

Государственное задание Министерства здравоохранения Российской Федерации

ТЕМА №2 «ПРОВЕДЕНИЕ УГЛУБЛЕННОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ,
ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ФАКТОРАМИ РИСКА, ТОМ
ЧИСЛЕ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ (1 СУБЪЕКТ)»

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель темы

Заместитель директора по научной работе, д.м.н., профессор Конради А.О.

Исполнители темы

Заведующая НИЛ Метаболического синдром Института
эндокринологии, профессор кафедры факультетской терапии с
курсом эндокринологии ПСПбГМУ им И.П. Павлова Баранова Е.И.

Директор Института молекулярной генетики и кардиологии, к.м.н. Костарева А.А.

Научный сотрудник НИЛ молекулярной кардиологии, к.м.н. Хромова Н.В.

Зав Центральной клинико-диагностической лабораторией Васильева Е.Ю.

Зав КДЛ КПК Центральной клинико-диагностической лаборатории Юдина В.А.

Старший научный сотрудник НИЛ Математического
моделирования Института сердца и сосудов Солнцев В.Н.

Заведующая НИЛ организации медицинской помощи, к.м.н Паскарь Н.А.

Заведующая НИЛ Эпидемиологии АГ НИО Артериальной
гипертензии Института сердца и сосудов Ротарь О.П.

Мл научный сотрудник НИЛ Эпидемиологии АГ НИО
Артериальной гипертензии Института сердца и сосудов Могучая Е.В.

Мл научный сотрудник НИЛ Эпидемиологии АГ НИО
Артериальной гипертензии Института сердца и сосудов Бояринова М.А.

Научный сотрудник НИЛ Эпидемиологии АГ НИО Артериальной
гипертензии Института сердца и сосудов Колесова Е.П.

Аспирант, мл научный сотрудник НИЛ Эпидемиологии АГ НИО
Артериальной гипертензии Института сердца и сосудов Алиева А.С.

Аспирант, мл научный сотрудник НИЛ Эпидемиологии АГ НИО
Артериальной гипертензии Института сердца и сосудов Дудорова Е.А.

Аспирант НИО АГ

Орлов А.В.

Лаборант НИЛ Эпидемиологии АГ НИО Артериальной
гипертензии Института сердца и сосудов

Левая Н.А.

Распространенность субклинического поражения сосудов в популяционном исследовании

В настоящее время первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний направлена на оценку суммарного риска с последующим выбором стратегии превентивных мер и лечения индивидуумов. Существующие алгоритмы оценки риска с помощью традиционных факторов риска приводят к формированию многочисленной группы лиц промежуточного риска, которая включает в себя недооцененных пациентов высокого риска, требующих более агрессивной терапевтической тактики. Одним из перспективных дополнительных исследований для улучшения стратификации риска является определение маркеров субклинического поражения артерий. Обсуждение концепции разделения биомаркеров на генетические, циркулирующие и визуализирующие сформировало представление о том, что циркулирующие маркеры имеют большую вариабельность значений при однократных измерениях, в то время как визуализирующие - отражают кумулятивное действие различных факторов, участвующих в процессах артерио- и атеросклероза. Однако, существующие визуализирующие методы диагностики, такие как определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI), измерение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), имеют разную доказательную базу и экономическую эффективность, что приводит к отсутствию единых алгоритмов и рекомендаций по их применению. Кроме того, скрининговая методика, применяемая в популяционных масштабах, должна оцениваться не только с позиций чувствительности и специфичности, но и технической сложности выполнения исследования.

В связи с относительно «молодым возрастом» некоторых методик отсутствуют данные о распространенности субклинического поражения артерий в популяции, а также о связях данных методик с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска. Полученные данные позволят выявить их особенности в российской популяции, а также рассмотреть возможность включения в скрининговые популяционные методики. Целью данного исследования явилось изучение распространенности субклинического поражения

артерий различными методами, а также их соотношение между собой и связь с традиционными факторами риска в популяции жителей Санкт-Петербурга.

Были проведены следующие исследования сосудов:

Ультразвуковое исследование общих сонных артерий (диагностическая система My Sono U6 (Samsung, Корея)

Исследование сосудов на аппарате VaSera (Fukuda Denshi, Япония)

- Определение скорости распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке с помощью аморфных датчиков

- Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI - Cardio-Ankle Vascular Index) и лодыжечно-плечевого индекса

При анализе данных полной выборки лишь у двух пациентов были зафиксированы отклонения от нормы по результатам всех трех исследований одновременно, у 955 (76,7%) человек не было найдено патологических значений ни одним из методов. По техническим причинам измерение ТИМ было выполнено только у 859 пациентов. Из табл.3 видно, что чаще всего встречалось отклонение от референсных значений ТИМ, затем кфСРПВ-В, САVI и, наконец, ЛПИ. Лишь у одного пациента одновременно было выявлено отклонение по данным ТИМ, кфСРПВ-В и САVI (0,1%), еще у одного – по данным ТИМ, кфСРПВ-В и ЛПИ (0,1%) и у одного – по данным ТИМ, САVI и ЛПИ (0,1%); у 28 (3,3%) – по данным ТИМ и кфСРПВ-В и у 27 (3,1%) – по данным ТИМ и САVI.

Таблица 1. Распространенность отклонений от референсных значений методик диагностики субклинического поражения артерий.

	ТИМ>0,9 мм n;%	САVI≥9 n;%	кфСРПВ- В>10 м/с n;%	ЛПИ≤0,9 n;%
Выборка 1245 пациентов (выполнено исследование на аппарате VaSera)	-	126 (10,1%)	116 (9,3%)	18 (1,4%)
Выборка 859 пациентов (выполнено исследование на аппарате VaSera и My Sono U6)	147 (17,1%)	39 (4,5%)	60 (7,0%)	7 (0,8)

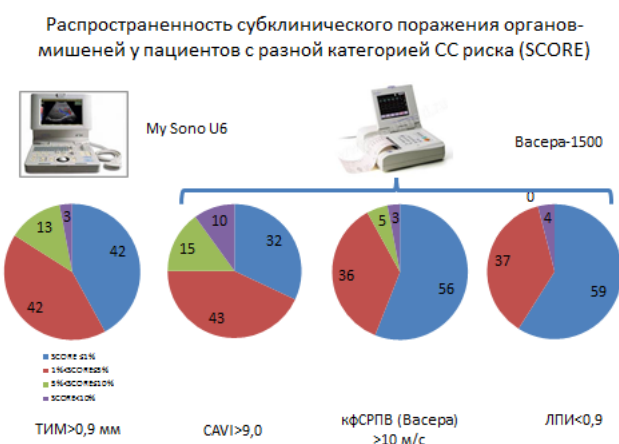
Была выявлена значимая корреляция возраста с ТИМ, коэффициент регрессии $\beta=0,01$ ($p<0,0001$), а также с САVI, коэффициент регрессии $\beta=0,05$. У остальных методик не было выявлено клинически значимых связей с возрастом.

У мужчин отмечались значимые корреляции ТИМ с окружностью талии ($r=0,30$, $p<0,001$) и ИМТ ($r=0,28$, $p<0,001$). У женщин, помимо корреляций ТИМ с окружностью талии и ИМТ, отмечалась связь с уровнем САД ($r=0,32$, $p<0,001$). Корреляций кфСРПВ-В, ЛПИ и САVI с факторами риска получено не было.

Корреляция логарифма риска SCORE с САVI (коэффициент регрессии $\beta=0,44$) и ЛПИ (коэффициент регрессии $\beta=0,01$) отмечалась четкая, однако, связь носила не линейный характер. Связь ТИМ с логарифмом риска SCORE оказалась сильно значимой ($p<0,0001$), а регрессионная зависимость – близка к квадратичной. Других клинически значимых связей получено не было.

Корреляция кфСРПВ-В с ТИМ оказалась сильно значимой ($p<0,0001$), коэффициент регрессии $\beta=0,43$. Других клинически значимых связей методик между собой получено не было.

Наибольшее количество пациентов с субклиническим поражением органов-мишеней имели низкий и промежуточный риск, вероятнее всего, это связано с большим количеством пациентов в этих группах при популяционном исследовании.



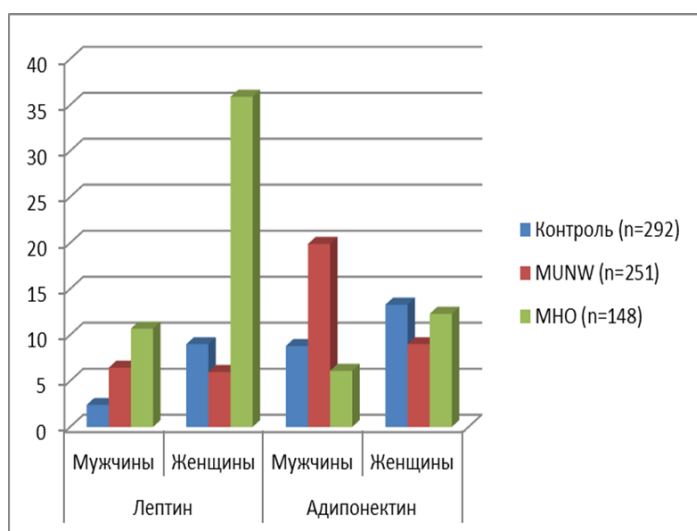
Метаболически здоровое ожирение и пациенты с нормальным весом и метаболическим ожирением

В настоящее время также хорошо известно, что не все лица с ожирением имеют высокий риск сердечно-сосудистых и метаболических осложнений; такие пациенты рассматриваются как «метаболически здоровые» лица с ожирением. Несмотря на более высокую по сравнению с нормой массу жировой ткани, у таких людей сохранена чувствительность к инсулину, они имеют нормальный профиль липидов и маркеров воспаления, нормальное артериальное давление. До сих пор не вполне ясно, какие именно факторы определяют метаболическое здоровье человека при наличии ожирения и отсутствуют единые критерии для определения «метаболического здоровья».

При анализе метаболического здоровья среди лиц с ожирением в популяционном исследовании жителей Санкт-Петербурга в рамках исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) ожирение ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) имели 430 пациентов, из них 144 (25,1%) мужчин and 286 (27,9%) женщин, процент пациентов со «здоровым ожирением» 144 (33,6%) согласно одним критериям (Meigs, US), согласно другим критериям 86 (21,6%) (Wildman, US). Пациентов с нормальной массой тела и метаболическим ожирением было 151 пациент (22,2%). Мужчины чаще имели метаболическое ожирение при нормальном весе (108 (26%) vs 143 (19%), $p=0,009$) и сопоставимую распространенность «здорового ожирения» (51 (37%) vs 93 (35%)) по сравнению с женщинами.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению жировой ткани как эндокринного органа. Адипокины — гормоны жировой ткани — являются одними из регуляторов углеводного, липидного обменов и участвуют в процессе системного воспаления. Возможно именно различие в уровне адипокинов у пациентов с ожирением определяет наличие или отсутствие «метаболического здоровья» у таких пациентов. При анализе уровней адипонектина и лептина у пациентов с ожирением, значительно различался уровень адипокина у метаболически здоровых пациентов с ожирением 10,37 (6,81; 16,50) мкг/мл и у метаболически нездоровых пациентов с ожирением 7,67 (4,70; 12,68) мкг/мл, $p=0,002$. Уровень лептина значительно не различался в данных группах пациентов. Вероятно, более высокий уровень адипонектина играет протективную роль у пациентов с ожирением, однако, необходимы дальнейшие исследования с анализом различных адипокинов для уточнения феномена метаболического здоровья у пациентов с ожирением.

Результаты сравнения уровня адипокинов продемонстрировали следующие результаты



Лептин повышается по нарастающей в линии пациентов контрольной группы -MUNW-МНО с самым высоким уровнем у пациентов с наибольшим содержанием жировой ткани. Худые пациенты с метаболическими нарушениями и пациенты со здоровым ожирением имели ниже уровень адипонектина по сравнению с контрольной группой среди мужчин, в то время как у женщин пациентки с нормальной массой тела и метаболическим ожирением имели наименьший уровень адипонектина. Значимые половые различия регистрировались во всех группах независимо от наличия ожирения и метаболических нарушений.

rs122537 полиморфизм гена TCF7L2 и компоненты метаболического синдрома

Одним из генетических маркеров развития метаболического синдрома является ген TCF7L2 (ген транскрипционного фактора), точнее некоторые его полиморфизмы для которых показана связь с нарушением углеводного обмена, в частности с СД 2 типа. Эти результаты были получены как в ходе широкогеномных исследований (GWAS), так и в исследованиях, использующих метод оценки кандидатных генов, проводимых в разных популяциях [15, 16]. Однако известно, что распространенность полиморфизмов, также как и сведения о взаимосвязи с СД 2 типа сильно отличаются в разных популяциях [17]. В связи с этим задачами данной работы стали: анализ распространенности аллеля риска гена TCF7L2 (rs122537 полиморфизм) и выявление связи между данным полиморфизмом и метаболическим синдромом и его компонентами.

Из 1600 человек генотипирование было проведено 1548 обследуемым, 550 мужчинам (35,5%) и 998 женщинам (64,5%).

В ходе проведенного исследования установлено, что распространенность генотипов гена TCF7L2 среди жителей Санкт-Петербурга была следующей: GG – 59,6%; TT – 4,9%; GT – 35,5%. Частоты встречаемости аллелей оказались равны: G – 77,4%; T – 22,6%.

При сравнении клинических показателей пациентов, имеющих разный генотип, установлено, что женщины - носители T аллеля (GT+TT генотип) имеют тенденцию к увеличению уровня общего холестерина (ОХ): 5,6 ммоль/л в сравнении с пациентками с GG генотипом — 5,4 ммоль/л, $p=0,04$, соответственно. В остальном группы пациентов, с разными генотипами, не отличались друг от друга (таблица 7).

Таблица 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ TCF7L2

Показатели	Генотипы				P1*	P2**
	GG (N=602)	GT (N=345)	TT (N=51)	GT+TT (N=396)		
Вес (кг)	72,3±15,8	72,5±16,1	70,6±15,4	72,2±16,0	0,72	0,93
Рост (см)	163,8±6,2	162,9±6,2	164,2±6,4	163,0±6,2	0,07	0,06
ИМТ (кг/м ²)	27,0±5,9	27,3±5,6	26,2±5,2	27,1±5,6	0,43	0,76
ОТ (см)	86,5±14,2	86,9±14,0	83,6±12,6	86,4±13,9	0,31	0,96
Глюкоза крови натощак (ммоль/л)	5,3; (4,4; 6,3)	5,3; (4,4; 6,4)	5,2; (4,3; 6,3)	5,3; (4,4; 6,4)	0,36	0,15
ХС (ммоль/л)	5,4±1,1	5,6±1,3	5,6±1,2	5,6±1,3	0,12	0,04
ЛПВП (ммоль/л)	1,45±0,35	1,46±0,34	1,51±0,32	1,47±0,33	0,51	0,50
ТГ (ммоль/л)	1,3; (0,8; 2,2)	1,3; (0,7; 2,2)	1,4; (0,8; 2,2)	1,3; (0,7; 2,2)	0,44	0,79
САД (мм рт ст)	126,1±20,2	127,8±20,6	124,9±22,7	127,4±20,8	0,37	0,31
ДАД (мм рт ст)	77,6±11,6	78,7±12,2	76,6±11,3	78,4±12,1	0,24	0,25

Примечание: Для показателей глюкоза и триглицериды (вследствие сильной асимметрии их распределений) подгруппы характеризуются средним геометрическим и 68% ДИ, для остальных показателей приведены средние арифметические и стандартные отклонения.

* Величина p1 характеризует значимость различий между 3-мя генотипами GG, GT и TT

** Величина p2 — характеризует значимость между аллелем T (GT+TT генотипы) и генотипом GG.

В нашем исследовании при попытке установить взаимосвязь между rs1225537 полиморфизмом гена TCF7L2 и компонентами метаболического синдрома была показана связь лишь для гипергликемии. Возможно, увеличив объем выборки, добавив результаты генотипирования жителей других регионов России, а также проведя анализ сочетания аллелей риска двух генов - TCF7L2 и FTO для которого подтверждена связь с избыточной массой тела и ожирения удастся получить более полную картину об индивидуальном

генетическом риске развития сердечно-сосудистой патологии.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ по теме за 2012-2014 гг

№ п/п	Статья (полная ссылка)	Импакт- фактор журнала (5-летний)
1	Алиева А.С., Ротарь О.П., Конради А.О. Оценка субклинического поражения сосудов на популяционном уровне Трансляционная медицина. – 2014 - №2 – С. 26-38	0,081
2	Бояринова М.А., Ротарь О.П., Конради А.О. Адипокины и кардиометаболический синдром Артериальная гипертензия. — 2014. — Т. 20, № 5. — С. 422-432.	0,126
3	Хромова Н.В., Ротарь О.П., Дудорова Е.А., Колесова Е.П., Могучая Е.В., Бояринова М.А., Алиева А.С., Васильева Е.Ю., Юдина В.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А., Баранова Е.И., Солнцев В.Н., Костарева А.А., Конради А.О. RS122537 полиморфизм гена TCF712 – генетический маркер метаболического синдрома или только его компонентов? Трансляционная медицина. 2014. № 3. С. 82-87.	0,081