

Предикторы риска развития артериальной гипертензии у населения Горной Шории различной этнической принадлежности

Т. А. Мулерова, к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний¹, доцент кафедры кардиологии²

М. Ю. Огарков, д.м.н., проф., зав. лабораторией эпидемиологии¹, зав. кафедрой кардиологии²

О. Л. Барбараш, д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Новокузнецк

Risk predictors of arterial hypertension development in population of Mountain Shoriya of various ethnical origins

T. A. Mulerova, M. Yu. Ogarkov, O. L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; Novokuznetsk Institute for Postgraduate Medicine — a Branch of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Novokuznetsk; Russia

Резюме

В обследовании приняли участие 1409 человек (901 — шорцы, 508 — некоренные жители) из отдаленных поселков Горной Шории (Ортон и Усть-Кабырза), а также поселка городского типа Шерегеш. У шорцев риск развития артериальной гипертензии определяли повышенные уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, нарушения углеводного обмена, ожирение, включая абдоминальный его тип, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, носительство прогностически неблагоприятных генотипов D/D и C/C соответствующих генов-кандидатов ACE и AGTR 1; в когорте некоренного этноса — повышенные уровни общего холестерина и триглицеридов, ожирение, абдоминальное ожирение, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, носительство минорного генотипа C/C гена AGTR 1.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, этнические когорты, факторы сердечно-сосудистого риска, полиморфизм генов-кандидатов.

Summary

1409 people (901 Shors, 508 non-indigenous people) from remote villages of Mountain Shoriya (Orton and Ust-Kabyrsa) and urban-type settlement Sheregesh took part in the survey. In Shors, the risk of developing hypertension was determined by elevated levels of total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol, violation of carbohydrate metabolism, obesity, including its abdominal type, the family anamnesis of early cardiovascular diseases, and a carriage of prognostically unfavorable genotypes D/D and C/C of the corresponding genes ACE and AGTR 1 candidates; in the cohort of non-indigenous ethnos-elevated levels of total cholesterol and triglycerides, obesity, abdominal obesity, the family anamnesis of early cardiovascular diseases, a carrier of the minor genotype C/C of the AGTR 1 gene.

Key words: arterial hypertension, ethnic cohorts, factors of cardiovascular risk, polymorphism of candidate genes.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — ведущий модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всем мире. В проведенных исследованиях в России и за рубежом хорошо изучена роль маркеров сердечно-сосудистого риска в возникновении и течении АГ, таких как дислипидемия, нарушения углеводного и жирового обменов. Борьба с факторами риска данного заболевания, своевременная его диагностика и лечение лежат в основе профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Кроме этого, эпидемиологические и популяционные исследования указывают на значимую роль

наследственных факторов в активации механизмов, запускающих повышение АД, и определяющих чувствительность или сопротивляемость индивидуума к болезням системы кровообращения [3]. Поиск генетической составляющей АГ сосредоточен на выявлении полиморфизмов генов-кандидатов, кодирующих основные нейрофизиологические системы данного заболевания, и определении ассоциаций с указанной патологией. Однако и в настоящее время нет четких данных, указывающих на то, какие из генотипов в конкретной популяции являются основополагающими в формировании АГ, а какие выполняют защитные функции.

В значительной мере предикторы развития АГ определяются принадлежностью человека к определенной национальности. Именно поэтому все чаще проводятся эпидемиологические исследования в различных этнических группах для раннего выявления респондентов, подверженных высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и своевременного оказания профилактических мероприятий [4].

Цель исследования — выявить маркеры, определяющие риск развития АГ у населения Горной Шории, с учетом этнической принадлежности.

Таблица 1
Отклик коренного населения Горной Шории на обследование

Поселки	Всего		Мужчины		Женщины	
	Обследованных, п	Отклик, %	Обследованных, п	Отклик, %	Обследованных, п	Отклик, %
Ортон	210	80,8	96	78,0	114	83,2
Усть-Кабырза	202	89,4	84	86,6	118	91,5
Шерегеш	489	44,3	104	29,7	385	51,0
Итого	901	56,6	284	49,8	617	60,4

Материалы и методы

Эпидемиологическое исследование населения, проживающего на юге Кузбасса проводилось в рамках государственного задания по теме «Научное обоснование методов эффективного управления деятельностью организаций системы здравоохранения и медицинской науки, обеспечивающих реализацию мер по совершенствованию медицинской помощи населению при болезнях системы кровообращения в современных социально-экономических условиях развития субъектов Российской Федерации» научной лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово).

В обследовании приняли участие 1409 человек (901 — шорцы, 508 — некоренные жители) из отдаленных поселков Горной Шории (Ортон и Усть-Кабырза), а также поселка городского типа Шерегеш. Возраст участников — 18 лет и старше. В первых двух поселках обследование респондентов проводилось сплошным методом на основании поименных списков, в последнем — механическим (систематическим) отбором каждого второго (четного) элемента генеральной совокупности. Отклик коренного населения на обследование равен 56,6% (табл. 1).

При систолическом АД (САД) более 140 мм рт. ст. и (или) диастолическом АД (ДАД) выше 90 мм рт. ст. и (или) приеме антигипертензивных препаратов была диагностирована АГ. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитан по формуле Кетле. При ИМТ более 30 кг/м² диагностировалось ожирение, при окружности талии более 102 см у мужчин и 88 см у женщин — абдоминальное ожирение. Из лабо-

раторных показателей определяли уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы. Полиморфизмы генов *ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (с.803Т>С, rs699), *AGTR 1* (A1166C, rs5186), *ADRB 1* (с. 145А>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs 28365031), *MTHFR* (с.677С>Т, Ala222Val, rs1801133) и *NOS 3* (VNTR, 4b/4a) тестировали с помощью ПЦР. Подробная характеристика лабораторного обследования, генетического тестирования и методов статистического анализа представлена нами ранее в публикации [2].

Результаты

С целью оценки вклада клинических факторов и генетических маркеров в формирование повышенного артериального давления все обследованные в обеих этнических когортах были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия АГ. В когорте шорцев первую группу составили 367 (40,7%) лиц с АГ, вторую группу — 534 (59,3%) лица без АГ, в когорте некоренной национальности — 230 (45,3%) и 278 (54,7%) соответственно. Основные показатели, характеризующие группы пациентов с АГ в зависимости от национальной принадлежности, представлены нами ранее в публикации [1].

Риск развития АГ в коренной этнической группе определяли следующие факторы сердечно-сосудистого риска: повышенные уровни ОХС [ОШ: 1,54; 95% ДИ: (1,05–2,26)] и ХС-ЛНП [ОШ: 1,48; 95% ДИ: (1,00–2,19)]; дислипидемия [ОШ: 1,62; 95% ДИ: (1,05–2,48)]; различные нарушения обмена глюкозы [ОШ: 1,53; 95% ДИ: (1,01–2,30)]; ожирение [ОШ: 2,25; 95% ДИ: (1,49–3,39)];

абдоминальный тип ожирения [ОШ: 1,53; 95% ДИ: (1,06–2,22)]; семейный анамнез ранних ССЗ [ОШ: 1,88; 95% ДИ: (1,34–2,65)]. В группе представителей некоренной национальности на риск формирования повышенного АД указывали: гиперхолестеринемия [ОШ: 1,87; 95% ДИ (1,07–3,27)]; гипертриглицеридемия [ОШ: 1,87; 95% ДИ (1,17–3,00)]; дислипидемия [ОШ: 3,87; 95% ДИ (1,67–8,96)]; повышенные показатели ИМТ [ОШ: 2,75; 95% ДИ (1,75–4,33)] и окружности талии [ОШ: 2,73; 95% ДИ (1,71–4,36)]; семейный анамнез ранних ССЗ [ОШ: 2,48; 95% ДИ (1,58–3,90)].

Многофакторный анализ продемонстрировал в когорте коренной национальности ассоциации с АГ минорного генотипа D/D гена *ACE* [ОШ: 4,39; 95% ДИ: (1,78–10,83); p = 0,003] и мутантного гомозиготного генотипа C/C гена *AGTR 1* [ОШ: 10,02; 95% ДИ: (1,08–93,36); p = 0,017] по рецессивному типу наследования (табл. 2). Риск развития данного заболевания у носителей аллеля D гена *ACE* возрастал у женщин [ОШ: 9,90; 95% ДИ: (2,00–48,92); p = 0,003], у лиц молодого возраста до 64 лет [ОШ: 4,06; 95% ДИ: (1,56–10,59); p = 0,002] и даже у респондентов, не имеющих факторов сердечно-сосудистого риска: некурящих [ОШ: 8,19; 95% ДИ: (2,01–33,39); p = 0,002], с нормативными значениями липидного спектра [ОШ: 11,00; 95% ДИ: (1,63–74,43); p = 0,022] и уровня глюкозы [ОШ: 4,35; 95% ДИ: (1,48–12,82); p = 0,001], с нормальной массой тела [ОШ: 3,05; 95% ДИ: (1,12–8,27); p = 0,001]. У представителей некоренного этноса с повышенным АД оказался связан только генотип C/C гена *AGTR 1* [ОШ: 26,77; 95% ДИ: (2,14–334,52); p = 0,001] по рецессивному типу наследования.

Таблица 2

Ассоциации полиморфизмов генов-кандидатов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ACE, AGT, AGTR 1) с артериальной гипертензией в зависимости от типов наследования в обеих этнических когортах

Ген-кандидат	Тип наследования	Генотипы	Коренное население				Некоренное население			
			ОШ	95% ДИ	p	AIC	ОШ	95% ДИ	p	AIC
ACE, rs4340	Кодоминантный	I/I	1,00		0,003	355,1	1,00		0,200	169,3
		I/D	0,79	0,45–1,39			1,10	0,44–2,74		
		D/D	3,89	1,51–10,04			0,41	0,12–1,41		
	Доминантный	I/I	1,00		0,830	365,0	1,00		0,740	170,3
		I/D–D/D	1,06	0,63–1,80			0,86	0,36–2,07		
	Рецессивный	I/H/D	1,00		0,003	353,7	1,00		0,076	167,3
		D/D	4,39	1,78–10,83			0,39	0,13–1,13		
	Сверхдоминантный	I/I–D/D	1,00		0,063	361,6	1,00		0,290	169,3
		I/D	0,61	0,36–1,03			1,53	0,70–3,37		
	Лог-аддитивный	–	1,43	0,96–2,13	0,080	362,0	0,69	0,38–1,25	0,220	168,9
AGT, rs699	Кодоминантный	C/C	1,00		0,400	332,7	1,00		0,930	104,1
		T/C	0,79	0,42–1,51			0,90	0,25–3,20		
		T/T	0,60	0,28–1,27			1,19	0,29–4,90		
	Доминантный	C/C	1,00		0,280	331,4	1,00		0,990	102,2
		T/C–T/T	0,72	0,40–1,30			1,01	0,32–3,12		
	Рецессивный	C/C–T/C	1,00		0,250	331,2	1,00		0,730	102,1
		T/T	0,69	0,36–1,31			1,25	0,35–4,48		
	Сверхдоминантный	C/C–T/T	1,00		0,990	332,6	1,00		0,770	102,1
		T/C	1,00	0,58–1,74			0,84	0,27–2,64		
	Лог-аддитивный	–	0,77	0,53–1,13	0,180	330,7	1,07	0,53–2,17	0,850	102,2
AGTR 1, rs5186	Кодоминантный	A/A	1,00		0,058	328,8	1,00		0,006	94,0
		A/C	0,97	0,52–1,80			0,88	0,27–2,88		
		C/C	9,94	1,06–93,07			25,35	1,93–333,01		
	Доминантный	A/A	1,00		0,600	332,3	1,00		0,390	101,5
		A/C–C/C	1,17	0,65–2,12			1,60	0,55–4,67		
	Рецессивный	A/A–A/C	1,00		0,017	326,9	1,00		0,001	92,0
		C/C	10,02	1,08–93,36			26,77	2,14–334,52		
	Сверхдоминантный	A/A–C/C	1,00		0,750	332,5	1,00		0,280	101,1
		A/C	0,91	0,49–1,68			0,55	0,18–1,65		
	Лог-аддитивный	–	1,36	0,81–2,28	0,240	331,2	2,37	1,02–5,47	0,037	97,9

Среди лиц коренного этноса был установлен защитный генотип в отношении формирования АГ, наследуемый по доминантному типу — генотип G/G гена *ADRB1* [ОШ: 0,45; 95% ДИ: (0,26–0,77); p = 0,003]. У женщин [ОШ: 0,45; 95% ДИ: (0,22–0,89); p = 0,030], у некурящих [ОШ: 0,31; 95% ДИ: (0,15–0,64); p = 0,045], у респондентов без нарушений обмена глюкозы [ОШ: 0,23; 95% ДИ: (0,08–0,63); p = 0,042], у обследованных, не имеющих ожирения [ОШ: 0,40; 95% ДИ: (0,21–0,76); p = 0,050], включая абдоминальное [ОШ: 0,37; 95% ДИ: (0,18–0,74); p = 0,040], протективный эффект повышался.

У шорцев с дислипидемией [ОШ: 3,15; 95% ДИ: (1,02–9,71); p = 0,027] и абдоминальным ожирением [ОШ: 2,60; 95% ДИ: (1,26–5,39); p = 0,009] отношение шансов развития АГ повышалось в три раза при гетерозиготном носительстве C/T гена *MTHFR*.

Обсуждение

Выявление факторов, определяющих риск развития АГ, остается актуальной задачей для научного сообщества. Это связано как с отслеживанием вектора распространенности АГ, прогнозированием осложнений, так и с оценкой эффективности и пла-

нированием профилактических мер в борьбе с модифицируемыми факторами риска у генетически предрасположенных лиц.

Сочетанный контроль АД и уровня липидов плазмы является перспективным и направлен на снижение риска развития осложнений ССЗ. Литературные данные описывают частое сочетание АГ с дислипидемией в 40–85% случаев. Фраммингемское исследование продемонстрировало большую распространенность гиперхолестеринемии у респондентов с повышенным уровнем АД [9]. В странах Западной Европы указанная комбина-

ция факторов сердечно-сосудистого риска встречалась у 35% обследованных. При их взаимном потенцировании развитие кардиоваскулярных событий намного ускоряется. Различные нарушения углеводного обмена, сопровождающиеся развитием гиперинсулинемии, играют важную роль в развитии АГ. Указанные патологические состояния сопровождаются нарушениями чувствительности тканей к инсулину в 40–60% случаев. Наиболее высокие показатели САД и ДАД отмечаются у больных с АГ, имеющих изменения в обмене глюкозы.

В прогрессировании ожирения, как и повышенного АД, играет роль гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. АГ развивается в 78% случаев среди мужчин и 65% среди женщин при наличии ожирения по результатам Фрамингемского исследования. Почти на 30% увеличивается риск развития АГ при повышении ИМТ в течение четырех лет на 5% [9]. Главенствующую роль в развитии патологии, связанной с ожирением, оказывает распределение жировой ткани в организме. При этом риск развития АГ увеличивается в три раза при наличии именно абдоминального ожирения [5].

Одним из установленных маркеров АГ считается наследственность, при этом следующему поколению передается не болезнь, а признак, определяющий предрасположенность к ней. В связи с этим эпидемиологические работы с привлечением генетических методов исследования, посвященные закономерностям распространения заболевания в популяциях и семьях, продолжают проводиться во всем мире. В крупных популяционных исследованиях изучался вклад в развитие АГ I/D полиморфизма гена *ACE*. Многочисленные данные литературы рассматривают в качестве прогностически неблагоприятного генотипа, ассоциирующегося с повышением АД, минорный, мутантный генотип D/D. С риском формирования АГ связь указанного генотипа выявили M. Singh *et al.* (2016) в Индии [11], E. Imbalzano *et al.* (2017) в Италии [8], F. I. Al-Saikhan *et al.* (2017) в Саудовской Аравии [6].

Мы получили сопоставимые результаты при сравнении с данными других зарубежных исследований. В популяции шорцев высокий риск развития АГ определяло носительство именно D-аллеля гена *ACE*.

Эпидемиологическое исследование в Горной Шории продемонстрировало высокий риск развития АГ у лиц коренной и некоренной национальностей, носителей мутантного генотипа C/C гена *AGTR 1* (ОШ = 10,02 и 26,77 соответственно), что согласуется с данными ряда авторов [7, 10]. В популяциях азиатов и европеоидов полиморфизм гена *AGTR 1* также ассоциировался с АГ согласно мета-анализу, проведенному D. X. Liu *et al.* (2015), однако в популяции африканцев данной взаимосвязи выявлено не было [7]. Кроме этого, при проведении обследования в Египте были выявлены более тяжелые осложнения у пациентов с АГ, имеющих минорный аллель С в гомозиготном состоянии [12].

Заключение

У шорцев риск развития АГ определяли повышенные уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, нарушения обмена глюкозы, ожирение, включая абдоминальный его тип, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, носительство прогностически неблагоприятных генотипов D/D и C/C соответствующих генов-кандидатов *ACE* и *AGTR 1*; в когорте некоренного этноса — повышенные уровни общего холестерина и триглицеридов, ожирение, абдоминальное ожирение, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, носительство минорного генотипа C/C гена *AGTR 1*.

Мониторинг АД и факторов, определяющих высокий риск его развития, является одной из лучших стратегий для проведения профилактических мер. Учет маркеров предрасположенности к АГ позволит оптимизировать медико-организационные подходы к лечебно-профилактическим мероприятиям.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Список литературы

1. Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с наличием артериальной гипертензии у населения Горной Шории / Т. А. Мулерова, С. А. Максимов, М. Ю. Огарков и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2018. — Т. 14, № 5. — С. 678–686.
2. Генетические аспекты модифицируемых факторов риска, ассоциированных с артериальной гипертензией на примере коренного населения Горной Шории / Т. А. Мулерова, Г. В. Артамонова, М. И. Воевода и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2017. — Т. 13, № 3. — С. 330–338.
3. Изучение генетической обусловленности артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний / Н. В. Орлова, В. Ф. Ситников, И. И. Чукаева и др. // Мед. альманах. — 2011. — Т. 16, № 3. — С. 81–84.
4. Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе сибирского федерального округа / И. Е. Чазова, И. А. Трубочева, Ю. В. Жернакова и др. // Систем. гипертензии. — 2013. — Т. 10, № 4. — С. 30–37.
5. Самородская И. В. Парадокс ожирения и сердечно-сосудистая смертность / И. В. Самородская, Е. В. Болотова, С. А. Бойцов // Кардиология. — 2015. — Т. 55, № 9. — С. 31–36.
6. Al-Saikhan F. I. Association between risk of type 2 diabetes mellitus and angiotensin-converting enzyme insertion / deletion gene polymorphisms in a Saudi Arabian population / F. I. Al-Saikhan, M. A. Abd-Elaziz, R. H. Ashour // Biomed. Rep. — 2017. — Vol. 7, № 1. — P. 56–60.
7. Association of AT1R polymorphism with hypertension risk: an update meta-analysis based on 28,952 subjects / D. X. Liu, Y. Q. Zhang, B. Hu *et al.* // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. — 2015. — Vol. 16, № 4. — P. 898–909.
8. Clinical impact of angiotensin I converting enzyme polymorphisms in subjects with resistant hypertension / E. Imbalzano, M. Vatrano, S. Quartuccio, R. Di Stefano *et al.* // Mol. Cell. Biochem. — 2017. — Vol. 430, № 1–2. — P. 91–98.
9. Kannel W. B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study / W. B. Kannel // Am. J. Hypertens. — 2000. — Vol. 13, № 1 (Pt 2). — P. 3–10.
10. Meta-analysis of the association between angiotensin II receptor, type 1 gene A1166C polymorphism and coronary artery disease in Chinese populations / Y. Li, X. Li, N. Jia *et al.* // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. — 2013. — Vol. 14, № 1. — P. 82–90.
11. Molecular genetics of essential hypertension / M. Singh, A. K. Singh, P. Pandey *et al.* // Clin. Exp. Hypertens. — 2016. — Vol. 38, № 3. — P. 268–277.
12. Niu W. Association of the angiotensin II type 1 receptor gene +1166 A>C polymorphism with hypertension risk: evidence from a meta-analysis of 16474 subjects / W. Niu, Y. Qi // Hypertens. Res. — 2010. — Vol. 33, № 11. — P. 1137–1143.

