

МЕДИЦИНА

УДК 616.1+616-037+681.3:575.191

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ
ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

© 2003 г. М.М. Батюшин, В.П. Терентьев, Н.В. Михайлов

It was work out the principles of medical genetic consultation from the metabolic syndrome. We consists the determination of genetic risk of his demonstrations. We produced individual and population forecasting components. We learned the dependence between the efficacy of the hypotensive therapy and the degree of the arterial hypertension genetic determination.

Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность патологических состояний и метаболических расстройств, объединенных генетической общностью механизмов наследования и высокой распространенностью в популяции экономически развитых стран. Под МС понимают следующие патологические состояния [1]:

- дислиппротеидемия;
- артериальная гипертензия;
- избыточная масса тела, абдоминальное ожирение;
- гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа;
- гиперурикемия;
- гиперкоагуляция и гипервискозный синдром;
- атеросклероз, в том числе ишемическая болезнь сердца;
- микроальбуминурия.

В последнее время понятие МС дополнилось такими патологическими состояниями, как эндотелиальная дисфункция, гиперренинемия, гиперальдостеронизм, гипострогения (менопаузальный метаболический синдром), гипогомоцистенемия и др. Анализ генетической детерминации отдельных составляющих МС широко представлен в исследованиях отечественных и зарубежных ученых [2–6]. Однако медико-генетических исследований МС не проводилось. Целью нашего исследования являлась разработка принципов медико-генетического консультирования больных, страдающих МС, и членов их семей.

Материал и методы

Исследование включало в себя три этапа:

1 этап – количественное определение наследственной отягощенности к МС (расчет коэффициентов наследуемости маркеров МС, а также их генотипических значений);

2 этап – составление индивидуальных и популяционных прогностических модулей, посредством которых осуществлялось прогнозирование формирования фенотипической картины МС у родственников больных в индивидуальном и групповом масштабах; проверка точности прогностических модулей;

3 этап – оценка генетической детерминации первичной профилактики и медикаментозной терапии больных с МС с последующей разработкой пакета рекомендаций по лечению и профилактике больных МС в зависимости от генотипических значений маркеров МС.

Для реализации 1 этапа было обследовано 162 человека (средний возраст – $44,66 \pm 1,57$ лет), из них 67 больных МС и 95 их кровных родственников. Из проявлений МС у больных были: артериальная гипертензия (АГ), избыточный вес тела, гиперлиппротеидемия. В статистическом представлении обследовано 28 семей от 4 до 20 членов семьи в каждой (5,79 члена семьи в среднем). Всем обследованным проводилось определение антропометрических (индекса массы тела – ИМТ, окружности талии – ОТ и окружности бедер – ОБ, толщины кожно-подкожной складки над трицепсом – ТКПСТ и под лопаткой – ТКПСЛ) и гемодинамических параметров (систолического – САД, и диастолического артериального давления – ДАД), липидограммы (общего холестерина – ОХС, холестерина липопротеидов высокой плотности – ХС-ЛПВП, холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности – ХС-ЛПНП и ЛПОНП, триацилглицеридов – ТАГ, индекса атерогенности – ИА), порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) по методике R. J. Henkin [7], психологической дезадаптации по шкале тревожности С.О. Spilberger [8]. Для всех маркеров МС рассчитывался коэффициент наследуемости h^2 , который определялся корреляционным методом путем удвоения коэффициента корреляции по изучаемому маркеру в парах: родитель-потомок [9]:

$$h^2 = 2 \cdot r_{p-n},$$

где r_{p-n} – коэффициент корреляции в группе родитель – потомок.

Расчет генотипических значений признаков осуществлялся с помощью математических моделей прогнозирования генотипических уровней маркеров пробанда по данным фенотипических уровней факторов риска его кровных родственников [10,11]. В основу моделей положены уравнения регрессии генотипа пробанда на фенотипы его родственников и собственный фенотип [9,12]. Изучено 59 комбинаций (источ-

ников информации), которые в значительной степени охватывают возможные варианты семейного генеалогического анализа. Данные комбинации оценок являются классическими, методы их расчета, а также данные об эффективности различных комбинаций оценки подробно освещены в [10].

На 2 этапе осуществлялась разработка индивидуальных и популяционных прогностических модулей на основании данных, полученных на 1 этапе. В основу составления модуля лег анализ взаимоотношений генотипа и фенотипа признака. Если генотипическое значение маркера МС является высоким, а его фенотипическая реализация нормальной, это свидетельствует о позитивном влиянии факторов антириска, т.е. факторов внешней среды, профилирующих развитие патологического маркера. Если генотипическое значение маркера нормальное, а фенотипическое – высокое, то на организм влияют факторы риска, т.е. факторы внешней среды, способствующие формированию патологического маркера. В случае наличия высоких или нормальных генотипа и фенотипа маркера, влияние на организм факторов риска и антириска примерно одинаково. Если предположить, что факторы риска и антириска будут стационарно существовать и в следующем поколении популяции, то можно с высокой степенью вероятности рассчитать значения маркеров МС потомков больных первого поколения. Это позволило нам сформировать группы генетического риска развития МС. За основу данного расчета была взята группа больных и их родственников, обследованная на 1 этапе.

Если предположить, что профилактическая модифицируемость фенотипических значений маркеров МС, т.е. их изменяемость под влиянием медикаментозной терапии, будет зависеть от их генотипического значения, то эффективность лечения МС у больных с разной степенью генетической детерминации будет разной. На 3 этапе исследования с целью подтверждения этой гипотезы обследовано 50 больных АГ (мужчин – 7, женщины – 43, средний возраст – $58,14 \pm 4,7$ года) и 100 их кровных родственников первой степени родства (мужчин – 42, женщин – 58, средний возраст – $39,9 \pm 1,9$ лет). Больным до лечения и ежедневно в процессе лечения (в течение 20 дней), а также их родственникам однократно регистрировалось САД и ДАД. Всем больным назначалась стандартная комбинация гипотензивных препаратов (индапамид, нифедипин, эналаприл малеат). С целью определения генетического риска развития АГ производились расчеты генотипических уровней САД и ДАД с помощью уравнений линейной регрессии генотипа больного на фенотипы его и его родственников. При этом h^2 был равен для САД 0,298, для ДАД 0,468. Вычисления производились с использованием компьютерной программы «ПРОКАРД-ГБ» [5]. Условно больные были подразделены на две группы в зависимости от уровня генотипа САД: с высоким генетическим риском развития АГ по САД (генотип САД ≥ 145 мм рт. ст.) и отсутствием риска (генотип САД < 145 мм рт. ст.), а также две группы в зависимости от

уровня генотипа ДАД: с высоким генетическим риском развития АГ по ДАД (генотип ДАД ≥ 90 мм рт. ст.) и отсутствием риска (генотип ДАД < 90 мм рт. ст.).

Результаты и их обсуждение

Рассмотрим результаты 1 этапа исследования. Коэффициент наследуемости САД, равный 0,298 ($p < 0,05$), указывает на долю генотипа в фенотипе маркера, равную 29,8 %, тогда как на паратипические влияния приходится 70,2 % ($100 - 29,8 = 70,2$ %), это соответствует высокой степени профилактической модифицируемости САД. В большей степени наследственность влияет на формирование ДАД (доля влияния равна 46,8 %, $p < 0,05$). Воздействия внешней среды на формирование маркера составляют 53,2 %.

Нами показано влияние наследственности на формирование солевого аппетита. Это влияние заключается в том, что у родственников больных АГ величина ПВЧПС выше, чем у лиц контрольной группы. Коэффициент наследуемости ПВЧПС равен 0,425 ($p < 0,01$), т.е. ПВЧПС наследуется на 42,5 %. Сознательное профилактическое ограничение потребления поваренной соли с пищей действительно является результатом паратипических воздействий, но при этом вкусовые ощущения обследуемого не только генетически детерминированы, но и зависят от наличия АГ у его родственников.

При генетико-статистическом анализе показателей липидного спектра получены h^2 . Наибольшая генетическая детерминация отмечена по отношению к ОХС, который наследуется на 69,4 % ($p < 0,001$). ХС-ЛПВП наследуется на 63,6 % ($p < 0,001$), ХС-ЛПНП – на 51,2 % ($p < 0,001$). Ниже оказался h^2 ХС-ЛПОНП (0,398, $p < 0,01$) и ТАГ (0,49, $p < 0,05$), что говорит о большем влиянии на формирование этих показателей факторов внешней среды.

В исследовании показана высокая роль наследственности в становлении таких антропометрических параметров, как ОТ, ОБ, ТКПСТ и ТКПСЛ. Коэффициент наследуемости ОТ равен 0,673 (67,3 %, $p < 0,001$), при этом на долю паратипических влияний приходится 32,7 %. Еще в большей степени наследуется ОБ (0,893, $p < 0,001$), оставляя на паратипические влияния всего 10,7 %. Интегральный показатель ОТ/ОБ наследуется на 36,2 % ($p < 0,05$), несмотря на высокую наследуемость входящих в его состав величин. ТКПСТ наследуется на 82,6 % ($p < 0,001$), вклад паратипических влияний на формирование признака составляет 17,4 %. Еще в большей степени генетически детерминирована ТКПСЛ и наследуется на 97,8 % ($p < 0,001$), при этом паратипические факторы практически на оказывают воздействия на формирование признака.

Индекс массы тела наследуется на 30 % ($p < 0,05$), в формировании признака велико влияние факторов внешней среды. Это объясняет удовлетворительные результаты профилактики повышенной массы тела.

При исследовании наследуемости параметров шкалы самооценки нами отмечено, что роль генотипа

в формировании реактивной тревожности составляет 62,3 %, личностной тревожности – 44,6 %. Таким образом, реактивная тревожность в большей степени, чем личностная генетически детерминирована.

На 2 этапе исследования были получены следующие результаты.

Группы генетического риска неоднородны не только по причине риска, но и по продолжительности и интенсивности профилактического воздействия (табл.1).

Таблица 1

Интенсивность и длительность профилактического воздействия при среднем h^2 признака

Параметр воздействия	Группа риска		
	Генотипическая и фенотипическая	Генотипического	Фенотипического
Интенсивность	Высокая	Средняя	Низкая
Длительность воздействия	Пожизненно	Пожизненно	До устранения фактора риска

При высоком h^2 признака устранить фактор риска сложно, и требуется высокая интенсивность профилактического воздействия в группах генотипического, генотипического и фенотипического риска, тогда как в группе фенотипического риска интенсивность воздействия средняя. При низком h^2 признака интенсивность профилактического воздействия в группе генотипического риска средняя, в группах фенотипического, генотипического и фенотипического риска – низкая.

Интенсивность профилактического воздействия ранжируется на низкую, среднюю и высокую. Каждой градации соответствует комплекс профилактических мероприятий, в большей или меньшей степени влияющий на фактор риска. Данная классификация, разработанная в ходе генетико-статистического анализа, основывается на различной степени наследственной детерминации маркеров МС. Назрела необходимость дифференцированного подхода к профилактике МС с учетом наследственной отягощенности пробанда, наличия у него тех или иных факторов риска развития заболевания.

Прогнозирование маркеров МС осуществляется на популяционном и индивидуальном уровнях. Рассмотрим популяционный уровень прогнозирования.

Математическую модель прогнозирования генотипа признака можно использовать для расчета средних уровней факторов риска будущего поколения людей, формирование которого завершится через 20–25 лет. Проверка результатов прогностической задачи становится возможной при сравнении прогнозируемых данных с фактическими (фенотипическими), снятыми с популяции через 20–25 лет. Однако мы предлагаем еще один способ проверки результатов прогноза, являющийся точным и приемлемым для решения данной прогностической задачи.

Из нашей группы были отобраны лица в количестве 94 человек (пробанды), из них лиц мужского пола – 40, женского пола – 54, средний возраст составил $36,7 \pm 1,57$ лет. Отбор пробандов осуществлялся с учетом наличия у них родственников родительского поколения и боковых родственников. Сначала определяли генотип маркера пробанда по данным его родственников из этой группы с использованием комбинаций: C+M+O, F₁+C, C, O+M+MO+OO, F₁ (где C – сибс, M – мать, O – отец, F₁ – потомок, MO – мать отца, OO – отец отца). Средняя величина генотипа по группе является прогнозируемой величиной фактора риска у пробанда. Затем определяли среднюю величину фенотипа (фактическую) маркера пробанда, т.е. прогнозируемые уровни маркера (генотипические) определялись по анализу показателей у родственников пробандов, а фактические уровни маркера – в группе пробандов. Сравнение фактических (фенотипических) и прогнозируемых уровней маркеров определяло точность прогноза.

В том случае, если фактический и прогнозируемый уровни фактора риска совпадали и достоверно не отличались друг от друга, прогноз считался точным, если разница между этими показателями оказывалась статистически значимой, прогноз считался неточным.

С целью проверки предложенного нами способа популяционного прогноза были отобраны 16 признаков (табл.2). Различия между прогнозируемыми и фактическими средними уровнями маркеров МС

Таблица 2

Средние прогнозируемые и фактические уровни маркеров МС по данным популяционного прогноза

Показатель	Фактический уровень	Прогнозируемый уровень	p
САД, мм рт. ст.	$134 \pm 1,9$	$137 \pm 0,7$	н. д.
ДАД, мм рт. ст.	$83 \pm 1,1$	$85 \pm 0,8$	н. д.
ПД, мм рт. ст.	$51 \pm 0,8$	$52 \pm 1,1$	н. д.
СГД, мм рт. ст.	$100 \pm 1,1$	$102,3 \pm 1,1$	н. д.
ПВЧПС, % NaCl	$1,102 \pm 0,134$	$1,131 \pm 0,06$	н. д.
ОХС, ммоль/л	$5,043 \pm 0,13$	$5,324 \pm 0,088$	н. д.
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$1,339 \pm 0,044$	$1,278 \pm 0,027$	н. д.
ХС-ЛПНП и ЛПОНП, ммоль/л	$3,704 \pm 0,125$	$3,85 \pm 0,74$	н. д.
ТАГ, ммоль/л	$2,152 \pm 0,083$	$2,081 \pm 0,039$	н. д.
ИА	$2,77 \pm 0,102$	$3,013 \pm 0,101$	н. д.
ИМТ, кг/м ²	$25,81 \pm 0,56$	$26,78 \pm 0,14$	н. д.
ОТ, см	$97,1 \pm 1,4$	$94,6 \pm 0,6$	н. д.
ОБ, см	$116,1 \pm 3,2$	$107,3 \pm 3,5$	н. д.
ОТ/ОБ	$0,836 \pm 0,015$	$0,881 \pm 0,02$	н. д.
ТКПСТ, см	$2,7 \pm 0,2$	$3 \pm 0,2$	н. д.
ТКПСЛ, см	$3 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,2$	н. д.

Примечание: н. д. – не достоверно.

в обследуемой группе оказались недостоверными. Таким образом, представленная математическая модель может использоваться для прогнозирования

структуры средних величин маркеров МС на популяционном уровне. Прогноз является точным, достоверность которого может быть проверена предложенным нами способом. Результаты прогнозирования могут послужить материалом для моделирования структуры маркеров МС у будущего поколения популяции.

Индивидуальное прогнозирование направлено на определение генотипа маркера МС будущего ребенка (пробанда) при проведении медико-генетического консультирования семьи и является составным элементом популяционного прогнозирования. В ходе индивидуального прогнозирования у пробанда выделяют те признаки, генотипические значения которых превышают нормальные фенотипические. По этим признакам пробанд с раннего детства включается в группу генотипического риска. Это заставляет активизировать профилактические мероприятия в отношении МС.

Нами проводилось индивидуальное прогнозирование МС с помощью определения генотипов маркеров МС. Для этого было отобрано тринадцать признаков: САД, ДАД, ПВЧПС, ОХС, ХС-ЛПНП и ЛПОНП, ХС-ЛПВП, ТАГ, индекс массы тела, ОТ/ОБ, ТКПСТ, ТКПСЛ, РТ и ЛТ. В ходе исследования отмечено наличие высоких или пограничных генотипов сразу нескольких маркеров МС у каждого пробанда (рис.1).

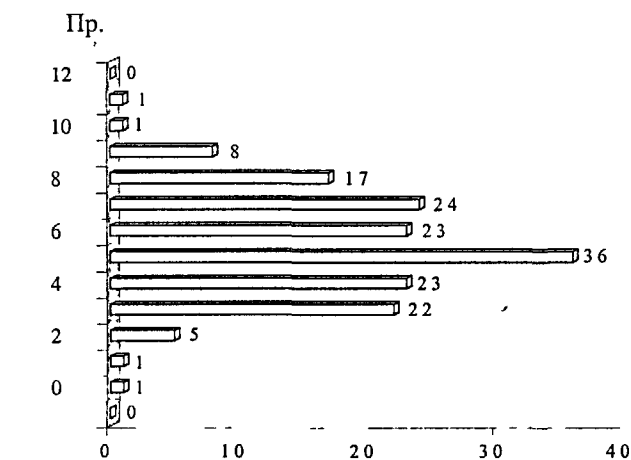


Рис.1. Распределение обследованных в зависимости от количества прогнозируемых признаков, имеющих высокий или пограничный генотип

На третьем этапе исследования были получены следующие результаты.

Исходное значение САД в исследуемой группе составило $179,4 \pm 3,5$, ДАД — $105,6 \pm 3,3$ мм рт. ст. После определения генотипов САД и ДАД и подразделения обследованных на группы осуществлялось сравнение исходных уровней САД и ДАД. Фенотипы САД и ДАД в группе высокого генетического риска развития АГ (группа I) были достоверно выше таковых в группе отсутствия риска (группа II — низкого риска). Данный факт является косвенным свидетельством влияния наследственности на формирование такого фенотипического признака, как АД (рис. 2).

На фоне стандартной гипотензивной терапии в течение 20 дней наблюдалось снижение САД и ДАД.

Проанализированы уровни и темпы снижения АД у больных в зависимости от наличия или отсутствия генетического риска развития АГ. САД в течение первых двух дней было выше в группе высокого риска, а затем (вследствие более значимого снижения)

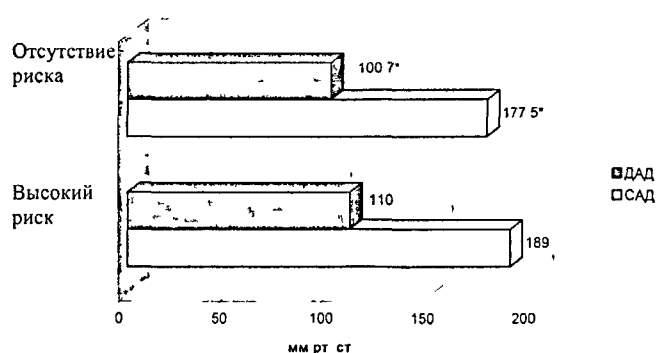


Рис. 2. Фенотипические значения САД и ДАД в зависимости от наличия генетического риска АГ. * — $p < 0,05$.

сравнивалось с САД в группе низкого риска и достоверно не отличалось от него на протяжении всего курса лечения. Аналогичные данные были получены и в отношении ДАД. В первые пять дней лечения ДАД было выше в группе высокого риска, а затем в связи с большим снижением сравнивалось с ДАД в группе низкого риска. Таким образом, в группе высокого генетического риска исходные уровни АД выше, чем в группе низкого риска, однако АД в первые дни лечения снижается тем значительнее, чем выше генетический риск развития АГ. Темпы абсолютного снижения САД практически во все дни терапии были более существенными в группе высокого риска (рис. 3). Аналогичные данные были получены при анализе темпов снижения ДАД, которые были достоверно более высокими в группе высокого риска на 2, 9 – 16-й дни терапии. В остальные дни разница в показателях была недостоверной, однако сохраняла однонаправленную тенденцию (рис. 4).

При неоднородной гипотензивной реакции у больных с МС в зависимости от генетического риска развития АГ, следует учитывать этот факт при подборе терапии. У больных МС с высоким генетическим риском развития АГ лечение необходимо начинать с более мягкой гипотензивной терапии, поскольку интенсивное инициальное лечение может привести к резкому снижению АД.

Учитывая удовлетворительные результаты профилактической модифицируемости таких маркеров МС, как избыточный вес тела, повышенный солевой аппетит, артериальная гипертензия, их нужно использовать как основу лечения МС. Высокая генетическая детерминация нарушений липидного обмена становится причиной, объясняющей низкую эффективность профилактических мер в отношении гиперлипотеидемий у лиц с высокой генетическим риском их развития. Поэтому гиперлипотеидемия должна помимо диеты контролироваться гиполипидемическими медикаментами. На этом основан индивидуальный подход к терапии МС при медико-генети-

ческом консультировании. Значительно упрощает медико-генетическое консультирование компьютери-

зация вычислительного процесса с помощью оригинальной программы «ПРОКАРД-П».

мм рт. ст.

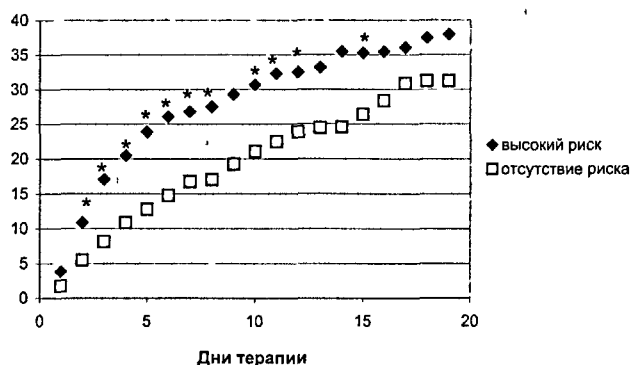


Рис. 3. Темпы абсолютного снижения САД в о время лечения. * – $p < 0,05$

мм рт. ст.

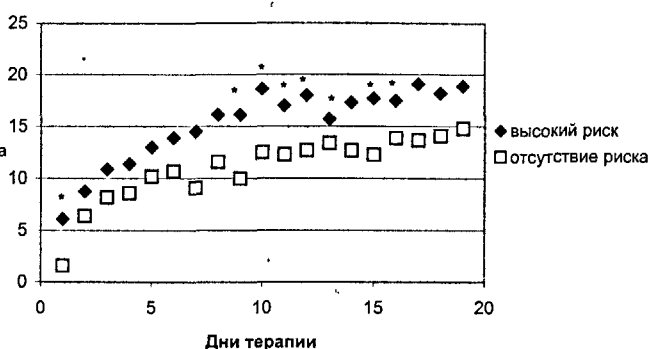


Рис. 4. Темпы абсолютного снижения ДАД во время лечения. * – $p < 0,05$

Таким образом, медико-генетическое консультирование при МС включает в себя:

- определение маркеров МС у больного и и его родственников;
- расчет генотипических значений маркеров и составление индивидуального прогноза для потомков первой линии;
- формирование генетически ориентированной системы профилактики и лечения МС на уровне семьи.

Выводы

Разработаны алгоритмы количественного анализа наследственной предрасположенности к МС, выявлена различная степень наследуемости маркеров МС, свидетельствующая о генетической неоднородности МС.

Созданы эффективно функционирующие индивидуальный и популяционный прогностические модули МС.

Выявлена и обоснована необходимость разработки генетически ориентированной системы профилактики и лечения МС.

Литература

1. Бутрова С.А. // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9. № 2. С. 7–12.
2. Бубнов Ю. И., Арабидзе Г. Г., Павлов А. А. // Кардиология. 1997. № 1. С. 4–7.
3. Шулуто Б. И. // Кардиология. 1994. № 11. С. 34–37.
4. Lopes HF., et al. // Hypertension. 1997. № 30. P. 629–631.
5. Narkiewicz K. et al. // American Journal of Hypertension. 1997. Vol. 10. № 4. Pt. 1. P. 467–470.
6. Widgren B. R. et al. // Metabolism: Clinical & Experimental. 1994. Vol. 43. № 7. P. 883–889.
7. Henkin R. J. et al. // J. of Clinical Investigation. 1963. Vol. 42. P. 727–735.
8. Spielberger C. O. et al. Manual for state - trait anxiety inventory. Palo Alto, 1970.
9. Лепер П. П., Никоро З. С. Генетико-математические основы оценки племенных качеств животных. Новосибирск, 1966. С.143.
10. Михайлов Н. В., Кабанов В. Д., Каратунов Г. А. Селекционно-генетические аспекты оценки наследственных качеств животных. Новочеркасск, 1996
11. Терентьев В. П., Батюшин М. М., Михайлов Н. В. Медико-генетическое консультирование и первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Ростов на/Д, 1999.
12. Фалконер Д. С. Введение в генетику количественных признаков. М., 1958.