

Ляхоцька А. В., асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Гіперхолестеринемія як фактор стратифікації ризику у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від поліморфізму гена ITGA2

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 Biola 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 C807T гена ITGA2 було визначено методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням двопрямірної системи (визначення генетичного поліморфізму за допомогою алейл-специфічної ПЛР, набір SNP, апарат Applied Biosystems). Рівень загального холестерину було визначено за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора A-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).

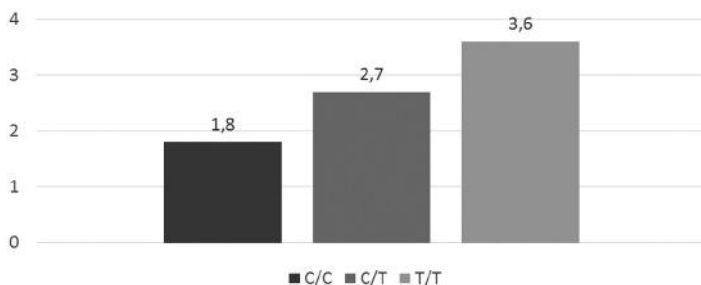


Рисунок 1. Рівень спонтанної агрегації залежно від генотипу

Примітка. Відмінності значень спонтанної агрегації між групами є статистично значущими ($p < 0,05$).

Носійство Т-алеля корелювало не тільки зі ступенем спонтанної агрегації тромбоцитів, що було очікуваним, враховуючи роль ITGA2 в процесах активації тромбоцитів, а й з рівнем загального холестерину ($r = +0,49$, $p = 0,043$). Таким чином, генотипування ITGA2 можна застосовувати для визначення ризику серцево-судинних подій як маркер генетичної схильності до тромбоутворення, а також як опосередкований показник, що асоціюється з гіперхолестеринемією. Виявлені зміни свідчать про необхідність більш жорсткого контролю рівня холестеринемії у хворих – носіїв Т-алеля ITGA2.

ДИСКУСІЯ

Визначення ризику розвитку ускладнень у пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи має цінність. Проведене у 2014 році дослідження «Polymorphism in Integrin ITGA2 is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals» показало, що загальний рівень холестерину, тригліцеридів та ліпопротеїнів низької щільності були значно вищими в досліджуваних пацієнтів, ніж у контрольній групі. Наявність алеля Т гена ITGA2 збільшувало в 1,226 раза відносний ризик ішемічного інсульту, ніж алель С, а загальний холестерин був вище у носіїв Т-алеля, ніж у нативних носіїв ($p < 0,05$) [8].

Багато факторів ризику, які входять до відомих шкал ризику, зокрема SCORE, мають генетичну детермінованість. Останнім часом було показано, що певні гени, які визначають, наприклад, схильність до тромбозів, мають асоціацію також із факторами серцево-судинного ризику. Проте подібні дослідження поодинокі, а це питання потребує подальшого вивчення. У нашій роботі проведено оцінювання факторів ризику, які потенційно можуть мати генетичну детермінованість залежно від поліморфізму гена, що визначає ступінь адгезивності тромбоцитів, що, своєю чергою, має велике значення в ініціації початкових ланок згортальної системи крові. Проведений аналіз дав змогу виявити певну залежність між наявністю мутованого Т-алеля та гіперхолестеринемією, яка спостерігалась у 100 % хворих із генотипом С/Т і Т/Т. Слід зазначити, що дослідження інших авторів підтверджують можливість подібної асоціації, проте цей феномен вивчали лише в японській когорти населення [8].

Отже, зважаючи на те, що носійство Т-алеля гена ITGA2 у хворих на ГХ асоціюється з підвищеною активністю тромбоцитів і збільшенням ризику серцево-судинних подій, визначення поліморфізму С807Т гена ITGA2 може вважатися корисним у пацієнтів високого серцево-судинного ризику з метою своєчасного проведення профілактичних заходів щодо запобігання тромботичним ускладненням, а також більш жорсткого контролю холестеринемії.

ВИСНОВКИ

1. Поліморфізм гена ITGA2 асоціюється зі ступенем спонтанної агрегації тромбоцитів, при цьому носійство алеля Т призводить до

прогресивного зростання її рівня, яке в монозигот за T-алелем набувало найбільших значень.

2. Носійство T-алеля гена ITGA2 як у моно-, так і в гетерозиготному стані позитивно корелює із вмістом загального холестерину крові, що збільшує прогностичну значущість цього показника щодо визначення серцево-судинного ризику та зумовлює необхідність більш жорсткого контролю холестеринемії у хворих з генотипом C/T і T/T.

Liakhotska A. V., Teaching Assistant

Department of Propaedeutic of Internal Medicine no. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Hypercholesterolaemia as a stratification risk factor in patients with hypertension depending on the ITGA2 gene polymorphism

SUMMARY. In our work, the results of polymorphism analysis of the integrated GPIa glycoprotein platelet receptor in patients with hypertension and high risk according to the SCORE scale are presented. The T-allele carrier was established to be typical for 68 % of patients and combined with hypercholesterolaemia. The results suggest that in this patients category, the allele carrier of this gene is associated with two cardiovascular risk factors – hypercoagulability and hypercholesterolaemia, which should be taken into account when choosing further patient management tactics.

METHODS. 50 patients from cardiology department of the Kyiv Clinical Railway Transport Hospital no. 2 were included. The study involved patients with hypertension and high risk according to the SCORE scale.

According to the results of genotyping and the purpose of the survey, all the patients were divided into three groups: the first group included 15 patients with the genotype C/C, the second group included 16 patients with the genotype C/T and the third group included 19 patients with the genotype T/T.

RESULTS. After analyzing the main CVS factors presence in patients with hypertension, we came to the conclusion that hypercholesterolaemia was present in 45 patients, obesity in 19 patients, diabetes mellitus in 10 patients, acute cerebrovascular accident in 5 patients, elevated blood pressure at onset (SAP \geq 180 mm Hg) in 16 patients.

After risk factors analyzing in subgroups, it was found that obesity, diabetes, and increased blood pressure were on the same level (without a statistically significant difference) in 3 groups. However, if at all the T-carriers patients with hypercholesterolaemia were recorded, then in the group with C/C allele only 66.7 % patients with hypercholesterolaemia were indicated, which significantly differentiates this indicator from both the C/T group and the T/T genotype ($p < 0.05$)

KEYWORDS: hypertension, gene ITGA2 polymorphism, hypercholesterolaemia, cardiovascular risk.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2016 рік : довідник / [МОЗ України, Центр медичної статистики]. – Київ, 2017. – 171 с.
2. Нетяженко В. З. Дисліпідемія як фактор кардіоваскулярного ризику / В. З. Нетяженко, О. Г. Пузанова / Внутрішня медицина. – 2009. – № 3(15). – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/10281>.
3. Анализ полиморфизма генов системы гемостаза в развитии острой ишемии мозга у пациентов молодого и среднего возраста / А. Н. Овсянникова, В. В. Машин, Л. А. Белова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – Режим доступу: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15017>
4. Сіренко Ю. М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії / Ю. М. Сіренко. – Донецьк, 2011. – 288 с.
5. Multiple ways to switch platelet integrins on and off / J. M. Cosemans, B. F. Iserbyt, H. Deckmyn, J. W. Heemskerk // J Thromb Haemost. – 2008. – Vol. 6. – P. 1253–61.
6. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall, [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – P. 2315–2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
7. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, Narkiewicz K., [et al.] // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34(28). – P. 2159–2219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151.
8. Polymorphism in Integrin ITGA2 is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals / J. X. Lu, Z. Q. Lu, S. L. Zhang, [et al.] // Balkan Med J. – 2014. – Vol. 31(1). – P. 55–59. DOI: 10.5152/balkanmedj.2013.7993.

REFERENCES

1. MOZ Ukrainy, Tsentr medychnoi statystyky. [Indices of health and the use of health resources in Ukraine for 2015: reference book]. Kyiv; 2016. (in Ukrainian).
2. Netiazhenko VZ, Puzanova OH. [Dyslipidemia as a cardiovascular risk factor]. Vnutrishnia medytsyna. 2009;3(15). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/10281>. (in Ukrainian).
3. Ovsyannikova AN, Mashin VV, Belova LA, Saenko YV, Vasitsky NR, Abramova VV. [Analysis of gene polymorphism at hemostasis system in the development of acute cerebral ischemia in patients of young and middle age]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2014;5. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15017>. (in Russian).
4. Sirenko YM. [Hypertension and arterial hypertension]. Donetsk; 2011. (in Ukrainian).
5. Cosemans JM, Iserbyt BF, Deckmyn H, Heemskerk JW. Multiple ways to switch platelet integrins on and off. J Thromb Haemost. 2008;6:1253–61.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on

Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.

7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159–219. DOI: 10.1093/eurheartj/eh151

8. Lu JX, Lu ZQ, Zhang SL, Zhi J, Chen ZP, Wang WX. Polymorphism in Integrin ITGA2 is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals. *Balkan Med J.* 2014;31(1):55–9. DOI: 10.5152/balkanmedj.2013.7993

Стаття надійшла в редакцію 04.10.2017 р.

Тестостерон и кардиоваскулярный риск

27

Можливості і перспективи використання еноксапарину в пацієнтів із різними клінічними варіантами ішемічної хвороби серця

40

Ингибиторы PCSK9 – новое направление в лечении гиперхолестеринемии и атеросклероза

64

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ