

Сведения об авторах

А.А. Горбов – студент

А.И. Коряков – доктор медицинских наук

Ю.В. Шилко – заведующий отделением

Л.В. Кардапольцев – заведующий отделением

Information about the authors

A.A. Gorbov – student

A.I. Koryakov – Doctor of Science (Medicine)

Y.V. Shilko – department head

L.V. Kardapoltsev – department head

УДК:616.1

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА ГИПЕРТОНИИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗОЛИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПАЦИЕНТОВ С АССОЦИИРОВАННЫМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ СОБЫТИЯМИ

Наталья Ростиславовна Демина¹, Наталья Сергеевна Веснина², Елена Михайловна Вишнева³

^{1,3}ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия

^{2,3}ООО «Семейная клиника» г. Екатеринбург, Россия

¹natacha-de@mail.ru

Аннотация

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) – основной фактор риска развития сердечно-сосудистых событий (ССС), лидер в структуре смертности среди населения. В основе механизмов развития АГ и ССС лежат определенные варианты генов, участвующих в работе сердечно-сосудистой системы. Зная наличие данных вариант у пациента, возможно избежать развитие сердечно-сосудистых осложнений путем коррекции образа жизни, назначения профилактических мероприятий, также позволит выбрать оптимальную схему лечения при уже развившемся заболевании. **Цель исследования** - выявить различия показателей генетического анализа между пациентами с АГ, перенесшими ассоциированные ССС и пациентами с изолированной АГ без ассоциированных заболеваний. **Материалы и методы.** Использованы «Генетические карты здоровья» 104 пациентов с АГ. Сформированы две группы по наличию ассоциированных ССС. **Результаты.** В общей выборке значимо чаще встречаются гены РААС. Генетический риск ССС выше среди пациентов с изолированной АГ. **Обсуждение.** Основными генами-предшественниками АГ являются гены компонентов РААС. **Выводы.** Наиболее частыми факторами генетической предрасположенности к гипертензии и сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) являются гены, отвечающие за сосудистый тонус. Значимо повышают риск развития ассоциированных ССС

наличие генов – ACE, AGT 521 (Thr174Met), F7, F13A1, FGB В-фибриногена, ITGA2 n2-интегрин, ITGB3 В3-интегрин, SERPINE1, MTHFR Ala222Val, MTHFR Glu429Ala, MTR, MTRR.

Ключевые слова: АГ, сердечно-сосудистые события, генетический анализ.

COMPARATIVE ANALYSIS OF GENETIC RISK FACTORS FOR HYPERTENSION AND CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH ISOLATED ARTERIAL HYPERTENSION AND PATIENTS WITH ASSOCIATED CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS

Natalia Rostislavovna Demina¹, Natalya Sergeevna Vesnina², Elena Mikhailovna Vishneva³

^{1,3} Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

^{2,3} LLC "Family Clinic", Yekaterinburg, Russia

¹natacha-de@mail.ru

Abstract

Introduction. Arterial hypertension is the main risk factor for the development of cardiovascular events, the leader in the structure of mortality among the population. The mechanisms of development of arterial hypertension and cardiovascular complications are based on certain variants of genes involved in the work of the cardiovascular system. Knowing the presence of these options in a patient, it is possible to avoid the development of cardiovascular complications by correcting lifestyle, prescribing preventive measures, will also allow choosing the optimal treatment regimen for an already developed disease. **The aim of the study** - to identify differences in genetic analysis parameters between patients with hypertension who had associated cardiovascular complications and patients suffering from isolated hypertension without associated diseases. **Materials and methods.** "Genetic health cards" of 104 patients with hypertension were used. Two groups were formed according to the presence of associated cardiovascular complications. **Results.** In the general sample RAAS genes are significantly more common. The genetic risk of cardiovascular complications is higher among patients with isolated hypertension. **Discussion.** The main precursor genes for hypertension are the genes of the RAAS components. **Conclusions.** The most common genetic predisposition factors for hypertension and cardiovascular diseases are genes responsible for vascular tone and the condition of the vascular wall. The presence of genes significantly increases the risk of developing associated CCCs - ACE, AGT, F7, F13A1, FGB B-fibrinogen, ITGA2 n2-integrin, ITGB3 B3-integrin, SERPINE1, MTHFR Ala222Val, MTHFR Glu429Ala, MTR, MTRR.

Keywords: hypertension, cardiovascular events, genetic analysis.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время АГ является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а также первой причиной смертности во всем мире. С возрастом наблюдается рост заболеваемости АГ и составляет около 50–65% больных среди лиц старше 65 лет. В РФ распространенность данной патологии среди взрослого населения составляет около 40%, из них

большой процент приходится на долю женщин – 58%, на долю мужчин, соответственно – 42%. Также 3,5% среди нынешних детей и подростков в РФ страдают АГ [1].

Гипертоническая болезнь (ГБ) является мультифакторным заболеванием, которое развивается в результате нарушения процессов адаптации человека к условиям среды при наличии генетических расстройств в механизмах регуляции системного АД [2]. Известно, что курение, чрезмерное употребление соли, алкоголя, избыточный вес, стрессы – все это в сочетании с определенными вариациями в генах способствует развитию данной патологии. Кроме того, развитие ССО на фоне ГБ также можно объяснить определенными вариантами в генах, отвечающих за работу свертывающей системы крови, наличие которых нарушает адекватную работу факторов коагуляции. Соответственно, актуальным направлением изучения ГБ являются ее молекулярно-генетические основы [3]. Так, в частности, если рассмотреть некоторые уже известные вариации генов ГБ, то становится понятен основной патогенез и соответствующая терапия, а также необходимость профилактики. В гене ангиотензиногена (AGT) известен полиморфизм rs699 A>G, приводящий к аминокислотной замене Met235Thr. Аллель G rs699, который кодирует трионин (Thr235), ассоциирован с более высоким уровнем ангиотензина, риском развития АГ и риском развития гестоза и ПЭ у женщин во время беременности [2]. В гене ACE (ангиотензинпревращающий фермент - АПФ) в 16-м интроне выявлен инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм, заключающийся во вставке (инсерции, I) или потере (делеции, D) Alu-повтора, размером в 289 пар нуклеотидов. Делеция Alu-повтора приводит к повышению экспрессии гена ACE и увеличению концентрации АПФ в крови, что повышает риск развития ССЗ (инфаркта миокарда, ГЛЖ, ИБС), атеросклероза, б. Альцгеймера [4].

F7проконвертин принимает участие во внешнем механизме свертывания крови. В случае АГ полиморфизма 353Gln (G10976A) возникает гипопроконвертинемия - замедляется образование тромбина, который катализирует образование фибрина и способствует остановке кровотечения, что объясняет развитие геморрагических осложнений [4,5]. Ген FGB кодирует бета-полипептидную цепь белка фибриногена. Замена G (гуанина) на A (аденин) в регуляторном участке ассоциирована с повышенной концентрацией в крови фибриногена, что может приводить к атеросклеротическим изменениям в сосудах головного мозга, тем самым вызывая развитие инсультов [3].

Ген ITGA2 кодирует белок интегрин альфа-2 – мембранный гликопротеин, известный как GPIa. На мембране тромбоцитов GPIa образует комплекс с GPIIb, представляющий собой один из рецепторов коллагена. Повышенная экспрессия рецепторов GPIa/IIb на поверхности клетки обнаружена у гомозигот по аллелю T. Наличие T-аллеля ассоциируется с увеличением скорости адгезии тромбоцитов, что может являться фактором риска тромбофилии [2].

Ген SERPINE1 эндотелиального ингибитора активатора плазминогена – 1 (ИАП-1) воздействует на фибринолиз и препятствует растворению тромбов, что повышает риск ССО и тромбоемболий. У гомозигот по аллелю 4G повышение

концентрации ИАП-1 в крови приводит к повышению риска тромбообразования, при беременности – к увеличению риска невынашивания и ПЭ, которая связана с тромбозом межворсинчатых или спиральных артерий плаценты [4].

Ген MTR кодирует фермент метионин синтазу, катализирующая метилирование гомоцистеина с образованием метионина. При вариации A2756G происходит снижение активности фермента, что приводит к нарушению превращения гомоцистеина и повышению его содержания в крови, возникает гипергомоцистеинемия. Она увеличивает вероятность атеросклероза и тромбоза, ведет к ряду осложнений беременности - преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, прерыванию беременности, ХГП и ПЭ [4,5]. Участок гена MTHFR может иметь замену основания цитозина (С) на тимин (Т) в положении 677, обозначается как С677Т. Изменение данного участка ведет к заболеваниям, имеющие широкий спектр клинических симптомов: ССЗ, колоректальная аденома, рак молочной железы и яичников, умственное и физическое отставание в развитии у детей и др. [3]. Вариант генотипа GG другого гена - MTRR (метионинсинтетазаредуктазы) у больных АГ с высоким риском ССО свидетельствуют об аспиринорезистентности, соответственно о неэффективности аспирина по первичной профилактике атеротромбозов [2].

Цель исследования - выявить различия показателей генетического анализа между пациентами с АГ, перенесшими ассоциированные ССС и пациентами с изолированной АГ без ассоциированных заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое проспективное неконтролируемое наблюдательное исследование случайной выборки на базе ООО «Семейная клиника» г. Екатеринбург. В качестве материала исследования использованы «Генетические карты здоровья» 104 пациентов с АГ, в которых представлены результаты молекулярно-генетического тестирования предрасположенности к гипертонии и ССЗ. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech.

По наличию ассоциированных ССС сформированы 2 исследуемые группы: группа 1 – пациенты с АГ, которые перенесли ассоциированные ССС – 32 человека (30,8%), средний возраст 43 ± 17 , мужчины/женщины – 21/11; группа 2 - пациенты, страдающие АГ без ассоциированных заболеваний – 72 человека (69,2%), средний возраст 44 ± 16 , мужчины/женщины – 30/42.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования изучена частота встречаемости генов ренин-ангиотензиновой системы (РААС) и факторов коагуляции (рис.1).



Рис.1. Частота выявляемости исследуемых генов во всей выборке

Исследуемые нами группы пациентов были сопоставимы между собой по возрасту и наследственности по основному заболеванию (АГ) (табл. 1).

Таблица 1

Данные пациентов, сравниваемые в ходе исследования

Показатель, ед. измерения	Группа 1, n=32	Группа 2, n=72	P
Пол, мужчины/женщины	21/11	30/42	0,024
Возраст, лет	43 ± 17	44 ± 16	0,676
Наследственность по основному заболеванию, отягощена/не отягощена	19/13	50/22	0,316
Дебют АГ, лет	0	2	0,021
F7 проконвертин (VII фактор свертывания крови)	5 (6,9%)	11 (34,4%)	<0,001
F13A1 фибриназа (XIII фактор свертывания крови)	7 (9,7%)	18 (56,2%)	<0,001
FGB B-фибриноген (I фактор свертывания крови)	8 (11,1%)	16 (50,0%)	<0,001
ITGA2 n2-интегрин (тромбоцитарный рецептор к коллагену)	6 (8,3%)	22 (68,8%)	<0,001
ITGB3 V3-интегрин (тромбоцитарный рецептор фибриногена)	5 (6,9%)	12 (37,5%)	<0,001
SERPINE1 (ингибитор активатора плазминогена 1)	12 (16,7%)	26 (81,2%)	<0,001
MTHFR (метиленetetрагидрофолатредуктаза) C>T Ala222Val	9 (12,5%)	21 (65,6%)	<0,001
MTHFR (метиленetetрагидрофолатредуктаза) A>C Glu429Ala	14 (43,8%)	9 (12,5%)	<0,001
MTR B12-зависимая метионинсинтетаза	7 (9,7%)	15 (46,9%)	<0,001
MTRR метионинсинтетазаредуктаза	16 (22,2%)	27 (84,4%)	<0,001
ACE ангиотензинпревращающий фермент	0 (0,0%)	3 (9,4%)	0,027
AGT ангиотензиноген 521 (Thr174Me)	31 (43,1%)	7 (21,9%)	0,038

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования в общей выборке наиболее часто встречались вариации генов РААС, чем факторов свертываемости крови. В более 50% случаев у исследуемых пациентов обнаруживались гены AGT 704 (Met235Th) – у 79 человек, AGTR2 рецептора 2-го типа для ангиотензина II – у 67 пациентов, CYP11B2 цитохрома 11b2 – 88 человек, GNB3 бета3 субъединицы G-белка – 54 человека, NOS3 синтазы окиси азота T>C – 63 человека. С частотой 48,1% (50 человек) и 41,3% (43 человека) встречались гены NOS3 синтазы оксида азота G/T (Glu298Asp) и MTRR метионинсинтетазаредуктазы, соответственно.

При сопоставлении исследуемых групп выявлено, что встречаемость генов предрасположенности к сердечно-сосудистым событиям в группе 2 значимо выше, чем в группе 1, с учетом того, что во второй группе количество пациентов в 2 раза больше, чем в первой.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частыми факторами генетической предрасположенности к гипертонии и ССЗ являются: AGT 704 (Met235Th), AGTR2 рецептор 2-го типа для ангиотензина II, CYP11B2 цитохром 11b2 –альдостеронсинтаза, GNB3 бета3 субъединица G-белка, NOS3 синтаза окиси азота T>C, NOS3 синтаза окиси азота 894 G/T, MTRR метионинсинтетазаредуктаза.

2. Наличие генов ACE, AGT 521 (Thr174Met), F7 проконвертина, F13A1, FGB В-фибриногена, ITGA2 n2-интегрин, ITGB3 В3-интегрин, SERPINE1, MTHFR Ala222Val, MTHFR Glu429Ala, MTR B12-зависимой метионинсинтазы, MTRR, а также при наличии отягощенной наследственности по ГБ – все это значимо повышает риск развития ассоциированных ССЗ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Климов А. В., Денисов Е. Н., Иванова О. В. Артериальная гипертензия и ее распространенность среди населения // Молодой ученый. – 2018. – №. 50. – С. 86-90.
2. Кох Н. В., Слепухина А. А. Артериальная гипертония: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2015. – №. 2. – С. 4–8.
3. Пахомя Н.С., Урясьев О.М. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии // Земский врач. – 2014. – №. 3–4. – с. 24.
4. Буштырева И.О. Генетические полиморфизмы факторов коагуляции как предикторы перинатальных осложнений при беременности // Вестник Нац. медико-хирургического Центра им. НИ Пирогова. – 2017. – №. 4. – С. 56-60.
5. Буштырева И. О., Кузнецова Н. Б. Роль генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушением фолатного цикла и риском развития тромбофилии, в генезе ретрохориальной гематомы в I триместре беременности // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7. – №. 3. – С. 84–89.

Сведения об авторах

Н.Р. Демина – студент

Н.С. Веснина –врач

Е.М. Вишнева– доктор медицинских наук, доцент

Information about the authors

N.R. Demina– student

N.S. Vesnina - doctor

E.M. Vishneva – Doctor of Medicine Science, Docent

УДК: 616-071

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДИК ФИЗИКАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ, ПРЕДЛАГАЕМЫХ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ШКОЛОЙ ПРОПЕДЕВТИКИ И ИНОСТРАННЫМИ МЕДИЦИНСКИМИ УНИВЕРСИТЕТАМИ

Елена Андреевна Дериглазова¹, Алла Геннадьевна Закроева²

^{1,2}ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Екатеринбург, Россия

¹lena_deriglazova@mail.ru

Аннотация

Введение. Несмотря на достижения в области высокотехнологичной медицины, ведущая роль в диагностическом процессе сегодня, по-прежнему, принадлежит опросу и физикальным методам. Результаты общего осмотра, пальпации, перкуссии и аускультации являются базисом, позволяющим врачуосуществить планирование диагностической и лечебной тактики. **Цель исследования** - оценить субъективную полезность и клиническую значимость обучающих материалов по физикальной диагностике патологии сердечно-сосудистой системы для студентов медицинских вузов. **Материалы и методы.** Нами было проведено сравнение методик физикального обследования сердечно-сосудистой системы классической российской школы пропедевтики и материалов, представленными зарубежными медицинскими университетами, в качестве обучающих видео. Сравнению подверглись 8 иностранных видео и 2 учебных фильма УГМУ. Анализу подверглась оценка субъективной полезности для студентов и клиническая значимость предлагаемых в них методик. Студентами 3 курса УГМУ были оценены видеоматериалы по следующим критериям: техническое качество, логичность последовательности, понятность, субъективно оцененная полезность для овладения навыком, полнота охвата темы. **Результаты.** Был выявлен высокий процент совпадений в подходе и содержании обследований, предлагаемых в видео из разных источников. При этом, по мнению студентов, учебные фильмы УГМУ отставали от иностранных лишь по показателям технического качества. Анализ отдельных тестов показал, что они не всегда обладают нужной диагностической точностью. **Обсуждение.** Несмотря на то, что в обеих методиках были найдены тесты не являющиеся достаточно достоверными, эти учебные фильмы могут быть использованы в качестве источников информации для обучения, с учетом индивидуальной оценки результатов каждого симптома. **Выводы.** Предлагаемые обучающие видео из разных источников получили