



# Оценка распространенности факторов риска в случайной городской выборке мужчин и женщин

М.Н. Мамедов\*, А.А. Евдокимова, З.Н. Токарева, С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов

## Авторы:

**Мамедов Мехман Ниязи оглы**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории прогнозирования и оценки сердечно-сосудистого риска ФГБУ ГНИЦ ПМ МЗ РФ, Москва, Россия;

**Евдокимова Альбина Александровна**, главный терапевт Минздрава Чувашской Республики, соискательница ФГБУ ГНИЦ ПМ МЗ РФ, Москва, Россия;

**Токарева Зоя Никодимовна**, главный специалист по профилактике Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия;

**Деев Александр Дмитриевич**, к.ф. — м.н., руководитель лаборатории биостатистики ФГБУ ГНИЦ ПМ МЗ РФ, Москва, Россия;

**Шальнова Светлана Анатольевна**, профессор, руководитель отдела эпидемиологии ХНИЗ ФГБУ ГНИЦ ПМ МЗ РФ, Москва, Россия;

**Оганов Рафаэль Гегамович**, главный научный сотрудник, руководитель отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ ГНИЦ ПМ МЗ РФ, Москва, Россия

## Резюме

**Цель.** Изучить распространенность расширенного спектра факторов риска (ФР), а также определить суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР) в случайной выборке популяции взрослого населения г. Чебоксары.

**Материал и методы.** Для исследования была сформирована случайная выборка ( $n = 1800$ ) из 749 мужчин и 1051 женщины в возрасте 30–69 лет. Полностью обследование завершили 1570 (87,2%) человек. Все респонденты опрошены по стандартному вопроснику; у всех определяли антропометрические показатели, артериальное давление, уровни липидов крови, концентрацию глюкозы натощак и через 2 часа после нагрузки.

**Результаты.** В случайной выборке лиц трудоспособного возраста традиционные ФР широко распространены. У 76,1% респондентов выявлены нарушения питания, 62% имеют гиперхолестеринемию, 52,6% ведут малоподвижный образ жизни, у 39,2% респондентов выявлена артериальная гипертензия (АГ) и у 25% респондентов диагностирован низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. Среди мужчин 43% курят и 27,4% употребляют алкоголь выше пороговых доз, вызывающих соматические расстройства. Среди метаболических факторов наиболее часто встречаются гипертриглицеридемия (27%) и абдоминальное ожирение (22,1%). У каждого четвертого респондента выявлен высокий уровень стресса. В случайной выборке взрослых лиц, каждый четвертый респондент имеет низкий или умеренный суммарный ССР по шкале SCORE,

\* Автор, ответственный за переписку. Тел. +7 926 228 33 09, факс +7 499 5536 903, электронная почта: mmamedov@mail.ru

тогда как высокий и очень высокий риск отмечен в 19% случаях. Между уровнем суммарного ССР и метаболическими ФР обнаружена статистически значимая связь, тогда как корреляция с тахикардией и хроническим стрессом отсутствовала.

**Заключение.** В городской популяции отмечена высокая частота распространенности традиционных и метаболических ФР, большинство из которых имеют линейную зависимость от возраста и гендерные различия.

### Ключевые слова:

эпидемиология, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска.

### Prevalence of cardiovascular risk factors in a random sample of Russian men and women

Mamedov M.N., Yevdokimova A.A., Tokareva Z.N., Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G.

#### Authors:

**Mehman N. Mamedov**, MD, PhD, Head of the Laboratory of Prognosis and Correction of Cardiovascular Risk, National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Albina A. Yevdokimova**, MD, Head Physician of the Ministry of Health of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia

**Zoya N. Tokareva**, MD, Chief Specialist in the Prevention of the Ministry of Health of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia

**Alexander D. Deev**, PhD, Head of the Laboratory of Biostatistics, National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Svetlana A. Shalnova**, MD, PhD, Head of the Department, National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Rafael G. Oganov**, MD, PhD, FACC, FESC, National Research Centre for Preventive Medicine

### Summary

*The aim of the study was to assess the prevalence of cardiovascular risk factors and total cardiovascular risk profiles in a random sample of the adult population of Cheboksary (Russia).*

*Random sample of 749 men and 1,051 women (n = 1,800), aged 30 to 69 years from of the city of Cheboksary (Volga Federal District, Russia). The study was completed by 1,570 people (87.2%). All respondents completed a standardized questionnaire and had a number of examinations, including anthropometric measurement and measurement of blood pressure (BP), blood lipids, fasting glucose and glucose after a two-hour glucose load.*

*A high prevalence of traditional risk factors was detected in this random sample of a working age population. Nutritional disturbances, with different degree of manifestation, were revealed in 76.1% of participants, hypercholesterolemia in 62%, sedentary lifestyle in 52.6%, hypertension in 39.2%, and low levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in 25%. Tobacco addiction and excess alcohol consumption, leading to physical disorders, was detected in 43% and 27.4% men, respectively. Most common metabolic factors were hypertriglyceridemia (27%) and 42 abdominal obesity (22.1%). One in four participants scored positively for a high level of psychological stress. Low or medium total cardiovascular risk was observed in one in 25% of participants, with high total risk detected in 19% of cases. Risk assessment was performed using the Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) scale. A significant correlation was identified between total cardiovascular risk and metabolic risk factors, and a lack of correlation was detected between tachycardia and chronic anxiety.*

*An urban population in Russia is characterized by a high prevalence of traditional risk factors and metabolic risk factors, most of which have a linear association with age but with differences between sexes.*

### Keywords

Epidemiology, cardiovascular disease, risk factors

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их осложнения (ССО): инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт (МИ), занимают первое место среди причин высокой смертности и ранней инвалидизации взрослого населения в современной России [1, 2]. По данным ВОЗ Российская Федерация (РФ) занимает первое место по сердечно-сосудистой смертности среди европейских стран, значительно опережая другие экономически развитые страны [3-6]. Одной из основных причин столь высокой распространенности ССЗ является несвоевременное выявление и коррекция факторов риска (ФР) [1, 4].

В разные годы в СССР и РФ были проведены эпидемиологические исследования по изучению распространенности ФР ССЗ, в результате которых было показано, что артериальная гипертония (АГ), курение, злоупотребление алкоголем и стресс являются доминирующими ФР у взрослых [5-7]. С другой стороны за последние годы в развитии ССЗ заметно вырос интерес к метаболическим ФР, которые в сочетании с традиционными в 2-3 раза увеличивают вероятность развития осложнений ССЗ и их ССО [8]. Успех первичной профилактики ССЗ во многом зависит от успешного контроля ФР, и требует проведения масштабных популяционных исследований [9].

За последние годы в России эпидемиологические исследования по изучению распространенности ФР, их сочетания и вклада в суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР) малочисленны, что затрудняет принятие обоснованных решений по стратегии профилактики и оценке ее эффективности [11].

Цель настоящего исследования — изучение распространенности широкого спектра ФР в случайной выборке популяции взрослого населения г. Чебоксары для оптимизации подходов к реализации профилактических программ, проводимых в регионе.

## Материал и методы

Работа выполнена в рамках плановой темы ФГБУ Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России и Минздрава Чувашии.

**Формирование выборки.** С помощью таблицы случайных чисел из 224 терапевтических участков 7 лечебно-профилактических учреждений города Чебоксары отобрали 30 терапевтических участков, вычислив  $k=224:30=7$  (каждый седьмой уча-

сток). Затем по спискам прикрепленного населения в возрасте 30-69 лет из каждого отобранного участка выбрали каждого тридцатого респондента (в среднем из 1800 человек прикрепленного населения каждый тридцатый;  $1800:30=60$ ; всего по 60 респондентов с участка). Таким образом, в исследование были включены 1800 человек (749 мужчин и 1051 женщин) в возрасте 30-69 лет. Отклик составил 88,7%.

**На первом этапе** по стандартной анкете, содержащей вопросы о семейном анамнезе, наследственности, статусе курения, потреблении алкоголя, уровне физической активности (ФА), характере питания, опросник Роуза, данные о психологическом и диабетическом статусах, опрос по течению артериальной гипертонии (АГ) и сопутствующим заболеваниям, принимаемым лекарствам, были опрошены 1718 человек. В дальнейшем 148 респондентов (8,7%) по различным причинам не приняли участие в инструментальных обследованиях: определение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), окружности талии (ОТ), электрокардиография (ЭКГ) в покое, и биохимические исследования: общий ХС (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), уровень сахара натощак и через 2 ч. после нагрузки

К курящим относили лиц, выкуривающих хотя бы одну сигарету/папиросу в сут. Статус курения определяли следующим образом: никогда не курившие, курившие в прошлом, курящие в настоящее время.

Статус потребления алкоголя оценивали по следующим критериям: не употребляли алкоголь в течение последнего года, для мужчин: мало и умеренно < 168 г этанола в нед., много > 168 г этанола в нед.; для женщин: мало и умеренно < 84 г этанола в неделю, много > 84 г этанола в нед.

ФА оценивалась как нормальная ФА: в положении сидя < 5 ч в день и ходьба пешком ежедневно не менее 30 мин и/или занятия физкультурой не менее 2 ч в нед., и низкая ФА (НФА): в положении сидя > 5 ч в день и ходьба пешком ежедневно < 30 мин и/или занятия физкультурой < 2 ч в нед. или ходьба пешком ежедневно < 30 мин и занятия физкультурой < 2 ч в нед.).

При оценке питания пользовались вопросником ВОЗ, включающем вопросы по частоте питания, приема пищевой соли, углеводов, животных жиров и белков. За нарушения приема пищевой соли принимаются досаливание приготовленной пищи и/или ежедневный прием соленных продуктов. Избыточным считали прием животных жиров

при ежедневном употреблении колбасных изделий и/или употребление сливочного масла > 4 чайных ложек в день и/или > трех яиц в нед. За нарушения потребления углеводов принимали ежедневное потребление мучных и кондитерских изделий. Нарушения питания определяли как легкой степени (ст.) — один из видов нарушения углеводного, жирового и минерального обменов; средней ст. — два вида нарушения питания; выраженной ст. — все три нарушения; здоровое питание — в случае отсутствия вышеуказанных нарушений.

Уровень стресса устанавливали, используя вопросник Reeder L, включающий 7 вопросов для оценки психоэмоциональной реакции, поведения на работе и в личной жизни. Уровень фактического хронического стресса в зависимости от суммы баллов оценивали как высокий (балл 1–2), средний (балл 2,01–3) и низкий (балл 3,01–4).

#### **Клинико-инструментальные исследования.**

Антропометрическое обследование: масса тела (МТ) фиксировалась с точностью до 0,1 кг. Индекс МТ (ИМТ — индекс Кетле) рассчитывали как отношение МТ в кг к квадрату роста в м по формуле:  $ИМТ = \text{кг}/\text{м}^2$ . Согласно рекомендациям ВОЗ ОТ измерялась между краем нижнего ребра и крестцовым отделом подвздошной кости с точностью до 0,1 см. Для оценки абдоминального ожирения (АО) использовали критерии АТР III (Adult Treatment Panel III) — ОТ  $\geq 102$  см для мужчин и  $\geq 88$  см для женщин и Международной федерации диабета (МФД) — ОТ  $\geq 94$  см для мужчин и  $\geq 80$  см для женщин.

АД измеряли с точностью до 2 мм рт. ст. двукратно с интервалом 5 мин в положении сидя, в покое. Для анализа использовали среднюю величину двух измерений. За АД принимали уровень АД > 140/90 мм рт. ст., и/или когда больной получает антигипертензивную терапию (АГТ); информированность: больной знает о наличии у него АД; лечение: больной получает лечение, но оно неэффективно, т.е. АД выше целевого; эффективность лечения: больной получает АГТ и АД достигает целевых значений.

У всех респондентов регистрировали ЭКГ в покое в 12 стандартных отведениях. ЭКГ расшифровывали по специальной схеме, разработанной для этого исследования (адаптирована из стандартов Миннесотского кода).

**Лабораторные исследования.** Кровь из локтевой вены брали утром натощак после 12-часового голодания.

Содержание ОХС (ммоль/л) и ТГ в сыворотке определяли с помощью ферментных наборов фир-

мы *Human* на биохимическом, автоматическом анализаторе «ALCYON 160» (серия 14161416), метод фотоколориметрический по конечной точке CHOD — PAP (реактивы фирмы HUMAN). ХС ЛВП (ммоль/л) определяли тем же методом, что и ОХС, после осаждения из сыворотки липопротеидов низкой плотности и липопротеидов очень низкой плотности (ЛНП и ЛОНП) фосфовольфрамом  $\text{Na}$  с  $\text{MgCl}_2$ . ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedwald, et al.  $\text{ХС ЛНП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛВП})$ . Гиперхолестеринемия (ГХС) установлена при превышении уровня ОХС в крови 5 ммоль/л, гипертриглицеридемия (ГТГ) при концентрации ТГ > 1,7 ммоль/л, низкий уровень ХС ЛВП для мужчин < 1,1 ммоль/л, а для женщин < 1,3 ммоль/л.

Тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) проводили после ночного голодания в течение 8–12 ч. После забора крови натощак испытуемый менее чем за 5 мин выпивал 75 г глюкозы, растворенной в 250–300 мл воды. Через 2 ч осуществлялся повторный забор крови. Концентрацию глюкозы в плазме венозной крови определяли глюкозооксидазным методом на фотоэлектроколориметре КФК-3. Согласно критериям ВОЗ уровень глюкозы натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л рассматривается как гипергликемия натощак, ее концентрация через 2 часа после нагрузки > 7,8 ммоль/л как постпрандиальная гипергликемия.

**Статистический анализ результатов.** Ввод данных в региональном исследовательском центре производился в системе ACCESS MS OFFICE, их редактирование и статистический анализ осуществляли в системе статистического анализа данных и извлечения информации SAS (*Statistical Analysis System*) сотрудниками ГНИЦ ПМ. Описательные числовые характеристики исследуемых переменных: средние, частоты, стандартные отклонения и стандартные ошибки — получены с помощью процедур PROC SUMMARY, PROC UNIVARIATE, PROC FREQ. Используются стандартные критерии значимости:  $\chi^2$ , t-тест Стьюдента (двухвыборочный) и критерий Фишера (F-тест) дисперсионного анализа.

#### **Результаты и обсуждение**

Социально-демографические показатели выборки сопоставимы с аналогичными данными других популяционных исследований [6, 7, 14]. В случайной выборке количество женщин оказалось на 50% больше по сравнению с мужчинами (табл. 1). ~ 65% респондентов находились в возрастных диапазонах 40–49 и 50–59 лет. Анализ национального состава показывает, что две трети респондентов были чувашской

Таблица 1

## Социально-демографические показатели случайной выборки взрослых лиц

Возраст			
30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет
15,4%	29,7%	35,7%	19,2%
Национальность			
чуваши	русские	украинцы	другие
67,7%	29,5%	0,8%	1,7%
Семейное положение			
неженатые	женатые	разведены	вдовцы
7,3%	76,4%	9%	7,3%
Статус образования			
высшее	специальное	среднее	неоконченное среднее
24,5%	38,2%	35%	2,4%
Статус работы			
не работают		работают	
35,4%		64,6%	

национальности, ~ 30% русские. Большинство респондентов (76,4%) состоят в браке, разведенные составляют 9%, неженатые и вдовцы по 7,3%. Высшее образование имеет каждый четвертый респондент, тогда как у большинства респондентов образование является специальным (38,2%) или средним (35%). Среди респондентов 64,6% работают.

К традиционным ФР относят курение, АГ, тахикардию, злоупотребление алкоголем, НФА, неправильное питание, ГХС, низкий уровень ХС ЛВП, наследственная отягощенность по ССЗ и метаболическим нарушениям. В качестве новых ФР рассматриваются ГТГ, гипергликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) через 2 часа после нагрузки, АО и хронический стресс [11].

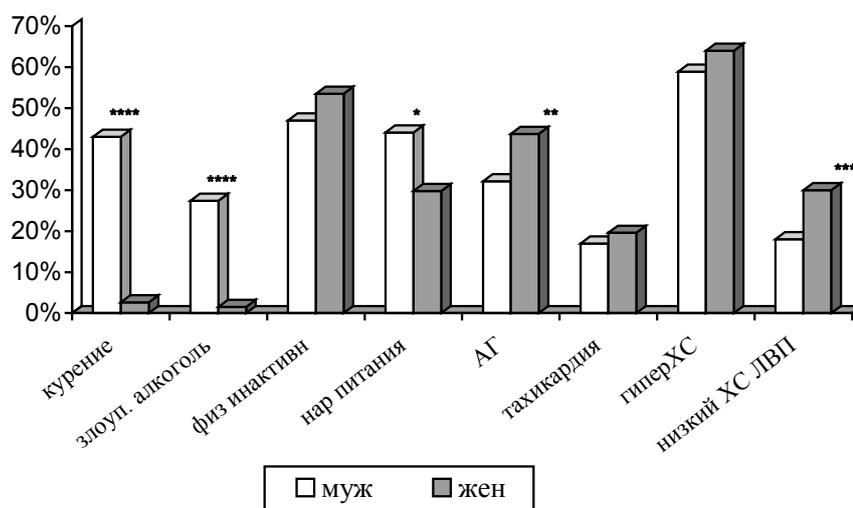
Согласно полученным результатам среди мужчин — 43% курят в настоящее время, каждый третий никогда не курил, и 23% бросили курить. Анализ частоты курения в различных возрастных группах среди мужчин демонстрирует, что каждый второй мужчина в возрасте 30–59 лет относится к категории курящих, тогда как в старшей возрастной группе число курящих в 2 раза меньше. Мужчины молодого возраста только в 12% случаев отказываются от курения, в старшей возрастной группе этот показатель оказался в 3 раза больше. Среди женщин регулярными курильщиками являются ≤ 3%. Полученные результаты несколько отличаются от других российских исследований. В результате телефонного опроса, проведенного в 3 городах России среди мужчин курят от 56% до 61,1%, среди женщин этот показатель составляет от 19,6% до 31,7%. Возможно, что эти различия обусловлены социально-этническими особенностями выборки [5, 12].

Не вызывает сомнения тот факт, что злоупотребление алкоголем резко повышает общую смер-

тность (ОС) и от ишемической болезни сердца (ИБС) [7,9]. В России эта проблема весьма актуальна. В представленной выборке почти каждый третий мужчина употребляет алкоголь выше пороговых доз, вызывающих соматические расстройства; причем эта тенденция более заметна в возрасте 30–59 лет. В старшей возрастной группе злоупотребляют несколько меньше ~ 18%. Среди женщин этот показатель значительно ниже и не превышает 1,5%.

Относительный риск НФА сопоставим с такими мощными ФР как курение, АГ и ГХС [13]. В настоящее время для выявления лиц с НФА широко используются анкетные методы [7]. В исследовании для оценки ФА респондентов использовали стандартную анкету, включающую вопросы по продолжительности положения сидя на рабочем месте, ежедневной ходьбе пешком и занятиям физкультурой. Результаты исследования свидетельствуют, что каждый второй респондент имеет НФА, при этом между мужчинами и женщинами статистически значимое различие отсутствует. В разных возрастных диапазонах этот фактор как среди мужчин, так и среди женщин встречается с одинаковой частотой.

Была дана оценка ст. нарушения питания в случайной выборке. Согласно данным анкетирования в случайной выборке лиц трудоспособного возраста только каждый четвертый респондент питается рационально; ~ 40% респондентов имеют легкие нарушения, средние нарушения питания выявлены у 27%, тогда как нарушения питания выраженной ст. зарегистрированы не более чем в 8% случаев. Среди женщин число лиц без нарушения питания статистически больше по сравнению с мужчинами, тогда как среди мужчин нарушения питания средней и выраженной ст. встречаются чаще. Анализ возрастных особенностей нарушения питания по-



**Рис. 1.** Распространенность традиционных ФР во взрослой популяции города Чебоксары.

Примечание: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,002$ , \*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$  — достоверность различия между мужчинами и женщинами.

казал, что в различных возрастных диапазонах средние и выраженные нарушения питания распространены с одинаковой частотой.

АГ — один из важных и достаточно изученных ФР в РФ [11,14]. Этому во многом способствовала целевая федеральная программа 2002–2008 гг. В настоящем исследовании в среднем 39,2% респондентов имеют АГ различной ст. тяжести, при этом среди мужчин АГ распространена достоверно реже по сравнению с женщинами. Полученные результаты сопоставимы со средними показателями по стране [14]. Существует линейная зависимость между возрастом и уровнем АД. Если в молодом возрасте АГ обнаружена у 11% респондентов, то в старших возрастных отмечается увеличение частоты АГ: 40–49 лет — 26,1%, 50–59 лет — 48,8%, и 60–69 лет — 64%, соответственно.

Одной из задач настоящего исследования является анализ адекватности лекарственной терапии у пациентов с АГ. В целом, большинство пациентов (77,6%) получали АГТ, и только 22,4% больных АГ не лечились. Мужчины с АГ, использующие АГТ, составили 72%, тогда как > 80% женщин получали различные антигипертензивные препараты (АГП) ( $p < 0,04$ ). На монотерапии находились 48% пациентов с АГ, среди которых каждый второй достигал целевого уровня АД — 55% среди мужчин и 49% среди женщин. Комбинированную АГТ получали 29% пациентов с АГ, среди которых целевые уровни АД достиг каждый третий пациент — 41% среди мужчин и 22,8% среди женщин. В целом, в городе Чебоксары информированность и эффективность лечения АГ выше по сравнению со средними показателями по России [14].

В настоящем исследовании было выявлено, что ГХС является одним из распространенных ФР ССЗ. В случайной выборке лиц трудоспособного возраста ГХС диагностирована в 62% случаев. Среди мужчин повышенный уровень ОХС обнаружен в 58,9% случаев, тогда как среди женщин ГХС имела место в 64% случаев. Наибольшее число респондентов (43,7%) имеют мягкую ГХС, тогда как умеренная и выраженная ГХС диагностирована в 14,8% и 2,7% случаев, соответственно. Полученные результаты сопоставимы с данными из других регионов. При эпидемиологическом исследовании, инициированном ГНИЦПМ в различных регионах России, показано, что ~ 60% взрослого населения имеют концентрацию в крови ОХС > 5,2 ммоль/л и у ~ 20% этот показатель > 6,5 ммоль/л [15, 16].

Наряду с этим была изучена частота низкого уровня антиатерогенного ХС ЛВП, который является одним из независимых ФР ИБС [17]. На момент обследования каждый четвертый респондент ( $n=399$ ) имел низкий уровень ХС ЛВП. Среди мужчин низкий уровень ХС ЛВП диагностирован в 18% случаев, среди женщин он встречается достоверно чаще и составляет 30% ( $p < 0,001$ ). В целом, с возрастом отмечается тенденция к увеличению числа лиц с низким уровнем ХС ЛВП как среди мужчин, так и среди женщин. Среди женщин в двух возрастных группах частота низкого уровня ХС ЛВП достоверно выше по сравнению с мужчинами — 25,5% vs 13,2% ( $p < 0,05$ ), 29,9% vs 16,2% ( $p < 0,005$ ). Частота традиционных ФР среди мужчин и женщин представлена на рис. 1.

Согласно результатам международного исследования INTERHEART ( $n=30$  тыс. пациентов с ОКС из 52

стран мира) в развитии ИМ наряду с классическими ФР важную роль играют другие ФР, включая стресс, депрессию, ожирение (Ож), сахарный диабет (СД), и низкое потребление овощей и фруктов [1].

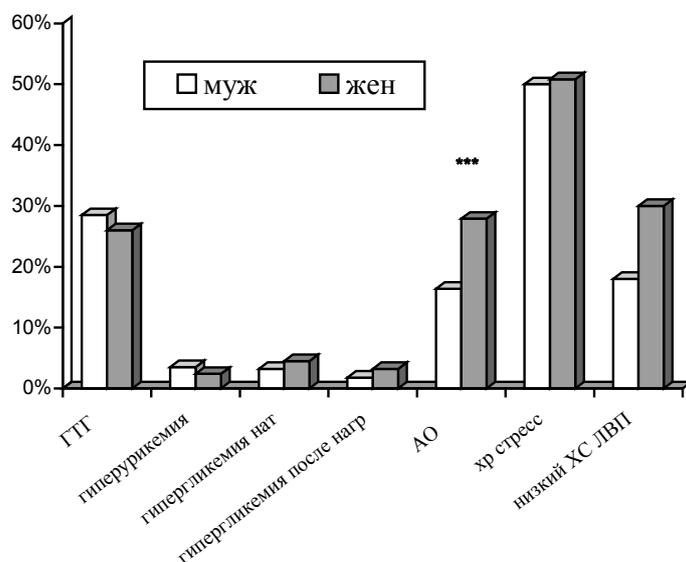
В случайной выборке лиц трудоспособного возраста ГТГ диагностирована в 27% случаев: 28,5% среди мужчин и 26% среди женщин. При этом большинство пациентов (25,5%) имели мягкую (1,7–2,3 ммоль/л) и умеренную ГТГ (2,3–4,5 ммоль/л). Отмечается увеличение частоты ГТГ с возрастом: от 20,8% в 30–39 лет до 28,7% в 60–69 лет. ГТГ является одним из важных метаболических нарушений, имеющих тесную связь с неправильным образом жизни и другими ФР. По данным ГНИЦПМ среди лиц с АГ и высоким ССР ГТГ выявлена в 40,2% случаев, из них 35% в сочетании с ГХС [10].

В последние годы Ож рассматривают как один из доминирующих метаболических ФР ССЗ. Согласно результатам эпидемиологических исследований в США 61% взрослого населения страдает избыточной МТ (ИзМТ) и Ож [18]. Интересно, что за последние годы отмечается увеличение распространенности Ож на 50%. В Российской популяции Ож выявляют в 51% случаев, что сопоставимо с данными других европейских стран [19, 20]. В представленной выборке каждый второй мужчина имеет нормальную МТ, среди женщин аналогичный показатель отмечен у 44,2%. Численность мужчин и женщин с ИзМТ примерно одинакова, составляет 38,4% и 34,4%, соответственно. Среди женщин Ож встречается чаще в ~ 3 раза по сравнению с мужчинами — 21,4% и 7,4%, соответственно. Отмечается достоверное увеличение частоты ИзМТ и Ож с возрастом — от 22,7% и 5,4% в возрасте 30–39 лет до 43,9% и 20,3% в возрасте 60–69 лет, соответственно. Была проанализирована распространенность АО. Среди мужчин АО по критериям АТР III выявлена у 16,4%, тогда как среди женщин это нарушение зарегистрировано у 27,9%. В репрезентативной российской выборке (n=5760 мужчин и n=7768 женщин) стандартизованные по возрасту показатели АО составляют  $10,1\% \pm 0,5\%$  среди мужчин и  $38,9\% \pm 0,5\%$  среди женщин [21]. В настоящем исследовании для изучения АО также использовали критерий МФД, согласно которым АО диагностируется значительно чаще — в среднем у 48%. АО по критериям МФД выявлено у 15% мужчин, тогда как среди женщин это нарушение диагностировано в > 60% случаев. С возрастом отмечается значительное увеличение распространенности АО — 5% в 30–39 лет до 29,6% в 60–69 лет. В целом, частота АО оказалась больше по сравнению с частотой Ож. Это связано с тем,

что у лиц уже с пограничными значениями индекса Кетле АО достаточно выражено.

СД объявлен ВОЗ «пандемией» XXI века. Медико-социальная значимость СД определяется развитием ранней инвалидизации и высокой смертностью вследствие макро- и микрососудистых осложнений [22,23]. Результаты нескольких авторитетных исследований продолжительностью 12–20 лет показали, что СД служит строгим предиктором и независимым ФР ССЗ [24, 25]. Предиабет, включая высокую гликемию натощак и НТГ, рассматривают как метаболическую стадию, промежуточную между нормальным гомеостазом глюкозы и СД [8]. С другой стороны предиабет служит независимым ФР ССЗ [25]. В ноябре 2005 г объединенная комиссия ВОЗ и МФД приняли резолюцию, в которой указано, что «для полноценной оценки гликемического статуса необходимо проведение ПТТГ». В настоящем исследовании всем респондентам, за исключением лиц с установленным диагнозом «Сахарный диабет», был выполнен ТТГ. Согласно полученным результатам гипергликемия натощак выявлена у 3,9%, тогда как гипергликемия после нагрузки встречается достоверно реже — 2,5% ( $p < 0,04$ ). Среди лиц в возрасте 30–39 лет нарушения углеводного обмена не выявлены. В возрастном диапазоне 40–49 лет оба вида гипергликемии встречаются с одинаковой частотой (2,4–2,6%). В старших возрастных группах отмечается увеличение частоты гипергликемии, преимущественно гипергликемия натощак — в 2 раза чаще по сравнению с гипергликемией после нагрузки.

Впервые научно доказанные данные о значении психосоциальных факторов в развитии ССЗ были опубликованы в середине XX столетия. В экспериментальных исследованиях показано, что хронический стресс вызывает, с одной стороны, повреждение эндотелия сосудов, запуская процессы атерогенеза, с другой, — активацию симпатoadреналовой системы (САС), что приводит к повышенной вазоконстрикции и усилению активности тромбоцитов [26]. По данным анкетирования в популяции взрослого населения города Чебоксары стрессу низкой ст. подвержены наименьшее число респондентов — 11,2%, каждый второй взрослый из случайной выборки имеет стресс средней ст., тогда как стресс высокой ст. выявлен у 38,3% респондентов. Мужчины и женщины одинаково подвержены различным ст. стресса. Была изучена связь частоты стресса с возрастом. В возрасте 30–39 лет каждый четвертый респондент подвержен стрессу средней или высокой ст. В средних возрастных группах отмечается двукратное уве-



**Рис. 2.** Распространенность новых ФР во взрослой популяции города Чебоксары.

Примечание. \*\*\* $p < 0,001$  — достоверность различия между мужчинами и женщинами

личение числа лиц, подверженных стрессу средней ст., при этом число лиц, подверженных стрессу высокой ст., меньше по сравнению с группой лиц молодого возраста. В старшей возрастной группе число лиц, подверженных стрессу высокой степени, увеличивается. Не обнаружена четкая связь между частотой стресса высокой ст. и различным статусом семейного положения, уровнем образования. Обобщенные результаты распространенности метаболических ФР и хронического стресса представлена на рис. 2.

Таким образом, в ходе одномоментного, эпидемиологического исследования было продемонстрировано, что в отдельно взятом городе Приволжского федерального округа традиционные и метаболические ФР имеют высокую частоту распространения. Большинство ФР находятся в линейной зависимости от возраста. Некоторые ФР по частоте обладают гендерными различиями. При разработке стратегии первичной профилактики необходимо учитывать не только традиционные, но и новые ФР, ввиду их высокой распространенности.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937-52.
2. Puska P. Successful strategies to influence national diets: the Finnish experience. *Zdrav Var*. 2003; 43: 191-6.
3. Medical and demographic characteristics of the Russian Federation. 2006. Statistics 2007; 179 p. Russian (Медико-демографические показатели Российской Федерации. 2006. Статистические материалы 2007; 179 с).
4. Oganov RG, Maslennikova GY, Shalnova SA, Deev AD. The value of cardiovascular and other non-communicable diseases to the health of the Russian population. *Profilaktika zabolevanij i ukreplenie zdorov'ja*. 2002; 2: 3-7. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2002; 2: 3-7).
5. Potjomkina RA, Glazunov IS, Kuznetsova OY, et al. The study of the prevalence of behavioral risk factors for noncommunicable diseases in the population of Moscow, St. Petersburg and Tver by telephone survey. *Profilaktika zabolevanij i ukreplenie zdorov'ja*. 2005; 3: 3-16. Russian (Потемкина Р.А., Глазунов И.С., Кузнецова О.Ю. и др. Изучение распространенности поведенческих факторов риска неинфекционных заболеваний среди населения Москвы, Санкт-Петербурга и Твери методом телефонного опроса. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2005; 3: 3-16).
6. Varlamova TA, Popova NA, Naumova VV, et al. The results of the 10-year monitoring of trends in cardiovascular risk factors and their determinants (MONICA project) in the adult population of Moscow. «Actual problems of noncommunicable diseases.» Report from scientific conference. Moscow, 1995; 29. Russian (Варламова Т.А., Попова Н.А., Наумова В.В. и др. Результаты 10-летнего мониторинга трендов ССЗ и факторов риска их определяющих (проект МОНИКА) среди взрослого населения Москвы. «Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний». Матер докл научн практ конф. Москва 1995; 29).

7. Glazunov IS, Potjomkina RA, Popovich MV, et al. Development of the monitoring system of behavioral risk factors for chronic non-communicable diseases in Russia (study in Moscow.) Max press. Moscow 2002; 6-95. Russian (Глазунов И.С., Потемкина Р.А., Попович М.В. и др. Разработка системы мониторингования поведенческих факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний в России (исследование в Москве). Макс-пресс. Москва 2002; 6-95).
8. Ziramet P, Shaw J, Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabetic medicine* 2003; 20 (9): 693-702.
9. Oganov RG. The concept of risk factors as a basis for the prevention of cardiovascular diseases. *Vrach.* 2001; 7: 3-6. Russian (Оганов Р.Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Врач.* 2001; 7: 3-6).
10. Mamedov MN. Metabolic syndrome — more than the combination of risk factors: principles of diagnosis and treatment. Publication of Wörwag Pharma. Moscow 2006; 7-42. Russian (Мамедов М.Н. Метаболический синдром — больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения. Издание Верваг фарма. Москва 2006; 7-42).
11. Oganov RG. Prevention of CVD: the ability to practice health care. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2002; 1: 5-9. Russian (Оганов Р.Г. Профилактика ССЗ: возможность практического здравоохранения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2002; 1: 5-9).
12. Maslennikova GY, Martynchik SA, Shalnova SA, et al. Health and socio-economic losses caused by smoking male population of Russia. *Profilaktika zabolovanij i ukreplenie zdorov'ja.* 2004; 3: 5-9. Russian (Масленикова Г.Я., Мартынчик С.А., Шальнова С.А. и др. Медицинские и социально-экономические потери, обусловленные курением мужского населения России. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.* 2004; 3: 5-9).
13. Iestra J.A., Kromhout D., Vander Schouw Y.T. et al. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation.* 2005; 112: 924-34.
14. Shalnova SA, Balanova YA, Konstantinov VV, et al. Hypertension: prevalence, awareness, acceptance and effectiveness of antihypertensive treatment in the population of the Russian Federation. *RKZH* 2006; 4: 45-50. Russian (Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *РКЖ* 2006; 4: 45-50).
15. Perova NV, Metel'skaja VA. Atherogenic disturbances in lipid transport system: approaches to diagnosis and correction. *Atmosfera.* 2002, 1: 24-7. Russian (Перова Н.В., Метельская В.А. Атерогенные нарушения в системе транспорта липидов: подходы к диагностике и коррекции. *Атмосфера.* 2002; 1: 24-7).
16. Diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines. Publication of VNOK. Moscow 2005; 14-5. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Издание ВНОК. Москва 2005; 14-5).
17. Assman G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). *European Heart Journal* 1998; 19 (Supp A): A2-11.
18. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285: 2486-97.
19. Konstantinov VV, Deev VV, Kapustina AV, et al. The prevalence of overweight and its association with mortality from cardiovascular disease and other non-communicable diseases in the male population in the cities in different regions. *Kardiologija.* 2002; 10: 15-9. Russian (Константинов В.В., Деев А.Д., Капустина А.В., и др. Распространенность избыточной массы тела и ее связь со смертностью от сердечно-сосудистых и других ХНИЗ среди мужского населения в городах разных регионов. *Кардиология.* 2002; 10: 15-9).
20. James WPT, Jackson-Leach R, Mhurdu CN, et al. Overweight and Obesity. In *Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors*, eds. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL, WHO, Geneva. 2003.
21. Shalnova SA, Deev AD. Body mass in men and women (results of a survey of Russian, national, representative sample of the population). *Cardiovascular therapy and prevention.* 2008; 7 (6): 60-4. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2008; 7 (6): 60-4).
22. «Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications»; Report of a WHO consultation, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; World Health Organisation (1999).
23. Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, Morris AD. Vascular complications of diabetes. *British Medical J.* 2000; 320: 1062-6.
24. Golagiuri. 2006 WHO/IDF Guidelines on the diagnostic criteria for diabetes and impaired glycaemic regulation. *Diabetes Medicine.* 2006; 23 (Suppl.4): 570.
25. What's what. A guide to acronyms for cardiovascular trials. 2006 ([www.incirculation.net](http://www.incirculation.net)).
26. Pogosova GV. Depression — a new risk factor for coronary heart disease and a predictor of coronary death. *Kardiologija.* 2002; 4: 86-91. Russian (Погосова Г.В. Депрессия — новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. *Кардиология.* 2002; 4: 86-91).

# Связь генного полиморфизма с традиционными факторами риска и сердечно-сосудистыми осложнениями

**Natalia Caproș,\* Nicolae Barbacar, Valeriu Istrati, Victor Popescu, Cristina Butovscaia**

## Авторы:

**Natalia Caproș**, доктор медицины, доцент, д.м.н., Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемицану, Кишинев, Молдова

**Nicolae Barbacar**, профессор Университета, генетик, д.м.н., Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемицану, Кишинев, Молдова

**Valeriu Istrati**, профессор Университета, доктор медицины, д.м.н., Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемицану, Кишинев, Молдова

**Victor Popescu**, главный исследователь; д.м.н., Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемицану, Кишинев, Молдова

**Cristina Butovscaia**, исследователь, Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемицану, Кишинев, Молдова

## Резюме

Целью исследования было определение связи полиморфизма генов с традиционными факторами риска и сердечно-сосудистыми осложнениями. Исследование методом случай-контроль проводилось в период 2007–2011 гг.; в нем участвовали 405 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и эпизодами острой ишемии миокарда, поступившими в Муниципальную клинику «Sfânta Treime», г. Кишинева. С помощью полимеразной цепной реакции и метода полиморфизма длин рестрикционных фрагментов определялись инсерционно-делеционный генотип ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), полиморфизм A1166C гена рецептора к ангиотензину-II 1-го типа (AT<sub>1</sub>), Asp298Glu (A/G) генотипы eNOS и P1A1/2 (A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub>), генотипы полиморфизмов рецепторов GP1Ib/IIIa. Авторы установили, что носительство D/D генотипа и D-аллеля в гене АПФ имеет положительную корреляцию с полиморфизмом высокого риска C/C гена AT<sub>1</sub> и ассоциировано с артериальной гипертензией (АГ) и сердечно-сосудистой смертностью. A<sub>2</sub>/A<sub>2</sub>-генотип гена GP 1Ib/IIIa-рецепторов был ассоциирован с предрасположенностью к ИБС, высокой частотой инфаркта миокарда и дислипидемией, особенно у курильщиков. Доказано, что влияние маркеров полиморфизма eNOS на течение ИБС зависит от наличия АГ.

## Ключевые слова:

генный полиморфизм, Традиционные факторы риска, сердечно-сосудистые осложнения.

## Gene polymorphisms association with conventional risk factors and cardiovascular complications

Caproș N., Barbacar N., Istrati V., Popescu V., Butovscaia C.

### Authors:

**Natalia Caproș**, MD, PhD, Associate Professor, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chisinau, Moldova

**Nicolae Barbacar**, PhD, University Professor, Geneticist, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chisinau, Moldova

**Valeriu Istrati**, MD, PhD, University Professor, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chisinau, Moldova

**Victor Popescu**, PhD, Senior Researcher, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chisinau, Moldova

**Cristina Butovscaia**, Researcher, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chisinau, Moldova

### Summary

*The aim of this study was to evaluate the gene polymorphisms association with conventional risk factors and cardiovascular complications. The case control study was conducted in 2007-2011 and included 405 patients with coronary artery disease (CAD) and acute ischemic episodes admitted to the Municipal Clinical Hospital "Sfânta Treime", Chisinau. Insertion/deletion (I/D) genotypes of angiotensin-converting enzyme (ACE) and A1166C polymorphism of angiotensin II type 1 receptor gene, Asp298Glu (A/G) genotypes of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and PLA1/2 (A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub>) genotypes of A<sub>2</sub>/A<sub>2</sub> genotype of glycoprotein (GP) IIb/IIIa receptor gene (GPIIb/IIIa) receptor polymorphisms were identified by amplified polymerase chain reaction and restricted fragment length polymorphism. The authors concluded that the carrier of D/D genotype and D allele in ACE gene, being positively correlated with the risk C/C polymorphic variant of angiotensin II type 1 receptor gene, was associated with hypertension and cardiovascular death. A<sub>2</sub>/A<sub>2</sub> genotype of GP IIb/IIIa receptor gene was associated with susceptibility to CAD and high frequency of myocardial infarction and dyslipidemia, particularly in smokers. The impact of eNOS polymorphic markers for CAD proved to be hypertension-mediated.*

### Keywords

*Gene polymorphisms, conventional risk factors, cardiovascular complications*

### Введение

Определение генетических факторов, способствующих развитию ишемической болезни сердца (ИБС) или предрасположенности к ней, остается темой многих научных публикаций. Эти факторы были исследованы в европейской популяции раздельно или в связи друг с другом, однако сложность генетических аспектов этого заболевания оказалась непредвиденной, что потребовало разработки новых подходов к проблеме [1, 2].

Генетические исследования наследственной предрасположенности к ИБС указывают на наличие ряда возможных генов, играющих различные роли в биологических функциях сосудов и, вероятно, вовлеченных в патогенез заболевания. Среди них наиболее важными являются гены, регулирующие работу ренин-ангиотензиновой системы (РАС), а также функции эндотелия и гомеостаз: гены ангиотензин-превращающего фермента

(АПФ) и рецептора к ангиотензину II 1 типа (AGT<sub>1</sub>R), Asp298Glu (A/G), ген эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и ген полиморфизмов рецепторов GPIIb/IIIa тромбоцитов (PLA1/2). Полиморфизмы генов этих систем активно изучаются в аспекте ИБС, однако полученные результаты таких исследований противоречивы [2–6]. С целью объяснения этих результатов исследовали связь полиморфизмов генов с традиционными ФР и сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО).

Цель исследования — оценить связь полиморфизмов генов с традиционными ФР и ССО у пациентов с ИБС.

### Материал и методы

Исследование методом случай-контроль проводилось в период 2007–2011 гг.; в нем участвовали 405 пациентов (основная группа — ОГ) с эпизодами острой ишемии миокарда, поступив-

ших в Муниципальную клинику «Sfânta Treime», г. Кишинева. Контрольная группа (ГК) включала в себя 290 пациентов без ИБС. При отборе использовали информацию о возрасте, поле, месте жительства и профессиональной деятельности. Распределение по полу в ОГ было равномерным, соотношение мужчин и женщин составило 2:1, т.е. мужчин было в 2 раза больше ( $p < 0,001$ ). Средний возраст —  $57,93 \pm 0,34$  лет с небольшим различием с ГК ( $p > 0,05$ ).

Исследование было двуцентровым, проводилось методом случай-контроль; оно было одобрено Национальным Этическим Комитетом по Клиническим Исследованиям и Разработке Лекарств Министерства здравоохранения Республики Молдова (№ 331, 03.06.2010). Все пациенты — коренные граждане и резиденты республики Молдова, были сопоставимы по социально-экономическому статусу и этнической принадлежности.

Пациентов включали в исследование в порядке их поступления в стационар, после стабилизации клинического состояния, уровня ферментов и подписания информированного согласия. Такой набор пациентов обеспечил случайный состав групп.

Критериями включения являлись: клинически установленный диагноз Q-образующего и Q-необразующего инфаркта миокарда (Q-ИМ, неQ-ИМ), нестабильная стенокардия (НС) и стенокардия напряжения в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК) [7].

Критерии исключения: гиперхолестеринемия (ГХС) — общий холестерин (ОХС)  $\geq 8$  ммоль/л, и вторичная гипертриглицеридемия (ГТГ), имплантация электрокардиостимулятора при доказанном предвозбуждении желудочков, блокадах атриовентрикулярного проведения (синоатриальная или атриовентрикулярная блокада 2–3 степени), острые заболевания печени, желудочно-кишечного тракта, тяжелые заболевания почек и сопутствующая патология, способствующая снижению ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ).

Использовались стандартные опросники для сбора информации о перенесенных и текущих заболеваниях, результатах обследований, персональных демографических данных, ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), семейном анамнезе ИБС, гемодинамических данных; также использовалась липидограмма, показатели гликемии, сердечных ферментов, результаты инструментальных обследований — ЭКГ и эхокардиография (ЭхоКГ).

Полиморфизмы генов PАС, включая I/D гена АПФ, A1166C-генотип (вариант с цитозином или

аденином, A/C) гена AGT<sub>1</sub>R, Asp298Glu (A/G) ген eNOS и PIA1/2 (A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub>) генотипы GPIIb/IIIa рецепторов, изучались в Институте генетики и физиологии растений Академии наук Молдовы с применением методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов [4, 5].

Статистическая обработка результатов была выполнена с использованием компьютера при помощи анализа сравнения переменных, а также ассоциативного и описательного анализов. Взаимосвязь между исследуемыми параметрами определяли методом простой линейной регрессии, и количественно выражалась при помощи коэффициента корреляции «г». Для оценки частоты распространения генов применяли популяционный генетический анализ молекулярной эволюционной генетики Nei Masatoshi для диплоидного набора данных в Центре генетики Лангона при Нью-Йоркском университете. Частота распространения исследуемых локусов генов высчитывалась по закону Харди-Вейнберга.

## Результаты

Стратификация пациентов из ОГ по I/D полиморфизму АПФ выявила преобладание гомозиготных индивидов с генотипом риска D/D по сравнению с ГК — 19,4% и 11,03%, соответственно ( $\chi^2 = 8,77$ ,  $p < 0,05$ ), в то время как генотип I/I был больше представлен в ГК — 33,11% по сравнению с 19,64% ( $\chi^2 = 13,31$ ,  $p < 0,01$ ). По количеству гетерозиготных индивидов (I/D) значимых различий между группами не получено — 60,72% и 55,86%, соответственно ( $p > 0,05$ ). Генотипирование I/D полиморфизма АПФ и оценка частоты аллелей выявили значимое различие по частоте аллеля высокого риска D у пациентов ОГ в сравнении с ГК — 78,65% в сравнении с 61,24% (OR = 1,29,  $\chi^2 = 8,77$ ,  $p < 0,05$ ). При сравнении с пациентами, у которых данный аллель не был представлен (I/I), анализ ФР и клинической манифестации показал, что гомозиготные АПФ D/D или гетерозиготные АПФ I/D генотипы у пациентов с ИБС были ассоциированы с большей частотой распространенности артериальной гипертензии (АГ) — 90,91% и 88,24% vs 78,18%, высоким систолическим артериальным давлением (САД) —  $155,32 \pm 1,46$  мм рт.ст. и  $140,5 \pm 1,31$  мм рт.ст. vs  $125,42 \pm 1,36$  мм рт.ст.), диастолическим артериальным давлением (ДАД) —  $95,42 \pm 1,35$  мм рт.ст. и  $90,6 \pm 1,28$  мм рт.ст. vs  $80,5 \pm 1,84$  мм рт.ст., и продолжительностью стенокардии — 40,00% vs 34,11% и 23,64%, соответственно ( $p < 0,01$ ).

Статистически значимые различия между носителями генотипов I/I, D/D и I/D в отношении степени АГ отсутствовали. Учитывая спектр ФР и клиническое состояние при поступлении в соответствии с генным полиморфизмом АПФ, выявленном в этом исследовании, очевидно, что присутствие D-аллеля и в частности гомозиготного состояния D/D ассоциировано с цифрами АД, превышающими оптимальный уровень ( $r_{xy} = 0,81$ ,  $p_{(DD-II)} < 0,01$ ). Носительство D-аллеля при гетерозиготном состоянии I/D было ассоциировано с возвратом симптомов стенокардии ( $r_{xy} = 0,42$ ,  $p_{(ID-II)} < 0,05$ ) и значимо более высоким риском сердечно-сосудистой смертности ( $r_{xy} = 0,27$ ,  $p_{(ID-II)} < 0,05$ ).

Распространенность вариантов генотипа AGT<sub>1</sub>R с цитозином или аденином (A/C) в ОГ была следующей: генотип A/A встречался у 72 (25,74%) пациентов, C/C — у 47 (16,78%), A/C — у 161 (59,28%). В ГК распространенность генотипов была следующей: 31 (10,69%) носитель C/C, 162 (55,86%) носителя A/C и 97 (33,40%) носителей A/A. Значимых различий по частоте распространения изучаемых генотипов не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Генотипирование полиморфизма AGT<sub>1</sub>R A/C не определило значимых различий между распространенностью аллеля высокого риска C — 72,83% и 70,71% ( $p > 0,05$ ) и аллеля без риска A — 27,17% и 29,29% ( $p > 0,05$ ) у пациентов ОГ по сравнению ГК.

Сравнительный анализ характеристик пациентов с ИБС, сгруппированных по A/C полиморфизму гена AGT<sub>1</sub>R, выявил связь гомозиготного состояния C/C и гетерозиготного состояния A/C с высокой частотой АГ — 95,49%, 89,44% и 68,33% ( $p < 0,05$ ).

Оценка связи клинических детерминант и A/C полиморфизма гена AGTR показала, что присутствие генотипа высокого риска C/C у пациентов с ИБС связано с повышенной распространенностью АГ ( $r_{xy} = 0,88$ ,  $p_{(CC-AA)} < 0,01$ ) по сравнению с гомозиготным генотипом A/A. Анализ индексов взаимосвязи у пациентов с ИБС  $jghtltk$  умеренную положительную корреляцию между носительством аллеля риска D гена АПФ и аллеля риска C гена AGT1R ( $r_{xy} = 0,58$ ,  $\chi^2 = 35,30$ ,  $p < 0,001$ ).

Распределение частот полиморфизма Asp298Glu гена eNOS у пациентов ОГ не выявило значимых различий по сравнению с ГК в отношении частоты распространения генотипа A/G — 53,21% и 57,93% ( $p > 0,05$ ) и частоты распространения аллеля риска A/A — 63% и 79% ( $p > 0,05$ ). Значимых различий по возрасту пациентов выявлено не было, однако обнаружена тенденция к большей частоте данного аллеля у женщин — 37,84% и 24,27% ( $p = 0,06$ ).

Сравнительный анализ характеристик пациентов из ОГ, разделенных на подгруппы по полиморфизму Asp298Glu гена eNOS показал, что гомозиготное состояние с генотипом высокого риска A/A или гетерозиготное состояние A/G ассоциированы с высокой распространенностью АГ — 96,00% и 87,91% vs 69,64% ( $p < 0,05$ ).

Анализ клинической манифестации показал, что ~ 89,33% всех носителей генотипа A/A имели АГ 2–3 степеней, в то время как указанные степени АГ среди носителей генотипа G/G были обнаружены лишь у 69,64% пациентов и у 85,23% носителей генотипа A/G. Анализ показателей ЭхоКГ показал снижение фракции выброса (ФВ) <50% у более половины больных с генотипом A/G (57,05%); то же самое было обнаружено у больных с генотипами G/G и A/A — 42,86% и 46,67%, соответственно.

Оценка связи между клиническими детерминантами и полиморфизмом Asp298Glu гена eNOS показала, что гомозиготное состояние A/A и гетерозиготное носительство (A/G) у пациентов с ИБС ассоциировано с повышенной распространенностью АГ в сравнении с пациентами без носительства таких полиморфизмов (GG) ( $r_{xy} = 0,84$ ,  $p_{(AA-GG)} < 0,01$ ).

При анализе частоты распространения генотипов P1A GPIIb/IIIa IIb/IIIa рецепторов в зависимости от полиморфизма, определяемого методом расщепления рестрикционного фермента Msp-I, обнаружили, что гаплотип высокого риска A<sub>2</sub>/A<sub>2</sub> определялся у 63 (22,50%) пациентов из ОГ и у 28 (9,66%) пациентов из ГК; различия были статистически значимыми ( $\chi^2 = 16,28$ ,  $p < 0,001$ ). Значимые различия между группами по возрасту отсутствовали, однако имела место тенденция к преимущественной распространенности у мужчин — 53,39% vs 43,24% ( $p = 0,06$ ).

Анализ генотипирования полиморфизма A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub> GPIIb/IIIa показал, что мутантный аллель A<sub>2</sub> имеет тенденцию к более высокой распространенности среди больных ИБС в сравнении с ГК — 72,85% и 70,71% ( $p = 0,06$ ). В то же время распространенность рецессивного аллеля A<sub>1</sub> у больных ОГ была ниже, чем в ГК.

Гликопротеиды мембраны тромбоцитов играют важную роль в адгезии и агрегации. Аллельные варианты для GPIIb/IIIa связываются с фибриногеном, что является ключевой реакцией в процессе агрегации тромбоцитов. Присутствие аллеля P1A<sub>2</sub> ведет к повышению функциональной активности рецепторов и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов *in vitro*.

Анализ соотношения между носительством различных генотипов и ФР выявил значимые различия

между носителями генотипов  $A_1/A_1$ ,  $A_1/A_2$  и  $A_2/A_2$  по распространенности курения — 48,68% и 53,90% vs 69,84%, соответственно ( $p < 0,01$ ) и смешанной дислипидемии (ДЛП) — 59,21% и 75,17% vs 63,49% ( $p < 0,05$ ). Отмечены статистически значимые различия между группами в отношении доли пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе: генотип  $A_2/A_2$  был обнаружен у большего количества больных, чем  $A_1/A_1$  — 20,63% и 9,21%, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Анализ соотношения биохимических характеристик с полиморфизмом  $A_1/A_2$  гена GP IIb/IIIa показал, что генотип  $A_2/A_2$  был ассоциирован с более высоким уровнем протромбина в сравнении с генотипами  $A_1/A_1$  и  $A_1/A_2$  —  $106,96 \pm 0,52\%$ ,  $90,83 \pm 0,59\%$  и  $80,00 \pm 1,05\%$  ( $p < 0,05$ ). Симптомы сердечной недостаточности (СН) II и III функционального класса по NYHA имели 25,53% носителей генотипа  $A_1/A_2$ , 15,87% носителей генотипа  $A_2/A_2$  и 14,47% носителей генотипа  $A_1/A_1$  ( $p > 0,05$ ).

Стоит отметить, что четверть носителей генотипа высокого риска  $A_2/A_2$  и  $A_1/A_2$  перенесли острый Q-ИМ в отличие от носителей генотипа  $A_1/A_1$  — 28,36%, 22,22% и 19,73%, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Носительство аллеля  $A_2$  и гомозиготного состояния  $A_2/A_2$  ассоциировано с наличием ДЛП ( $r_{xy} = 0,53$ ,  $p_{[A_2A_2-A_1A_1]} < 0,05$ ) и курением ( $r_{xy} = 0,64$ ,  $p_{[A_2A_2-A_1A_1]} < 0,01$ ) в качестве ФР и высокой вероятностью предшествующего ИМ.

## Заключение

Носительство генотипа D/D и аллеля D гена АПФ является маркером повышенного риска ИБС, ассоциировано с высокой частотой АГ и сердечно-сосудистой смертности и имеет положительную корреляцию с C/C-вариантом полиморфизма высокого риска гена AGTR1. Генотип  $A_2/A_2$  гена рецепторов

GP IIb/IIIa ассоциирован с предрасположенностью к ИБС и повышенной частотой возникновения ИМ и ДЛП, особенно у курильщиков. Доказана зависимость влияния маркеров полиморфизма гена eNOS на течение ИБС от наличия АГ.

**Конфликт интересов:** не декларирован.

## Литература

1. Caproş N. Coronary artery disease, environmental and genetic factors. Chisinau. 2012; 270. Romanian.
2. Covic M. Genomica bolii coronariene — o mare speranta pentru descifarea mecanismelor patogenice ale bolii [Genomics of coronary artery disease - a great hope for reveal pathogenic mechanisms of the disease]. Viata Medicala. 2012; 27 (1173): 13-6. Romanian.
3. Curocichin Gh. Complexul dereglarilor metabolice la pacientii hipertensivi: caracteristica clinico-genetica [Complex of metabolic disorders in hypertensive patients: clinical and genetic characteristics] [Thesis of doctor in medicine]. Chisinau (Moldova); 2009. Romanian.
4. Hamm C, Bassand J, Agewall S, et al. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2011; 32: 2999-3054.
5. Istrati V, Manea D, Barbacar N, et al. Corelatia unor marcheri polimorfici genelor enzimei de conversie a angiotensinei 1 si areceptorilor tip 1 ai angiotensinei 2 cu extinderea procesului atherosclerotic in arterele coronariene [Correlation of angiotensin converting enzyme polymorphic marker and type 1 receptor of angiotensin 2 gene with atherosclerotic process expansion in the coronary arteries]. Buletinul Academiei de Stiinte a Moldovei, Stiinte medicale. 2006; 1 (5): 64-9. Romanian.
6. Lusis AJ. Genetics of atherosclerosis. Trends Genet 2012; 28: 267-75.
7. O'Donnell CJ, Nabel EG. Genomics of cardiovascular disease. N Engl J Med. 2011; 365: 2098-109.