

На правах рукописи

ШАВШИН ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ВЫБОРКЕ ЖИТЕЛЕЙ КАЛИНИНГРАДА

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель -

доктор медицинских наук, профессор Михаил Алексеевич Карпенко

Официальные оппоненты -

Тыренко Вадим Витальевич - доктор медицинских наук, профессор ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, кафедра факультетской терапии, начальник

Нифонтов Евгений Михайлович - доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. Академика И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра факультетской терапии, профессор

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России

Защита состоится «___»_____2017 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.054.04 при ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, адрес сайта www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «___»_____2017 года

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.054.04,

доктор медицинских наук, профессор

А.О. Недошивин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Несмотря на достижения современной кардиологии, в Российской Федерации сохраняется высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Одной из причин этого является фатальная комбинация факторов риска (ФР) кардиологической патологии у жителей нашей страны. Среди ФР в последние годы большое внимание уделяется метаболическому синдрому (МС) (Козиолова Н.В., Конради А.О., 2007; Grundy S.M. et al., 2005; Assmann G. et al., 2007; Alberti K.G. et al., 2010).

На сегодняшний день существуют различные определения метаболического синдрома. Все они включают основные ФР сердечно-сосудистых осложнений (ССО) - абдоминальное ожирение (АО), артериальную гипертензию (АГ), гипергликемию, дислипидемию. Критерии диагностики МС не всегда были едины, что порождало различные споры и дебаты вокруг понятия МС. Это обусловлено, в том числе, региональными особенностями значений отдельных ФР, входящих в понятие МС (Bloomgarden Z.T., 2003).

Распространенность МС растет среди населения не только в силу естественных причин, но и вследствие несовершенства его диагностики. Так, например, ужесточение критериев АГ с $> 140/90$ мм рт.ст. (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 1999 год) до $> 130/85$ мм рт.ст. по National Cholesterol Education Program (NCEP) в 2005 году привело к тому, что количество пациентов с АГ возросло на 24%, а то, что повышенным уровнем глюкозы стал показатель $> 5,6$ ммоль/л вместо $> 6,1$ ммоль/л, привело к увеличению числа лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе на 109%, и все эти лица автоматически включены в когорту больных МС (Tikhonoff V. et al., 2005). В целом стандартизованная по возрасту распространенность АГ в РФ составила 39,5% в 2006 году и 44,4% в 2008г (Шальнова С.А. с соавт., 2006; Шальнова С.А., Деев А.Д., 2008).

Изучение эпидемиологии МС в настоящее время имеет целый ряд проблем. С одной стороны, накоплено достаточно много данных по распространенности, как синдрома, так и отдельных его составляющих в России и различных странах (Симонова Г.И. с соавт., 2006; Шляхто Е.В., Конради А.О., 2007; Grundy S.M. et al., 2005; Alberti K.G. et al., 2010). С другой стороны, сопоставление полученных данных практически

невозможно в связи с отсутствием единой стандартизации критериев МС в проводимых исследованиях.

В большинстве географически-территориальных популяциях наибольшую распространенность среди компонентов МС имеет ожирение и АГ (Никитин Ю.П. с соавт., 2001; Огарков М.Ю. с соавт., 2004; Симонова Г.И. с соавт., 2006; Шляхто Е.В., Конради А.О., 2007; Шальнова С.А., Деев А.Д., 2008). Нарушения липидного обмена встречаются в некоторых популяциях не менее часто, в то время, как гипергликемия обнаруживается реже других компонентов (Козиолова Н.В., Конради А.О., 2007). Несомненный интерес представляет оценка частоты и характера МС у жителей города Калининграда, так как мигранты 1940-1950х и последующих лет сформировали специфическую популяцию, проживающую на данной территории.

МС в последние годы стал предметом изучения молекулярной генетики. Описано большое количество генетических полиморфизмов, ассоциированных с отдельными компонентами синдрома – АГ, ожирением, липидными нарушениями, инсулинорезистентностью (Groop L., 2000; Kurtz T.W., Pravenec M., 2004; Jin T., Liu L., 2008). При этом до сих пор остается не ясным, имеет ли МС общие молекулярно-генетические детерминанты, или его отдельные компоненты наследуются независимо. Кроме того, роль отдельных генов и их взаимодействия в различных популяциях может существенно различаться, что может объяснять популяционные различия в распространенности и прогностическом значении самого синдрома.

В то же время накоплены данные (Cauchi S. et al., 2006; Dancott C. et al., 2006; Groves C. et al., 2006; Saxena R. et al., 2006; Zhang C. et al., 2006; Gerken T. et al., 2007; Scott L. et al., 2007; Xu K. et al., 2011) о связи компонентов МС и самого МС в ряде популяций с определенными генами: ген, ассоциированный с ожирением и увеличением массы жировой ткани (*FTO*) (АА, АТ, ТТ генотипы гена *FTO* rs9939609 полиморфизм), ген трансмембранного переносчика цинка 8 типа (*SLC30A8*) (СС, СТ, ТТ генотипы гена *SLC30A8* rs13266634 полиморфизм), ген, кодирующий фактор транскрипции 7 (*TCF7L2*) (GG, GT, ТТ генотипы гена *TCF7L2* rs12255372 полиморфизм). Взаимосвязь полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с избыточной массой тела и ожирением показана во многих исследованиях (Groop L., 2000; Scott L. et al., 2006; Frayling T.M. et al., 2007; Chang Y.C. et al., 2008). Установлено, что изменения в факторе транскрипции гена *TCF7L2* (полиморфизм rs12255372) увеличивают риск сахарного диабета (СД) 2 типа

(Florez J.C. et al., 2006; Helgason A. et al., 2007; Jin T., Liu L., 2008). Известно, что ген *SLC30A8* кодирует трансмембранный белок-транспортер ионов цинка 8 типа (Sladek R. et al., 2007). В ряде исследований выявлена зависимость между полиморфным вариантом данного гена и развитием сахарного диабета 2 типа и инсулинрезистентностью (Xu K. et al., 2011). Данные литературы о связи полиморфизмов изучаемых генов с факторами риска ССЗ и МС противоречивы (Horikoshi M. et al., 2007; Ng M.C. et al., 2008). В связи с тем, что в популяции жителей города Калининграда данных исследований не проводилось, изучение встречаемости определенных полиморфных вариантов генов *FTO*, *TCF7L2*, *SLC30A8* и их связи с ФР ССЗ и МС является актуальной задачей.

Степень разработанности темы исследования

С учетом недостаточности и противоречивости существующих на сегодняшний день данных, актуальна комплексная оценка распространенности факторов риска ССО, МС и компонентов МС у жителей Ленинградского района города Калининграда, который отражает характер населения всего эксклава России с исторически сложившейся 100% популяцией из мигрантов.

Согласно данным поисковой системы Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), с 2007 по 2016 год опубликовано 540 полнотекстовых статей и резюме, посвященных rs9939609 полиморфизму гена *FTO*, 172 - rs13266634 полиморфизму гена *SLC30A8*, 534 - rs12255372 полиморфизму гена *TCF7L2*. В отечественной литературе встречаются лишь единичные исследования. Согласно ресурсам научной электронной библиотеки elibrary.ru, за период с 2008 по 2016 год опубликовано всего 69 работ, посвященных данным генам. Ассоциация различных метаболических показателей с АТ генотипом гена *FTO* (полиморфизм rs9939609), СТ генотипом гена *SLC30A8* (полиморфизм rs13266634), GT генотипом гена *TCF7L2* (полиморфизм rs12255372) оценивалась только в 20 русскоязычных работах. Данные, полученные исследователями, противоречивы. Исследований, посвященных однонуклеотидному полиморфизму АТ гена *FTO*, СТ гена *SLC30A8*, GT гена *TCF7L2* и их ассоциации с различными метаболическими показателями, в Калининграде не проводилось.

Таким образом, определение встречаемости МС и различных его компонентов, изучение особенностей индивидуальных генетических и метаболических профилей жителей города Калининграда для раннего выявления и профилактики ССЗ является актуальной проблемой современной кардиологии с учетом отсутствия единого мнения о влиянии исследуемых генов на развитие компонентов МС и малочисленность отечественных данных.

Цель исследования

Определить распространенность сердечно-сосудистых факторов риска и значение молекулярно-генетических детерминант в развитии метаболического синдрома и его компонентов у жителей города Калининграда.

Задачи исследования

1. Определить распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и оценить встречаемость метаболического синдрома и его отдельных компонентов в выборке жителей города Калининграда.
2. Изучить распределение АТ, АА, ТТ генотипов гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани (полиморфизм rs9939609), СС, СТ, ТТ генотипов гена трансмембранного переносчика цинка 8 типа (полиморфизм rs13266634), GG, GT, ТТ генотипов гена, кодирующего фактор транскрипции 7 (полиморфизм rs12255372) в выборке жителей города Калининграда.
3. Сопоставить распространенность АТ, АА, ТТ генотипов гена ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани (rs9939609), СС, СТ, ТТ генотипов гена трансмембранного переносчика цинка 8 типа (rs13266634), GG, GT, ТТ генотипов гена, кодирующего фактор транскрипции 7 (rs12255372) у больных метаболическим синдромом и без метаболического синдрома в выборке жителей города Калининграда.
4. Сопоставить антропометрические показатели, уровни артериального давления, глюкозы крови и показатели липидного спектра крови у носителей АТ, АА, ТТ генотипов гена ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани (rs9939609), СС, СТ, ТТ генотипов гена трансмембранного переносчика цинка 8 типа

(rs13266634), GG, GT, TT генотипов гена, кодирующего фактор транскрипции 7 (rs12255372) у жителей города Калининграда.

5. На основании комплексного анализа выявить молекулярно-генетические детерминанты метаболического синдрома и его компонентов в выборке жителей города Калининграда.

Научная новизна исследования

Установлена распространенность основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в выборке жителей города Калининграда: наиболее распространенными были гиперхолестеринемия, курение, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия.

Установлена распространенность отдельных генотипов исследуемых генов с учетом половой, возрастной принадлежности и наличия метаболического синдрома и его компонентов.

Впервые проведена оценка метаболического статуса среди жителей города Калининграда. Установлена ассоциация определенных компонентов метаболического синдрома с AA генотипом гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани (полиморфизм rs9939609), с СТ генотипом гена трансмембранного переносчика цинка типа 8 (полиморфизм rs13266634).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Знание распространенности отдельных компонентов метаболического синдрома и изучаемых генотипов и аллелей генов позволит оценить уже имеющиеся нарушения метаболизма и проводить профилактику потенциально возможных, предложить специализированные профилактические программы первичной и вторичной профилактики развития и хронизации сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Калининграде.

Установлено, что носительство AA генотипа гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани (полиморфизм rs9939609), СТ генотипа гена трансмембранного переносчика цинка 8 типа (полиморфизм rs13266634) ассоциировано

со степенью выраженности абдоминального ожирения, гипергликемии, индекса массы тела и дислипидемии.

Методология и методы исследования

Использованная в работе методология базируется на практических основах отечественной и зарубежной кардиологии, статистики и генетики, включает основные принципы обследования пациентов и лабораторные показатели для выявления факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, компонентов и генетических детерминат метаболического синдрома.

Методология исследования включала в себя анализ литературы по теме, построение научной гипотезы, постановку цели и задач работы, разработку дизайна и протокола исследования, сбор, обработку и обобщение материала, формулировку выводов, практических рекомендаций. В работе использовались основные клинические методы исследования с оценкой антропометрических показателей, уровня артериального давления, лабораторных показателей липидного спектра, глюкозы, генетических исследований крови.

Объект исследования: жители Ленинградского района города Калининграда. Предмет исследования: показатели ассоциации отдельных компонентов метаболического синдрома с исследуемыми генетическими детерминантами. В ходе выполнения диссертационной работы были использованы принципы доказательной медицины с применением современных клинко-диагностических методов исследования и обработки данных.

Положения, выносимые на защиту

1. В изученной популяции жителей города Калининграда распространенность метаболического синдрома (по критериям Joint Interim Statement) составила 50,3%, наиболее распространенными его компонентами являлись абдоминальное ожирение и артериальная гипертензия, наименее распространенным компонентом – гипергликемия. Гиперхолестеринемия является самым распространенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний среди жителей города Калининграда.

2. Распределение АА, АТ, ТТ генотипов гена ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани (полиморфизм rs9939609), GG, GT, ТТ генотипов гена кодирующего фактор транскрипции 7 (полиморфизм rs12255372), CC, CT, ТТ генотипов гена трансмембранного переносчика цинка типа 8 (полиморфизм rs13266634) в выборке жителей города Калининграда сопоставимо с распределением этих генотипов в европейской популяции.

3. Носительство АА генотипа гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани (полиморфизм rs9939609), связано с метаболическим синдромом, высоким уровнем глюкозы крови и более высоким показателем индекса массы тела. Носительство СТ генотипа гена трансмембранного переносчика цинка типа 8 (полиморфизм rs13266634) ассоциировано с абдоминальным ожирением, а С аллеля данного гена - с повышенной вероятностью иметь абдоминальное ожирение.

Личный вклад автора

Разработка дизайна исследования, анализ источников литературы по изучаемой теме, формирование групп исследования, сбор анамнеза, заполнение анкет, клинический осмотр, экспериментальная часть работы, доставка биологического материала в лабораторию, статистическая обработка полученных данных и написание диссертации.

Реализация и внедрение полученных результатов

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (ФГБУ СЗФМИЦ Минздрава России), лечебный процесс ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Минздрава России (г. Калининград).

Степень достоверности результатов

Работа выполнена на 312 респондентах. Для анализа полученных результатов использовались адекватные статистические методы.

Апробация и публикация материалов исследования

Основные положения диссертации представлялись в виде тезисов на Всероссийской научно-практической конференции «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов (Санкт-Петербург, 2010г.), «От фундаментальных исследований к инновационным медицинским технологиям» (Санкт-Петербург, 2010г.), «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика» (Санкт-Петербург, 2011г.), в виде постерного доклада на 21м Европейском конгрессе по Артериальной гипертензии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (Милан, 2011г.). По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией для публикации результатов диссертационных работ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, шести глав собственных исследований, обсуждения, выводов. Работа содержит 50 таблиц и 28 рисунков. Указатель литературы включает 136 источников, из них 25 - отечественных и 111 – иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Предварительно в поликлинике № 2 Ленинградского района города Калининграда были сформированы списки прикрепленного населения, проживающего на территории данного района города Калининграда, из которых были отобраны респонденты в возрасте 25–74 лет. Из них согласились принять участие в исследовании 151 мужчина и 161 женщина. Все респонденты приглашались или по телефону, или письмом. По теме диссертации обследовано 312 человек, которые были разделены на 5 возрастных групп: 1 – 25-34 года, 2 – 35-44 года, 3 – 45-54 года, 4 – 55-64 года, 5 – 65-74 года (согласно рекомендациям ФГБУ СЗФМИЦ Минздрава России).

У всех больных проводилось анкетирование, которое включало: разделы по общей информации о пациенте (фамилия, имя, отчество, пол, возраст, адрес проживания, номер телефона), социально-демографические характеристики (семейное положение, наличие детей, уровень образования, наличие пенсии, профессия, национальность родителей, оценивалось благосостояние и доход семьи), характеристики образа жизни (курение, употребление алкоголя, характер питания, физическая активность, наличие домашних животных, у женщин оценивалось также наличие регулярного менструального цикла, беременностей и родов), характеристики здоровья (оценивалась наследственность по АГ, ожирению, сахарному диабету, наличие заболеваний со стороны сердечно-сосудистой и других систем, сердечно-сосудистых катастроф, наличие повышенного АД, уровня сахара и холестерина, прием гипотензивных, сахароснижающих, гиполипидемических медикаментов, наличие болей в грудной клетке).

Также проведено измерение антропометрических показателей: рост (с помощью медицинского металлического ростомера МСК-234, ООО «Медстальконструкция», Россия), масса тела (с помощью напольных механических весов Momert, Венгрия), окружность талии, бедер и шеи (с помощью сантиметровой ленты).

Измерение АД проводилось с помощью сфигмоманометра фирмы Little Doctor в положении сидя трехкратно с интервалом в 2-3 минуты до ближайшей четной цифры с интервалом в 2 мм.рт.ст. на правой руке.

Всем пациентам произведен забор крови натощак на генетические исследования, глюкозу и липидный спектр. Выделение сыворотки крови после забора крови проводилось на центрифуге фирмы Elmi, после чего сыворотка замораживалась в пробирках при температуре -18°C в холодильнике «ВЕКО» и отправлялась в ФГБУ СЗФМИЦ Минздрава России самолетом в термосумках с сухим льдом. Уровень глюкозы, триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП, общего холестерина (ОХС) в сыворотке крови определяли с помощью реактивов фирмы «Roche» (Швейцария) на биохимическом анализаторе (производство Hitachi 902 Medical Systems, США). Кровь для генетического анализа забиралась в пластиковые пробирки, центрифугировалась при 3000 оборотов/мин для получения периферических лейкоцитов. Выделение ДНК проводилось с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (РВ-ПЦР). ПЦР проводились на приборе ABI 7500 (Applied Biosystems, США). Выделялись АА,

АТ и ТТ генотипы гена *FTO* (полиморфизм rs9939609), GG, GT и TT генотипы гена *TCF7L2* (полиморфизм rs12255372), CC, CT и TT генотипы гена *SLC30A8* (полиморфизм rs13266634).

Для статистической обработки результатов, полученных при обследовании пациентов, была создана электронная база данных с использованием пакета программы «IBM SPSS Statistics» версии 20. Для оценки различий между группами по непрерывным показателям применялся однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с использованием критерия Шеффе для Post-hoc сравнений между подгруппами. При анализе качественных показателей использовался критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Для оценки корреляций между количественными показателями использовался коэффициент корреляции Пирсона, для непараметрических показателей – корреляция Спирмена. Для словесного описания величин коэффициента корреляции применялась таблица классификации корреляционных связей по степени силы (шкала Чеддока). Различия при одиночных сравнениях считались значимыми при $p < 0,05$. В случае множественных сравнений учитывался принцип Бонферрони и порог значимости снижался до 0,01. Характеристики подгрупп по непрерывным показателям приведены в виде «среднее \pm стандартное отклонение»; по качественным показателям приведены численности и доли в %.

Распространенность компонентов МС и их сочетаний в городе Калининграде оценивалась по критериям JIS 2009 года: АО – окружность талии (ОТ) у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см, АД систолическое (АДс) ≥ 130 и/или АД диастолическое (АДд) ≥ 85 мм.рт.ст. (или проводимая гипотензивная терапия), триглицериды $>1,7$ ммоль/л (или проводимое гиполипидемическое лечение), холестерин ЛПВП $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,3$ ммоль/л у женщин (или проводимое гиполипидемическое лечение), глюкоза сыворотки натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (или проводимое сахароснижающее лечение). Сочетанием как минимум трех компонентов по JIS определялось наличие МС. Значение АДс ≥ 140 мм.рт.ст. и/или АДд ≥ 90 мм.рт.ст. по рекомендациям Российского общества кардиологов (РКО) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) использовалось для диагностики АГ. Критериями ФР ССО, которые оценивались в работе, также были гиперхолестеринемия (при ОХС более 5,0 ммоль/л), курение, индекс массы тела (ИМТ), рассчитанный по формуле $\text{ИМТ} = \text{масса(кг)} / \text{рост(м)}^2$. Критерием ожирения по ВОЗ является ИМТ более 30 кг/м². Нарушения углеводного обмена оценены также по

критериям, предложенные комитетом экспертов ВОЗ (от 1999г), включающие такие понятия как нормогликемия (уровень глюкозы натощак составляет до 5,5 ммоль/л), гипергликемия (уровень глюкозы натощак - 5,6-7,0 ммоль/л), сахарный диабет (гипергликемия более 7,0 ммоль/л, а также учитывался прием сахароснижающих препаратов).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в выборке жителей города Калининграда

В выборке жителей города Калининграда выявлено 163 (52,2%) курящих (в том числе куривших, но бросивших) и 149 (47,8%) никогда не куривших. Курящих мужчин было больше, чем некурящих (75,0% и 25,0%, соответственно; $p < 0,001$), в то время как у женщин наблюдалась обратное соотношение (31,0% курящих и 69,0% некурящих, $p < 0,001$).

АГ по рекомендациям РКО и ЕОК (без учета приема гипотензивных медикаментов) в выборке жителей Калининграда выявлена у 74 (49,0%) мужчин и 72 (44,7%) женщин, в общей выборке жителей города Калининграда – 146 (46,8%), а из них гипотензивную медикаментозную терапию получали только 66 (45,2%) респондентов: 25 (33,8%) мужчин с АГ и 41 (56,9%) женщина с АГ.

Немаловажным моментом является оценка целевого уровня АД на фоне лечения гипотензивными препаратами. В общей выборке жителей города Калининграда только 15 (22,7%) респондентов, получавших гипотензивную терапию, имели целевые показатели АД.

Распространенность АО по рекомендациям РКО (2010г), ВОЗ, критериям МС по American Heart Association (AHA)/National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) (2006), NCEP, ЕОК (у мужчин $OT > 102$ см и у женщин > 88 см) составила 147 (47,1%) в выборке жителей (58 (38,4%) мужчин и 89 (55,3%) женщин), а по критериям JIS (2009) и International Diabetes Federation (IDF) – уже 71,8% (у 224 респондентов) - у 101 (66,9%) мужчины и у 123 (76,4%) женщин за счет более жестких критериев АО ($OT \geq 94$ см у мужчин и $OT \geq 80$ см у женщин). Увеличение распространенности АО происходит с увеличением возраста респондентов, однако максимальная распространенность АО по

АНА/NHLBI (2006г), NCEP приходится на возрастную подгруппу 55-64 года (18(58%) мужчин и 30 (81,1%) женщин), в последующем снижаясь, а по JIS (2009), IDF – уже более 50,0 % респондентов в возрасте 35-44 лет имеют АО (18 (56,3%) мужчин и 23 (74,2%) женщин), увеличивающееся в старших возрастных подгруппах (до 24 (77,4%)-23 (79,3%) мужчин и 29 (87,9%)-35 (94,6%) женщин).

По критериям JIS (2009г.) распространенность комбинации АГ с АО значимо не отличалась среди мужчин и женщин (83 (55,0%) и 97 (60,2%), соответственно; $p=0,35$), в то время как распространенность АГ без сочетания с АО значимо выше у мужчин, чем у женщин (17,2% и 5,0%, соответственно; $p=0,001$). При использовании критериев РКО, ВОЗ, АНА/NHLBI (2006г), NCEP, ESC у женщин выявлена более частая распространенность АГ с АО, чем у мужчин (36,6% и 23,2%, соответственно; $p=0,01$), при этом также значимо чаще встречалась распространенность АГ без ее сочетания с АО у мужчин, чем у женщин (25,8% и 8,1%, соответственно; $p<0,0001$). Следует отметить, что сочетание АГ и АО по всем критериям МС встречается чаще, чем АГ без АО ($p<0,0001$), в том числе у мужчин и женщин.

Оценивая ИМТ среди выборки жителей города Калининграда наиболее распространенными оказываются избыточная и нормальная масса тела (таблица 1), при этом у мужчин избыточная масса тела встречается чаще, чем у женщин ($p<0,001$). Также у женщин встречается чаще нормальная масса тела, а у почти половины мужчин - избыточная масса тела.

Таблица 1 – Распределение мужчин и женщин по индексу массы тела

ИМТ	Все	Мужчины	Женщины	p
Дефицит массы тела (ИМТ=16-18,5 кг/м ²)	6 1,9%	0	6 3,7%	0,02
Норма (ИМТ=18,5-25 кг/м ²)	107 34,3%	45 29,8%	62 38,5%	0,10
Избыточная масса тела (ИМТ=25-30 кг/м ²)	117 37,5%	73 48,3%	44 27,3%	<0,001
Ожирение 1, 2, 3 степени (ИМТ>30 кг/м ²)	82 26,3%	33 21,9%	49 30,5%	>0,05

Самым частым нарушением липидного обмена, а также самым распространенным фактором риска ССЗ, является гиперхолестеринемия - у 212 (68,0%) респондентов. Низкий уровень ХС ЛПВП и гипертриглицеридемия выявлены у 115 (36,9%) и 112 (35,9%) респондентов, соответственно (таблица 2). У мужчин распространенность гипертриглицеридемии по критериям РКО, ВОЗ, АНА/NHLBI (2006г), NCEP, ESC была выше, чем у женщин (45,0% и 27,3%, соответственно; $p=0,001$).

Таблица 2 - Распространенность дислипидемии среди жителей Калининграда в различных возрастных группах

Показатель	Возрастные группы					ДР
	1 25–34 лет	2 35–44 лет	3 45–54 лет	4 55–64 лет	5 65–74 лет	
ОХС > 5,0 ммоль/л	26 43,3%	43 68,2%	46 74,2%	56 82,3%	41 69,5%	$p=0,0001$ $p_{1,3}=0,007$ $p_{1,4}<0,0001$ $p_{1,5}=0,04$
ТГ \geq 1,7ммоль/л	16 26,6%	25 39,7%	26 41,9%	22 32,4%	23 39,0%	$p=0,38$
ХСЛПВП <1,0ммоль/л у мужчин <1,3 ммоль/л у женщин	21 35,0%	28 44,4%	22 35,4%	22 32,4%	22 37,3%	$p=0,69$

ДР – достоверность различий

В общей выборке жителей города Калининграда распространенность нормогликемии у 239 (76,6%) преобладает над распространенностью гипергликемии у 55 (17,6%) и сахарного диабета (СД) 2 типа у 18 (5,8%). Распространенность СД 2 типа, гипергликемии и нормогликемии у мужчин и женщин не отличалась ($p>0,05$). Впервые выявлен СД 2 типа только у 7 мужчин (2,2%).

Распространенность гипергликемии в общей выборке жителей города Калининграда в различных возрастных группах не отличалась, при этом распространенность нормогликемии выше в возрастной группе 25-34 года (54 (90,0%)) по сравнению с распространенностью нормогликемии у людей 65-74летнего возраста

(36 (61,0%)) ($p=0,007$), а распространенность СД 2 типа в возрастной группе 65-74 года выше, чем в 25-44 года ($p<0,05$).

В исследованной выборке жителей города Калининграда установлено, что чем выше показатель ИМТ ($r=0,53$) и ОТ ($r=0,55$), тем выше цифры АДс на уровне средней корреляции ($p<0,0001$). Чем выше АД, ИМТ и ОТ, тем выше уровни ОХС ($r=0,28$, $r=0,24$ и $r=0,21$, соответственно; $p<0,0001$) и ТГ ($r=0,29$, $r=0,32$ и $r=0,38$, соответственно; $p<0,0001$) на уровне слабой корреляции. Чем выше ОТ, вес и уровень ТГ, тем ниже уровень ХС ЛПВП ($r=-0,33$, $r=-0,32$ и $r=-0,44$, соответственно; $p<0,0001$) также на уровне слабой корреляции (на основании данных корреляционного анализа по Пирсону).

Распространенность метаболического синдрома и его компонентов в выборке жителей города Калининграда

Распространенность компонентов МС по критериям JIS у мужчин и женщин города Калининграда представлена в таблице 3. Из всех компонентов лишь встречаемость гипертриглицеридемии выше у мужчин, чем у женщин (51,0% и 34,8%, соответственно; $p=0,004$).

Таблица 3 - Распространенность компонентов метаболического синдрома у мужчин и женщин города Калининграда

Показатель	все	мужчины	женщины	p
АДс \geq 130 и/или АДд \geq 85 мм.рт.ст. или антигипертензивная терапия	214 (68,6%)	109 (72,2%)	105 (65,2%)	0,19
ОТ \geq 94 см для мужчин и \geq 80 см для женщин (АО)	224 (71,8%)	101 (66,9%)	123 (76,4%)	0,06
Глюкоза \geq 5,6 ммоль/л или сахароснижающая терапия	73 (23,4%)	31 (20,5%)	42 (26,1%)	0,25
ТГ \geq 1,7 ммоль/л или гиполипидемическая терапия	133 (42,6%)	77 (51,0%)	56 (34,8%)	0,004
ЛПВП $<$ 1,0 для мужчин и $<$ 1,3 для женщин или проводимая терапия	135 (43,3%)	69 (45,7%)	66 (41,0%)	0,40

На основании результатов однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с использованием критерия Шеффе для Post-hoc установлено, что в общей выборке жителей города Калининграда с увеличением возраста увеличивалась распространенность всех компонентов МС. В возрастной группе 25-34 лет

распространенность АО была меньше (36,7%) по сравнению с распространенностью АО у людей старше 35 лет ($p < 0,05$), распространенность гипергликемии - меньше по сравнению с встречаемостью гипергликемии в возрасте 65-74 года (10,0% и 39,0%, соответственно; $p = 0,007$), а распространенность АГ (41,7%) – меньше по сравнению с распространенностью АГ в возрасте старше 45 лет ($p < 0,05$), что согласуется с результатами других исследований (Оганов Р.Г. с соавт., 1998; Козиолова Н.В., Конради А.О., 2007; Шальнова С.А., Деев А.Д., 2008).

Согласно JIS наиболее распространенной комбинацией компонентов МС оказалась триада: АО, гипертриглицеридемия (или проводимая гиполипидемическая терапия) и АГ (или проводимая гипотензивная терапия). Доля респондентов с данной комбинацией составила 33,0% (103 человека). А сочетание всех трех биохимических компонентов МС таких как гипергликемия (или проводимая сахароснижающая терапия), гипертриглицеридемия (или проводимая гиполипидемическая терапия) и низкий уровень ХСЛПВП (или проводимая гиполипидемическая терапия) было выявлено у наименьшего числа респондентов – 29, что составляет 9,3 %. Оценивая распространенность МС у мужчин и женщин, значимых отличий по всем трехкомпонентным сочетаниям не было выявлено.

В городе Калининграде встречаемость хотя бы одного любого компонента МС составляет 88,8% от всей выборки (у 277 респондентов). Сочетание двух любых компонентов МС выявлено у 79 (25,3%) респондентов, а всех пяти компонентов МС выявлено только у 25 (8,0 %) респондентов. У 35 (11,2%) не было выявлено ни одного компонента МС, а у 41 (13,2%) - был выявлен только один компонент МС. Сочетание 3х и 4х компонентов МС обнаружено у 75 (24,0%) и 57 (18,3%) респондентов соответственно. Таким образом, учитывая респондентов с сочетанием трех, четырех и пяти компонентов МС по критериям JIS, распространенность МС в выборке жителей города Калининграда составляет 50,3% (у 157 респондентов: 81 мужчина (53,6%) и 76 женщин (47,2%)).

Установлено, что увеличивается распространенность МС с возрастом, достигая максимальных значений в старшей возрастной группе, но значимо она не отличается между всеми возрастными группами (рисунок 1). У мужчин распространенность МС в самой младшей и старшей возрастной группе была выше, чем у женщин ($p = 0,003$ и $p = 0,02$, соответственно). При этом среди мужчин распространенность МС между

возрастными группами не отличалась, в то время среди женщин в самой молодой возрастной группе (25-34 года) распространенность МС была меньше, чем у женщин в 45-54 и 55-64 года ($p=0,03$ и $p=0,02$, соответственно).

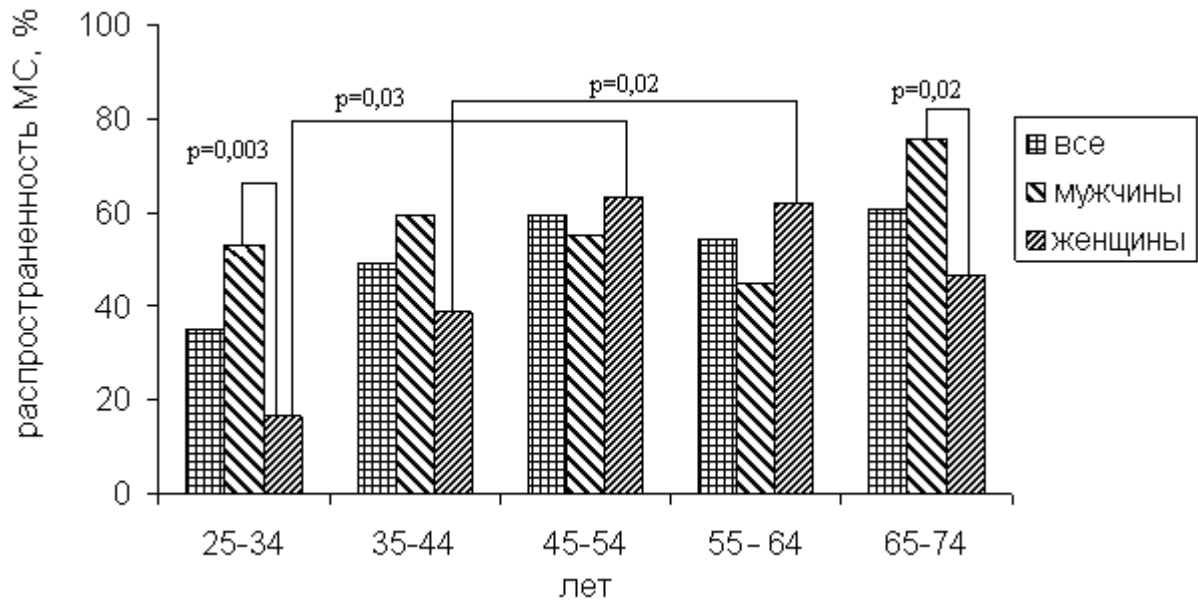


Рисунок 1 - Распространенность метаболического синдрома в различных возрастных группах в выборке жителей Калининграда

Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани, гена трансмембранного переносчика цинка 8 типа, гена, кодирующего фактор транскрипции 7 в выборке жителей города Калининграда

Оценка распределения АА, АТ, ТТ генотипов гена *FTO* (полиморфизм rs9939609) проведена у 256 респондентов (82%), GG, GT, ТТ генотипов гена *TCF7L2* (полиморфизм rs12255372) – у 269 (86,2%) респондентов, СС, СТ, ТТ генотипов гена *SLC30A8* (полиморфизм rs13266634) – у 263 (84,3%) респондентов (таблица 4). У мужчин и женщин распределение генотипов исследуемых генов не отличалось ($p>0,05$).

Таблица 4 - Распределение генотипов гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани, гена трансмембранного переносчика цинка 8 типа, гена, кодирующего фактор транскрипции 7 у мужчин и женщин в выборке жителей Калининграда

Распределение	Генотипы гена <i>FTO</i> (полиморфизм rs9939609)		
	AA	AT	TT
Мужчины	23 (15,2%)	60 (39,7%)	46 (30,5%)
Женщины	24 (15,0%)	63 (39,1%)	40 (24,8%)
Все обследованные	47 (15,0%)	123 (39,4%)	86 (27,6%)
Распределение	Генотипы гена <i>TCF7L2</i> (полиморфизм rs12255372)		
	GG	GT	TT
Мужчины	86 (57,0%)	41 (27,2%)	3 (2,0%)
Женщины	94 (58,4%)	41 (25,5%)	4 (2,5%)
Все обследованные	180 (57,7%)	82 (26,3%)	7 (2,2%)
Распределение	Генотипы гена <i>SLC30A8</i> (полиморфизм rs13266634)		
	CC	CT	TT
Мужчины	64 (42,4%)	42 (27,8%)	21 (13,9%)
Женщины	64 (39,8%)	51 (31,7%)	21 (13,0%)
Все обследованные	128 (41,0%)	93 (29,8%)	42 (13,5%)

При сравнении средних значений уровня АД, показателей ИМТ, ОТ, уровня биохимических показателей крови (ОХС, ТГ, глюкозы, ХСЛПВП) у носителей различных генотипов гена *FTO* (полиморфизм rs9939609) значимые отличия выявлены между средними значениями ИМТ в группах AA генотипа ($28,33 \pm 5,44$ кг/м²) и TT генотипа ($26,09 \pm 4,35$ кг/м²) гена *FTO* ($p=0,04$) и уровня глюкозы в этих же группах – $5,1 \pm 1,4$ ммоль/л и $4,5 \pm 1,1$ ммоль/л, соответственно ($p=0,02$). Эти данные говорят об ассоциации AA генотипа гена *FTO* (полиморфизм rs9939609) в выборке жителей города Калининграда с более высоким уровнем глюкозы крови и показателей ИМТ.

В общей выборке жителей города Калининграда у носителей CT генотипа гена *SLC30A8* (полиморфизм rs13266634) чаще встречалось АО, чем у носителей TT генотипа (79,6% и 57,1%, соответственно; $p=0,03$).

При анализе распределения АА, АТ и ТТ генотипов гена *FTO* (полиморфизм rs9939609) в выборке жителей Калининграда носительство АА генотипа чаще ассоциировалось с МС (при сочетании таких компонентов как низкий уровень ХСЛПВП, АГ и гипертриглицеридемия), чем носительство АТ генотипа (34,0% и 16,3%, соответственно; $p=0,04$).

Оценка вероятности наличия компонентов МС по критериям JIS в зависимости от наличия аллелей генов *FTO* (полиморфизм rs9939609), *TCF7L2* (полиморфизм rs12255372) и *SLC30A8* (полиморфизм rs13266634) показала, что носительство С аллеля гена *SLC30A8* ассоциировалось с повышенной вероятностью иметь АО (ОШ = 2,26, 95% ДИ 1,14 ÷ 4,48, $p=0,02$). Ассоциация носительства аллелей исследуемых генов с наличием других компонентов МС и самого МС не была выявлена.

Таким образом, в выборке жителей города Калининграда проведен комплексный анализ распространенности факторов риска ССЗ, МС и его компонентов и выявлены их молекулярно-генетические детерминанты.

Выводы

1. Наиболее распространенными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в выборке жителей города Калининграда были гиперхолестеринемия – 68,0%, курение – 52,2%, абдоминальное ожирение – 47,1%, артериальная гипертензия – 46,8%, а встречаемость гипергликемии составила всего 17,6%. Метаболический синдром по критериям Joint Interim Statement в выборке жителей Калининграда выявляется у 50,3% респондентов.
2. Генотипы гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани (rs9939609), в выборке жителей Калининграда распределились следующим образом: АА – 15,0 %, АТ – 39,4 %, ТТ – 27,6 %; генотипы гена, кодирующего фактор транскрипции 7 (rs12255372) – GG -57,7%, GT – 26,3%, TT – 2,2%; генотипы гена трансмембранного переносчика цинка 8 типа (rs13266634) – CC – 41,0%, CT – 29,8%, TT – 13,5%, что совпадает с распределением данных генотипов в европейской популяции.
3. Среди пациентов с метаболическим синдромом при сочетании таких компонентов как артериальная гипертензия, снижение холестерина липопротеинов высокой плотности и гипертриглицеридемия чаще встречались носители АА генотипа гена,

ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани (rs9939609), чем носители АТ генотипа.

4. У носителей АА генотипа гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани (rs9939609), в выборке жителей Калининграда значения глюкозы крови и индекса массы тела выше, чем у носителей ТТ генотипа данного гена. Значения липидных показателей, глюкозы, антропометрических показателей, артериального давления у носителей GG, GT, ТТ генотипов гена, кодирующего фактор транскрипции 7 (rs12255372), не различались и данные генотипы не ассоциировались с увеличением риска метаболического синдрома в выборке жителей Калининграда.

5. Проведенный комплексный анализ в выборке жителей города Калининграда выявил молекулярно-генетические детерминанты риска абдоминального ожирения: у носителей С аллеля гена трансмембранного переносчика цинка 8 типа (rs13266634) риск абдоминального ожирения в 2,3 раза выше, чем у носителей Т аллеля данного гена. Носительство С аллеля гена трансмембранного переносчика цинка 8 типа (rs13266634) не ассоциируется с риском метаболического синдрома.

Практические рекомендации

Генетический тест на носительство АА генотипа и аллелей А и Т полиморфизма rs9939609 гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани, СТ генотипа и С и Т аллелей полиморфизма rs13266634 гена трансмембранного переносчика цинка типа 8, вероятно, поможет выявить пациентов в группы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и позволит рано начать целевую немедикаментозную профилактику.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шавшин, Д.А. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ / О.П. Ротарь, Р.А. Либис, Е.Н. Исаева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. - № 2. – С. 55-62.
2. Шавшин, Д.А. Взаимосвязь rs9939609 полиморфизма гена *FTO* с метаболическим синдромом и его компонентами в Российской популяции / Н.В. Хромова, О.П. Ротарь, А.М. Ерина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 14, № 4. - С. 311-319.

3. Шавшин, Д.А. Распространенность метаболического синдрома в выборке жителей Калининграда / Д.А. Шавшин, О.П. Ротарь, В.Н. Солнцев [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2015. – Т. 21, № 6. – С. 630-638.
4. Шавшин, Д.А. Распространенность отдельных компонентов метаболического синдрома в репрезентативной выборке города Калининграда / Д.А. Шавшин, О.П. Ротарь, М.А. Карпенко // *Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. – 2010. – Т.П. №4 - С. 124-125.
5. Шавшин, Д.А. Распространенность метаболического синдрома в репрезентативной выборке города Калининграда / Д.А. Шавшин, О.П. Ротарь, М.А. Карпенко // *Сборник тезисов конференции "Высокотехнологичные методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов"*. – 2010. - С. 250.
6. Шавшин, Д.А. Распространенность курения и употребления алкоголя среди респондентов репрезентативной выборки города Калининграда / Д.А. Шавшин, О.П. Ротарь, М.А. Карпенко [и др.] // *Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. Тезисы 3й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика»*. – 2011. – С. 52.
7. Шавшин, Д.А. Ассоциация абдоминального ожирения с материальным благосостоянием в репрезентативной выборке города Калининграда / Д.А. Шавшин, О.П. Ротарь, М.А. Карпенко [и др.] // *Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. Тезисы 3й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика»*. – 2011. – С. 51-52.
8. Shavshin D. Prevalence of metabolic syndrome in cities of Russian Federation / A. Erina, R. Libis, E. Isaeva [et al.] // *Journal Hypertension*. – 2011. – Vol.29. – P. 155.

Список сокращений

АД – артериальное давление
 АДс – систолическое артериальное давление
 АДд – диастолическое артериальное давление
 АГ – артериальная гипертензия
 АО – абдоминальное ожирение
 ВОЗ – Всемирная Организация здравоохранения
 ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов
 ГБУ – Государственное бюджетное учреждение
 ДИ – доверительный интервал
 ЕОК – Европейское общество кардиологов
 ИМТ – индекс массы тела
 МС – метаболический синдром
 ОТ – окружность талии
 ОХС – общий холестерин
 ОШ – отношение шансов
 ПЦР – полимеразно-цепная реакция
 РКО – Российское кардиологическое общество
 СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТГ - триглицериды

ФГБУ СЗФМИЦ Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

ФР – фактор риска

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

АНА – American Heart Association (Американская ассоциация кардиологов)

FTO - fat mass and obesity associated (ассоциированный с увеличением массы жировой ткани и ожирением)

JIS – Joint Interim Statement (Совместное предварительное заявление)

IDF - International Diabetes Federation (Международная федерация диабета)

NCEP-АТР III - National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (Национальная образовательная программа по холестерину лечения взрослых)

NHLBI – National Heart, Lung and Blood Institute (Национальный Институт Сердца, Легких и Крови)

SLC30A8 - Solute carrier family 30 (zinc transporter), member 8 (трансмембранный переносчик цинка, 8 типа)

TCF7L2 - transcription factor 7-like 2 (кодирующий фактор транскрипции 7-2)