП СО РАМН.

Молекулярно-генетическое исследование

проведено на базе отдела молекулярной генетики ЯНЦ КМП СО РАМН. Молекулярно-генетический анализ включал исследование полиморфизма A46G гена *ADRB2*. Генотипирование индивидов осуществляли путем анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) продуктов ПЦР-амплификации специфических участков генома. Для генотипирования использовали образцы ДНК, выделенные из цельной венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции [9]. Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 6.0 for Windows. Сравнение частот аллелей и генотипов проводили с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Участию полиморфизма 46 нуклеотида гена *ADRB2* в патогенезе atopической БА придается большое значение, так как в исследованиях in vitro установлено снижение активности Gly16-формы рецептора (соответствующего аллелю 46G гена *ADRB2*), после воздействия β-агонистами, что может приводить к отягощению патологического процесса [5]. Одни клини-

СОЛОВЬЕВА Наталья Алексеевна – м.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, sonata608@yandex.ru; **НИКОЛАЕВА Лена Егоровна** – зав. отделением РБ №1 НЦМ РС(Я); **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – к.м.н., гл.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН.