

## ГЕНОТИПИРОВАНИЕ ПО ГЕНАМ GРIІА И ПРОТРОМБИНА ПАЦИЕНТОВ С ДИСЛИПИДЕМИЯМИ, СТРАДАЮЩИХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.

Касапова Е.Н., Мяндина Г.И., Затолочина К.Э., Зотова Т.Ю., Фролов В.А.

Российский университет дружбы народов, кафедра биологии и общей генетики, кафедра патологической физиологии, г.Москва

Одним из наиболее важных факторов риска развития ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и других сердечно-сосудистых осложнений являются нарушения липидного обмена. Для оценки нарушений липидного обмена и вероятности развития атеросклероза повсеместно используют определение у больных уровня общего холестерина и триглицеридов сыворотки крови, определение концентраций в сыворотке липопротеидов очень низкой, низкой и высокой плотности (ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП), а так же их соотношение, называемое «индексом атерогенности».

$$IA = (ЛПНП + ЛПОНП) : ЛПВП$$

Как полагают, процесс атерогенеза начинается при значении ИА выше 3.0-3.1.

С целью снижения риска развития осложнений ишемической болезни сердца и гипертонической болезни и уровня смертности от сердечно-сосудистых заболеваний необходимо проводить коррекцию дислипидемических состояний. Однако, наряду с эффективностью и удобством в применении гиполипидемических средств (статинов), отмечается наличие ряда побочных эффектов, сдерживающих их применение в широкой клинической практике. В этих условиях при оценке выбора лекарственных средств необходимо использование дополнительных критериев, выделяющих среди больных с дислипидемиями группу нуждающуюся в более интенсивном наблюдении и терапии. В связи с этим изучались возможности использования генетической предрасположенности, определяемой аллельными вариантами генов GРIІА и протромбина (коагуляционного фактора FII) в качестве критерия для определения первоочередных групп риска по развитию сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.

Были обследованы 92 человека с дислипидемиями (в группу включались пациенты с уровнем общего холестерина выше 5.0 ммоль/л и/или индексом атерогенности выше 3) в возрасте от 40 до 71 года (средний возраст - 53.05 года).

В группе пациентов с дислипидемиями исследовалось аллельное распределение генов GРIІА и протромбина, а также частота заболеваемости ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью. Выраженность гипертонической болезни оценивалась по максимальным цифрам систолического артериального давления (1 степень: 140-160 мм рт ст; 2 степень: 160-180 мм рт ст; 3 степень: выше 180 мм рт ст), а так же по объему антигипертензивной терапии, применяемой у каждого конкретного пациента.

При подборе антигипертензивной терапии достигался уровень артериального давления  $\leq 140/90$  мм рт ст. С этой целью применялась монотерапия антигипертензивными препаратами основных групп или, при необходимости, проводилась комбинированная терапия. Помимо числа комбинируемых групп препаратов учитывались применяемые суточные дозировки антигипертензивных средств (в % от максимальной суточной терапевтической дозы). При этом рассматривался объем базовой длительной амбулаторной терапии, необходимой для поддержания стабильной гемодинамики на уровне АД  $\leq 140/90$  мм рт. ст.

Результаты исследования представлены в табл. 1 и табл. 2.

Таблица 1. Основные показатели контингента больных в зависимости от их генотипа.

Показатель	PLA1/A1	PLA1/A2
1.Количество пациентов, (чел) (% от общего числа обследованных)	58 (63%)	34 (37%)
2.Средний возраст, (годы)	53.20	54.69
3.Уровень холестерина, (ммоль/л)	6.43	6.38
4.Индекс атерогенности	3.48	3.30
5.Частота ИБС (% от числа пациентов в группе)	28 (48.2%)	20 (58.8%)
6.Частота осложнений ИБС (ОИМ, МА) (% от общего числа больных ИБС в группе)	10 (37%)	14 (70%)
7.Артериальная гипертензия (частота в группе)	48 (83%)	34 (100%)

Сокращения: ОИМ- острый инфаркт миокарда в анамнезе.

МА- мерцательная аритмия, постоянная или пароксизмальная форма.

Таблица 2. Объем антигипертензивной базовой терапии (постоянный прием) в процентах от максимальной терапевтической суточной дозы в группах гетеро- и гомозигот по гену GРIІА.

Группа препаратов	Пациенты PLA1/A1 (% от максимальной терапевтической суточной дозы препарата)	Пациенты PLA1/A2 (% от максимальной терапевтической дозы препарата)

		суточной дозы препарата)
Ингибиторы-АПФ (100%= диротон 10мг/сут)	31,56%	72,44%
Диуретики (100%= арифон 2.5 мг/сут)	46,05%	84,70%
$\beta$ -блокаторы (100%= конкор 10мг/сут)	14,34%	30,14%
Блокаторы Са-каналов (100%= верапамил 80мг x2р/сут)	15,14%	7,14%

В той же группе пациентов с дислипидемиями, описанной выше, проводилось генотипирование по мутантному аллелю гена протромбина G20210A. Обследованы 61 человек, среди которых: гомозиготы по дефектному аллелю G20210A/A составляли 3 человека (5%), гетерозиготы G20210A/G составляли 4 человека (6.5%), гомозиготы по нормальному аллелю G20210G/G составили 54 человека (88.5%). Причем наличие в геноме мутантного аллеля гена протромбина G20210A утяжеляет течение ишемической болезни сердца, вызывает увеличение частоты осложнений ИБС, таких как нарушения ритма и острый инфаркт миокарда.

В результате данного исследования выявлено, что наличие в генотипе аллеля PLA2 гена интегрин GRP3a и аллеля 20210A гена протромбина является у больных с дислипидемиями генетическим фактором риска не для развития ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии как таковых. Данные аллели определяют осложненное нестабильное течение этих заболеваний. У больных с дислипидемиями аллель PLA2 гена GRP3a сопряжен с большей частотой осложнений, эти больные требуют многокомпонентной терапии и больших доз препаратов, относящихся к различным группам антигипертензивных средств, а также большей продолжительности лечения для стабилизации артериального давления. Таким образом, определение генотипа гена GRP3a и гена протромбина у пациентов с дислипидемиями может быть использовано как дополнительный критерий в прогнозировании тяжести течения сердечно-сосудистых заболеваний, в оценке риска возможных осложнений, в решении вопроса об объеме базисной антигипертензивной и кардиотропной терапии, а также целесообразности применения гиполлипидемических средств.