

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИБС НА ОСНОВЕ ЕЕ
ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДЕТЕРМИНИРОВАННОСТИ

М.К. Назаретян

*/Национальный институт здравоохранения им. С.Х. Авдалбекяна,
Республиканский гематологический центр им. Р.О. Еоляна/
375051 Ереван, пр. Комитаса 49/4*

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, маркеры риска, профилактика

Первичная профилактика ИБС имеет целью предупреждение развития заболевания у практически здоровых людей, когда можно только предвидеть возникновение заболевания.

По современным представлениям ИБС есть результат взаимодействия наследственных факторов, предрасполагающих к развитию болезни, с различными внешними и внутренними влияниями, реализующими такую возможность. Хотя эта общая формула может быть перенесена и на другие заболевания, она все же создает основу для продуманного подхода к первичной профилактике ИБС.

Впервые о роли генетических факторов в возникновении и развитии этого заболевания стало известно более полувека тому назад, когда профессором госпиталя в г. Осло Карлом Мюллером было показано, что клиническая триада, проявляющаяся гиперхолестеринемией, ксантоматозом и ранней коронарной болезнью сердца, является аутомно-доминантным синдромом. По мнению А. Кис [8], ИБС — это развившаяся стадия того патологического процесса, который начался в детстве или молодости. Свидетельством того, что генетические факторы наряду с другими имеют отношение к этиологии коронарной болезни сердца, наличие “семейных” форм заболевания и развитие коронарной болезни у прямых родственников (сиблингов) в молодом возрасте [16]. Генетическая обусловленность наиболее характерна для форм ИБС, развивающихся в молодом возрасте и протекающих, как правило, особенно тяжело [11, 26, 27]. Безусловно, ИБС проявляется чаще, когда к признакам наследственной предрасположенности присоединяются такие факторы, как курение, ожирение, малоподвижный образ жизни и др. [9, 15, 16]. По данным различных авторов, вклад генетического компонента в развитие ИБС составляет 50–60% [7, 22, 25].

Концепция генетической предрасположенности к ИБС может обусловить более успешное использование методов предупреждения ИБС, в особенности в программах семейной профилактики заболевания [5, 16]. Возможность предупреждения ИБС базируется, как минимум, на 3 предположениях. Первое — временной фактор. Так как снижение смертности от ИБС вероятнее всего связано со снижением заболеваемости (инцидента), создается возможность влияния на протяжении определенного отрезка времени на факторы, которые ее вызывают. Второе — различия в уровнях смертности по отдельным странам и среди мигрантов. Например, высокая заболеваемость инсультом и низкая заболеваемость ИБС мужчин японского происхождения, проживающих в США. Третье — огромный накопленный материал, свидетельствующий о возможности устранения многих факторов, вызывающих ИБС. На основании этих предположений построена наиболее приемлемая стратегия предупреждения ИБС, состоящая из двух взаимодополняющих подходов:

1. Выявление лиц с высоким уровнем риска ИБС и модификация рисков факторов путем лечения или другими способами — классический подход предупредительной медицины;

2. Популяционный подход, то есть изменение факторов риска в популяции и снижение таким образом уровня индивидуального риска у отдельных лиц.

Одним из наиболее объективных способов прогнозирования риска ИБС является определение генетического статуса человека [2, 16], причем выявление маркеров различных систем возможно уже в детском возрасте, так как они не изменяются в течение всей жизни [12, 31].

Выделяют два конституциональных генетических типа ИБС: специфический генетический конституциональный тип, малозависящий от факторов окружающей среды, и неспецифический тип, когда плейотропное действие всего генотипа при определенном воздействии внешней среды может привести к развитию болезни.

Изучение и идентификация генетических типов и иммунологических особенностей течения ИБС и атеросклероза имеет значение в выборе тактики и стратегии лечения [1, 4, 10]. Считается, что выявление генетических маркеров у лиц с ИБС, в особенности у мужчин в возрасте 55–60 лет и женщин 60–65 лет, должно служить основой для организации и проведения семейной профилактики заболевания, в которой должны принять участие те члены семьи, у которых выявлены маркеры [16].

Генотипические маркеры — это фенотипические признаки организма, имеющие жесткую генетическую определенность и наследуемые по закону Менделя. Их можно охарактеризовать [3] следующим образом:

- жесткая генетическая детерминированность (коэффициент наследуемости равный 1);
- пенетрантность и экспрессивность;
- подверженность законам Менделя;
- независимость от внешних факторов;
- неизменность в течение жизни человека.

Аналогично эпидемиологическому понятию “факторы риска”, генетические маркеры, ассоциированные с клинически важными признаками, можно рассматривать как “маркеры риска” или “генотипы риска” [3, 21]. Замена чрезмерно широко применяемого термина факторы риска на более осторожный и генетически ориентированный термин маркеры риска при ИБС обусловлена стремлением предупредить возможность неоправданно широкого манипулирования факторами риска при этом заболевании, что может сулить нереальные ожидания в отношении действенности профилактики ИБС [21].

Связь между наследуемыми полиморфными системами и болезнью изучалась с помощью различных методов, но, в первую очередь, была сфокусирована на групповых свойствах эритроцитов. Позже, как минимум 4 маркерные системы (ABO, секреторы крови, гаптоглобин Hp и система тяжелых цепей сывороточного иммуноглобулина Gm) были ассоциированы с уровнем содержания холестерина [30] с указанием на очевидное влияние этих генетических маркеров и характер распределения липидов в популяции.

Другая группа универсальных маркеров, применяемая для изучения как “иммунологических”, так и “неиммунологических” заболеваний, представлена антигенами системы HLA. Феномен ассоциаций HLA и болезни имеет своеобразную природу и не связан с поломками в генетическом аппарате. Речь, скорее всего, идет о запрограммированных факторах риска для организма здорового человека [6]. Этот аспект вызывает значительный клинический, а также общепатологический интерес, так как связан с фактором создания самой природой индивидов с генетически обусловленным риском заболевания. По вполне понятным причинам этот феномен стал объектом самого интенсивного изучения со стороны клиницистов и иммуногенетиков.

Знание факторов или маркеров риска можно использовать наиболее эффективно, если этот риск высок и если имеются клинические признаки, увеличивающие вероятность заболевания [14]. Например, в случае ИБС, наряду с генетически значимыми факторами риска, наличие и характер болей в грудной клетке, а также результаты ЭКГ-исследования с физической нагрузкой увеличивают вероятность ИБС до 99% [18]. Ассоциации между каким-либо фактором (в эпидемиологии обозначаемом как “экспозиция”) и болезнью предполагают различия в частоте развития заболевания у лиц, подвергшихся и не подвергшихся воздействию фактора. В этом контексте, генотипы HLA и их фенотипы и гаплотипы могут также рассматриваться в качестве “экспозиционных” факторов [19].

Иммуногенетическая предрасположенность к ИБС, впервые описанная в литературе [20, 23, 24, 28, 29], явилась той ведущей идеей, которая в более поздний период стимулировала серию иммуногенетических исследований, в том числе планирование и проведение наших исследований. Этому способствовало еще и то обстоятельство, что на протяжении ряда лет в отделе иммуногематологии Республиканского гематологического центра Министерства здравоохранения РА накоплен большой и уникальный опыт по проведению и совершенствованию методов популяционного иммуногематологического анализа.

В целях установления генетической предрасположенности к ИБС, нами впервые у лиц армянской национальности определена частота встречаемости 52 генетических маркеров эритроцитарных (ABO, Rh-Hr, MNSs, Kidd, Kell-Chellano, Duffy) и лейкоцитарных (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR) антигенов, а также антигенов сывороточных систем Gm и Inv(Km).

Результаты наших исследований имеют ряд отличий и преимуществ по сравнению с аналогичными или похожими исследованиями других авторов. Весь объем исследований был выполнен исключительно на одной этнически однородной популяции — лиц армянской национальности, что имеет большое значение в интерпретации частоты распределения антигенных характеристик у больных ИБС и в группах контроля. Несоблюдение этого условия обычно приводит к ошибочным результатам и искаженным выводам о распределении искомым генетических маркеров из-за различий в популяционном составе [17]. Далее, важно было не допустить нозологической неоднородности изучаемого контингента больных, так как подобное упущение может свести на нет усилия по поиску характерных иммунологических маркеров.

Наши исследования проведены у 287 больных ИБС (270 мужчин и 17 женщин). Большинство больных находилось на обследовании и лечении в НИИ кардиологии им. Л.О. Оганесяна. Диагноз ИБС у всех больных был установлен на основании общепринятого комплекса клинико-функциональных и биохимических исследований. Формирование групп исследования проводилось методом случайной выборки. Исследования проводились спустя 2–4 недели после госпитализации и установления диагноза ИБС. Число обследованных в контрольных группах колебалось от 568 до 49892 в зависимости от исследуемых систем антигенов. Все полученные данные подвергнуты статистической обработке. Оценка частот иммуногенетических маркеров (фенотипов) проводили общепринятыми статистическими методами, степень относительного риска определяли по методу Woolf.

Сводные данные о генетических ассоциациях между отдельными антигенами различных иммуногенетических систем у больных ИБС в армянской популяции представлены в таблице.

Таблица

Антигены систем	Здоровые (контроль)		Больные ИБС		P	RR
	абс.	%	абс.	%		
HLA	1530		287			
HLA-A3		23,66		41,4	<0,05	2,29
HLA-A10		17,7		32,7	<0,01	2,26*
HLA-B22		3,97		21,2	<0,01	6,8*
HLA-B40		4,69		8,7	<0,02	2,0
HLA-C	216		114			
HLA-C5		7,8		27,7	<0,001	3,5*
Rh-Hr	1400					
CC		19,6		6,18	<0,01	0,27
Cc		51,8		70,5	<0,001	2,2*
Kidd	1152		185			
Jk ^{a+b+}		50,8		21,6	<0,001	0,26
Jk ^{b+b+}		22,5		59,4	<0,001	5,0*
Gm	1006		205			
Gm ^a		52,09		67,32	<0,001	1,85

* маркерные антигены ИБС, имеющие статистическую достоверность

Установлено, что из 9 исследованных систем крови, только антигены трех систем (HLA, Kidd, Rh-Hr) положительно ассоциируются с ИБС.

Наибольшую положительную ассоциацию с ИБС имеют фенотипы HLA-B22 и HLA-C5 с относительным риском развития заболевания, соответственно равным 6,8 и 3,5, а также лица с гомозиготным генотипом Kidd (Jk^{b+b+}) с величиной относительного риска 5,0. У лиц с гетерозиготным генотипом Jk^{a+a+} выявлен относительный риск развития ИБС — 0,26, что свидетельствует о протективном (защитном) характере данного генотипа. В силу выраженности ассоциаций, указанные фенотипы могут расцениваться как маркеры генетической предрасположенности к ИБС в армянской популяции. Отмечается также достоверное повышение частоты гетерозиготного Cc (относительный риск 2,2) и снижение гомозиготного CC (относительный риск 0,27) фенотипов системы Rh-Hr.

Определение генетических маркеров при ИБС особенно в молодом возрасте открывает возможности для раннего получения информации и рекомендации предупредительных мероприятий как для отдельных лиц, так и всей семьи.

Мы исходим из предпосылки, разделяемой клиническими эпидемиологами [14], что сочетание прогностических факторов риска, т.е. “набор” различных характеристик дает более точный результат, чем каждый из факторов, взятый в отдельности. С этой точки зрения, в дополнение к общепринятым и оправдавшим себя в клинической практике методам обследования больных ИБС мы можем рекомендовать определение иммунологических параметров по специфическим “маркерным” антигенам систем HLA, Rh-Hr и Kidd у лиц и семейных когорт, имеющих хотя бы одного заболевшего ИБС в семье. Так как эти параметры не меняются в течение всей жизни (т.е. не имеют онтогенеза), они, по сути, незаменимы при формировании групп повышенного риска и первичной профилактики ИБС, начиная уже с юношеского или молодого возраста. Такой подход может способствовать идее воссоздания семейно-ориентированной и экономически осмысленной профилактической медицины, в особенности в рамках развития концепции семейного врача в системе здравоохранения Армении. В этом случае, традиционные профилактические мероприятия (здоровый образ жизни, отказ от курения, контроль над стрессовыми ситуациями) могут охватывать как отдельных членов семьи, так и группы людей в зависимости от установленной частоты соответствующих “маркерных” генетических фенотипов.

Взамен широкоизвестной концепции т.н. массового скрининга и стремления к достижению повального регулярного обследования всего “бессимптомного” населения с помощью ЭКГ-исследований, велоэргометрии, многочисленных и малополезных лабораторных тестов и других анализов, обычно рекомендуемых проводить ежегодно, можно сконцентрировать усилия и весьма ограниченные ресурсы здравоохранения исключительно на тех видах обследования, которые базируются на научно обоснованных и доказательных генетических детерминантах, с одной стороны, и внешних, связанных с привычками, факторов риска — с другой. Это практически способствовало бы внедрению в клиническую практику прогрессивной ресурсосберегающей концепции МОД — “медицины, основанной на доказательствах” [13, 14].

Поступила 25.09.00

ՄՐՏԻ ԻՇԵՄԻԿ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԱՌԱՋՆԱՅԻՆ ԿԱՆԽԱՐԳԵԼՄԱՆ ԱՐՈՇ ԱՍՊԵԿՏՆԵՐԸ՝ ԿԱՊՎԱԾ ԺԱՌԱՆԳԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՀԵՏ

Մ.Կ. Նազարեթյան

Լայնածավալ համաճարակաբանական հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ սրտի իշեմիկ հիվանդության զարգացման պարճառներից մեկն է հանդիսանում ժառանգական գործոնը:

Սրտի իշեմիկ հիվանդությանը փաստապող 287 հիվանդների մոտ ուսումնասիրվել են խիստ ժառանգաբար փոխանցվող շուրջ 32 փաթեթի հակաձիններ, որոնց թվում արյան ABO, Rh-Hr, MNSs, Kidd, Kell-Chellano, Duffy խմբային հակաձինները, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR [սյկոցիտար և Gm և Inv(Km) շիճուկային հակաձինները: Կախված ուսումնասիրվող հակաձինների հարկություններից սպուդիչ խումբը կազմված էր 568-ից մինչև 49892 ամողջ մարդկանցից: Ներազոտվող սրտիչի խմբերը ամբողջությամբ կազմված էին հայերից:

Սրացված արդյունքները ցույց են տալիս, որ հայերի մոտ սրտի իշեմիկ հիվանդության յուրահատուկ ժառանգական մարկեր են հանդիսանում HLA-B22, HLA-C5 և Kidd (Jk^{b+b+}) հակաժինները: Այդ հակաժինների հարաբերական ռիսկը /ՆՈ/ համապարասխանաբար հավասար է 6,8; 3,5; 5,0:

Միևնույն ժամանակ Jk^{b+b+} և Cc հակաժինների ՆՈ համապարասխանաբար հավասար էր 0,26 և 0,27, ինչը դիտարկվում է հայերի մոտ որպես պաշտպանողական հարկություն ունեցող ֆենոտիպեր սրտի իշեմիկ հիվանդության դեպքում:

Առաջին անգամ իրագործված այս հետազոտությունը բացահայտում է հայերի մոտ սրտի իշեմիկ հիվանդության ժառանգական ֆենոտիպերը /ոիսկի գործոնները/, որոնք պետք է հաշվի առնվեն ինչպես առաձին անձանց մոտ, այնպես էլ ընդանենկան բժշկության ծրագրերում:

SOME ASPECTS OF PRIMARY PREVENTION OF GENETICALLY PREDISPOSED ISCHEMIC HEART DISEASE

M.K.Nazaretyan

The evidence that genetic factors are of importance in the etiology of ischemic heart disease (IHD) originates from several epidemiological studies and clinical surveys.

Implementation of genetic knowledge and concept of "risk markers" holds considerable promise for effective disease prevention.

52 genetic markers, including ABO, RH-Hr, MNSs, Kidd, Kell-Chellano and Duffy blood groups, HLA-A, B, C and DR, along with serum antigens Gm and Inv have been studied in the random sampels of 287 patients with IHD. All patients belonged to Armenian ethnic group. Control series were comprised of healthy individuals, ranging from 568 to 49892 subjects, depending on types of antigens studied.

Antigens HLA-B22 and HLA-C5, along with homozygous genotype Kidd (Jk^{b+b+}) have been identified as genetic markers for IHD in Armenian population, with statistically significant relative risk (RR) equal to 6,8; 3,5 and 5,0 respectively. Negative associations or so called "protective genetic markers" were found with heterozygous genotype Jk^{b+b+} (RR=0,26) and blood group homozygous phenotype Cc (RR=0,27).

Adequately utilized in attempts to combat IHD, such genetic information will greatly improve the efficiency of preventive measures in a setting of individual and family - oriented concepts of Evidence-Based Medicine.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян К.Г., Мкртчян В.А., Шахназарян Н.С. и др. Матер. конф. "Современные проблемы кардиологии". Тбилиси, 1976, с. 148.
2. Баллюзек М.Ф., Серова Л.Д., Бондаренко Б.Б. Кардиол., 1984, 24, 10, с. 77.
3. Бубнов Ю.И. Генетические маркеры в антропологии и медицине. Хмельницкий, 1988, с. 170.
4. Бубнов Ю.И., Кошечкин В.А. Новости спортивной и медицинской антропологии (ежеквартальный научно-информационный сборник). М., 1990, вып. 2, с. 62.
5. Горбатовский Я.А., Филимонов С.Н., Ломош Е.А. и др. Тер. архив, 1996, 68, 9, с. 42.
6. Зарецкая Ю.М., Абрамов В.Ю. В кн.: Новые антигены тканевой совместимости человека (HLA-DR: теория, клиника, практика). М., 1986, с. 176.
7. Ильинский Б.В., Ключева С.К. В кн.: Генетические факторы атеросклероза и ишемической болезни сердца. Ташкент, 1978, с. 239.
8. Кис А. Тер. архив, 1975, 5, с. 95.
9. Константинов В.И., Жуковский Г.С., Жданов В.С. и др. Кардиол., 1996, 36, 11, с. 54.
10. Мкртчян В.А. Иммуно-фармакотерапия ишемической болезни сердца и ревматизма. Дисс. докт.м.н. Ереван, 1984.
11. Полянская И.С., Алексеев Л.П., Мушкудиани Е.Л. и др. Клин. мед., 1990, 7, с. 51.
12. Прокоп О., Геллер В. Группы крови человека (пер. с нем.). М., 1991.
13. Тиллингаст С. Здравреформ, 1997, с. 157.
14. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М., 1998.
15. Чазов Е.И. Тер. архив, 1986, 6, с. 7.
16. Berg K. Clinical Genetics, 1989, 36, p. 299.
17. Dausset J., Degos L. Rev. epidemiol. Et sante publique, 1979, 27, p. 369.
18. Diamond G., Forrester J.N. Engl. J. Med., 1979, 300, p. 1390.

19. Green A. Tissue antigens, 1982, 19, p.245.
20. Mathews J. Lancet, 1975, p. 681.
21. McCormick J. Perspect. Biol. Anal. Med., 1988, 32, 1, p. 103.
22. Nair R., Balakrishnan K.G. Indian J. Med. Res., 1987, 85, p. 91.
23. Neufeld H., Goldbourt U. Circulation, 1983, 67, p. 943.
24. Nomura S., Fujisana K., Oniki T. et al. Jap. Circulat. J., 1985, 49, 8, p. 744.
25. Nora J., Nora A. Preventive Cardiology. Ed. D. Jullan, J. Aamphies London, 1984.
26. Nora J.J., Lortscher R.D., Spangler A. et al. Circulation, 1980, 61, p. 503.
27. Ordovas J.M., Schaefer E.J., Salem D. et al. N. Engl. J. Med., 1986, 314, p. 671.
28. Scott B.B., McCuffin P., Rajah S.M. et al. Tissue Antigens, 1976, 7, p. 187.
29. Sengar D.P., Conture R.A., Jindal S.L. et al. Tissue Antigens, 1985, 26, p. 168.
30. Sing C.R., Orr J.D. Amer. J.D. Amer. Genet., 1976, 37, p. 268.
31. Vogel F., Motulski A.G. Human Genetics. Problems and Approaches. New York, 1982.