

УДК 616.12–008.331.1:616.153.922:575

Ляхоцька А. В.

Информация об авторе:

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Резюме. Гіпертонічна хвороба належить до найактуальніших проблем сучасної клінічної медицини, що зумовлено її значною поширеністю, клінічним поліморфізмом і тяжкістю ускладнень. У роботі наведені результати аналізу поліморфізму інтегрованого рецептора тромбоцитів глікопротеїну GPIa у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та високим ризиком за шкалою SCORE. Встановлено, що носійство Т-алеля характерне для 68 % хворих та поєднується з гіперхолестеринемією. Виявлені результати свідчать, що у вказаній категорії хворих носійство алеля цього гена асоціюється одразу з двома факторами серцево-судинного ризику – гіперкоагулолабільністю та гіперхолестеринемією, на що слід зважати під час вибору подальшої тактики ведення пацієнтів.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, поліморфізм гена ITGA2, гіперхолестеринемія, кардіоваскулярний ризик.

За даними офіційної статистики, в Україні у 2016 році зареєстровано 10 424 117 осіб (24 475 на 100 тис. населення) з гіпертонічною хворобою (ГХ). Серед міського населення – 7 053 215 осіб та серед сільського – 3 370 902 особи. Зважаючи на гендерні особливості, частота ураження осіб чоловічої статі становила 4 092 799 осіб, а жіночої – 6 328 603 особи [1].

Високий артеріальний тиск (АТ) – основний ризик-фактор підвищеної захворюваності та смертності від інсульту, ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності (СН) та хронічної ниркової недостатності (ХНН), що призводить до значних медичних і соціальних проблем та великих економічних витрат. Артеріальна гіпертензія (АГ) часто супроводжується іншими кардіоваскулярними ризик-факторами, такими як цукровий діабет (ЦД), підвищений рівень холестерину або тригліцеридів у сироватці крові, а також куріння цигарок. Поєднаний вплив цих ризик-факторів значно підвищує можливість виникнення серцево-судинних і ниркових ускладнень, а також передчасної смерті. Базову стратифікацію хворих з АГ проводять за перерахованими вище факторами ризику [4].

Протягом останніх трьох десятиліть значне зниження смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) було пов'язано зі змінами факторів ризику в населення, насамперед зі зниженням рівня холестерину, АТ та припиненням куріння. Ця сприятлива тенденція частково компенсується збільшенням інших факторів ризику, зокрема ожиріння та ЦД 2-го типу. Старіння населення також збільшує ризик виникнення серцево-судинних подій [6]. За даними Європейського конгресу кардіологів, наша країна належить до країн з дуже високим ризиком ССЗ поряд з Албанією, Алжиром, Вірменією, Азербайджаном, Білоруссю, Болгарією, Єгиптом, Грузією, Казахстаном, Киргизстаном, Латвією, колишньою Югославською Республікою Македонією, Молдовою, Російською Федерацією, Сирійською Арабською Республікою, Таджикистаном, Туркменістаном та Узбекистаном. Наприклад, смертність від ССЗ становить > 450/100 000 для чоловіків та > 350/100 000 для жінок. Крім того, співвідношення чоловіки/ жінки менше, ніж у країнах з низьким рівнем ризику, що вказує на серйозну проблему для жіночої статі [6].

За даними ВООЗ (2002), високий вміст холестерину в крові зумовлює близько 7,9 % смертей від загальної кількості їх у світі та втрату через хвороби 40,4 млн років життя (2,8 % від загальної кількості DALYs – disability-adjusted life-years, неповноцінних через

хвороби років), хоча вплив гіперхолестеринемії часто поєднується з високим АТ. Це спричиняє до 18 % інсультів та 56 % випадків ІХС [2].

Ішемічна хвороба серця має генетичну складову, яка реалізується через поліморфізм генів-кандидатів, які відповідають за гіперхолестеринемію, атеросклеротичні ураження судин, особливості гемостазу та метаболічні порушення в організмі. До числа генів-кандидатів, наявність яких у генотипі пов'язана з ускладненим перебігом ІХС, входить ген ITGA2, який забезпечує синтез інтегринових рецепторів тромбоцитів при незворотній їх активації [3]. Інтегрин α -2 (ITGA2), відомий також як GPIa (або very late activation protein (VLA)), – це мембранний глікопротеїн, який експресується на поверхні різних клітин та утворює комплекси з іншими білками. Він кодується геном ITGA2. Комплекс GPIa та GPIIa (ITGB1) є одним з рецепторів колагену, розташованих на клітинній мембрані тромбоцитів, а також ряду клітин, включаючи фібробласти та мегакаріоцити. Підвищена експресія клітинних рецепторів GPIa/IIa виявлена на поверхні тромбоцитів у гомозигот по алелю Т (генотип Т/Т), у той час як у гомозигот по алелю С (генотип С/С) спостерігалось зниження експресії. Наявність Т-алеля асоціюється зі збільшенням швидкості адгезії тромбоцитів, що може бути фактором ризику тромбофілії. Виявивши генотип за цим маркером, можна оцінити генетичну схильність до інфаркту міокарда та інсульту [5].

Останнім часом у літературі розглядається вплив поліморфізму гена ITGA2 на перебіг ГХ із супутньою ІХС, але наявні дані суперечливі, що становить зацікавленість у подальшому дослідженні.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета роботи – вивчити взаємозв'язок поліморфізму гена ITGA2 з факторами серцево-судинного ризику та функціональною активністю тромбоцитів у хворих на ГХ із супутньою ІХС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У процесі дослідження нами було обстежено 50 хворих на ГХ, які перебували на лікуванні у відділенні кардіології Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 2, серед яких було 18 чоловіків та 32 жінки (основна група). Середній вік пацієнтів становив $66,34 \pm 10,02$ років. Кількість днів від появи перших симптомів ГХ серед 50 пацієнтів у середньому була $8,38 \pm 7,53$ днів. До контрольної групи увійшло 25 практично здорових, зіставних з основною групою за віком і статтю осіб відповідного віку, які не страждали на ГХ, із них 13 жінок і 12 чоловіків. Діагноз ГХ було встановлено відповідно до клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) і Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 [7]. Під час обстеження хворих використовувалась алгоритмізована стандартна тематична карта, яка включала розділи анамнезу, загального клінічного, інструментального та лабораторного дослідження. Вивчення гемостатичних параметрів у венозній крові було проведено одразу під час госпіталізації хворого у відділення. Вивчення функціональної активності тромбоцитів здійснювалось на лазерному агрегометрі Viola Aggregation Analyser з комп'ютеризованим аналізом кривих світлопропускання та особливостей агрегатів тромбоцитів. Водночас вивчалась наявність спонтанної агрегації тромбоцитів. Для молекулярно-генетичного аналізу використовувались зразки ДНК пацієнтів, виділені з венозної крові сорбентним методом (досліджуваний матеріал поміщали в 100 мкл фізіологічного розчину, який містився в поліпропіленовій пробірці об'ємом 1,5 мл (тип Епіндорф), змішували, пробірку щільно закривали, використовували протягом 2 годин після виділення ДНК). Поліморфізм С807Т гена ITGA2 було визначено методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням двопримерної системи (визначення генетичного поліморфізму за допомогою алель-специфічної ПЛР, набір SNP, апарат Applied Biosystems). Рівень загального холестерину було визначено за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора А-25 BioSystems (Іспанія). Для кожного хворого було розраховано серцево-судинний ризик за стандартною шкалою SCORE (%) згідно з рекомендаціями з профілактики ССЗ (ESC, 2012). Статистичну обробку результатів виконано з використанням комп'ютерної програми SPSS 17.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізувавши наявність основних факторів ССЗ у пацієнтів із ГХ ми дійшли висновку,

що гіперхолестеринемія була наявна у 90 % хворих, ожиріння – у 38 %, а ЦД – у 20 %. Нами було досліджено можливий взаємозв'язок між підвищенням рівня загального холестерину та поліморфізмом гена ITGA2. На основі результатів генотипування та відповідно до мети обстеження всі хворі було розподілені на три групи: до I увійшло 15 пацієнтів (30 %) з генотипом С/С, до II – 16 пацієнтів (32 %) з генотипом С/Т, до III – 19 пацієнтів (38 %) з генотипом Т/Т. Використовувались лише ті фактори ризику, які могли бути потенційно детерміновані, у тому числі генетично.

Після аналізу факторів ризику в підгрупах було встановлено, що ожиріння, ЦД, підвищення АТ (САТ \geq 180 мм рт. ст.) спостерігалися практично однаково (без статистично значущої різниці) у трьох групах. Проте якщо в усіх хворих, носіїв Т-алеля, зареєстровано гіперхолестеринемію (100 % у II та III групах), то в групі із С/С-алелем лише у 66,7 %, що значно відрізняє цей показник як від групи з С/Т, так і від групи з генотипом Т/Т ($p < 0,05$) (таблиця 1).

Таблиця 1. Поширення деяких факторів ризику ССЗ залежно від генотипу

Генотип	С/С (%)	С/Т (%)	Т/Т (%)
Гіперхолестеринемія	66,7*	100	100
Ожиріння	33,3	37,5	42,1
ЦД	20	25	15,8

Примітка. * – $p < 0,05$

Зважаючи на виявлені відмінності, а також беручи до уваги те, що носійство Т-алеля, як і гіперхолестеринемії, є фактором ризику підвищення тромбоутворення, нами було проаналізовано особливості змін тромбоцитарної активності у хворих із різними генотипами залежно від рівня холестерину (рисунок 1).

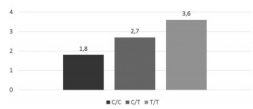


Рисунок 1. Рівень спонтанної агрегації залежно від генотипу

Примітка: Відмінності значень спонтанної агрегації між групами