

rum in case of operative treatment of patients with benign prostate hyperplasia. Surgical interference was performed to the extent of transurethral resection of the prostate gland. The peculiarities of the state of fibrinolysis during the intraoperative and postoperative periods have been ascertained. The state of the fibrinolytic activity of the blood serum in patients with benign prostate hyperplasia and the control group, comprising men of identical age, has been analyzed.

Key words: benign prostate hyperplasia, transurethral resection, blood fibrinolytic activity.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.М. Коновчук

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 4 (64). – P. 36-41

Надійшла до редакції 26.09.2012 року

© К.А. Владиченко, 2012

УДК 616.12-008.331.1:616.1:611-018.74

І.Ю. Габорець¹, Л.П. Сидорчук¹, О.В. Кушнір¹, Н.І. Буймістр²

ГЕОМЕТРИЧНІ МОДЕЛІ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА ДОПЛЕРОГРАФІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВОТОКУ І ТОВЩИНИ "ІНТИМА-МЕДІА" ЧЕРЕВНОГО ВІДДІЛУ АОРТИ ТА ЇЇ ОКРЕМИХ НЕПАРНИХ ВІСЦЕРАЛЬНИХ ГІЛОК У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ACE (I/D) ТА ENOS (T894G): ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПАРАЛЕЛІ

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці,

²Обласний медичний діагностичний центр, м. Чернівці

Резюме. Проаналізовано доплерографічні особливості кровотоку в черевному відділі аорти (Ао), черевному стовбурі (ЧС), верхній мезентеріальній артерії (ВМА) та товщина «інтима-медіа» (ТІМ) черевного відділу Ао і загальної сонної артерії (ЗСА) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) залежно від поліморфізму I/D гена ангіотензин-перетворювального ферменту (АСЕ), T894G гена ендотеліальної оксиду азоту синтази (eNOS) і оцінено їх зв'язок із видами геометричних моделей гіпертрофованого міокарда лівого шлуночка (ГЛШ). Комбінація мутацій генів АСЕ та

eNOS (DD/TG гаплотип) збільшує ймовірність ГЛШ у 3,25 раза. Групою високого ризику ураження органів-мішеней, зокрема збільшення ТІМ черевного відділу Ао, а також компенсаторної зміни діаметра ЗСА у хворих на ЕАГ є носії ТТ-генотипу гена eNOS, зокрема ID/ТТ-гаплотипу.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, генетичний поліморфізм, доплерографія черевної аорти, гіпертрофія лівого шлуночка.

Вступ. Ризик розвитку серцево-судинних і судинно-мозкових ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) визначається як рівнем підвищення артеріального тиску (АТ), так і наявністю уражень органів-мішеней. При цьому тривалий час ураження органів-мішеней не проявляються клінічно і можуть бути виявлені тільки при інструментальному дослідженні. У хворих на АГ важливим маркером пошкодження органів-мішеней, що визначає прогноз, є ураження артерій, зокрема сонних, аорти, черевного стовбура, нижніх кінцівок тощо [6, 7]. Виявлення ураження судин переводить пацієнта з АГ у групу високого та дуже високого ризику і, відповідно, визначає більш агресивну тактику його лікування.

До того ж, при АГ має місце особливий патогенез ремоделювання міокарда, пов'язаний із порушенням адаптивної функції через хронічне перенавантаження тиском, що зрештою призводить до структурно-функціональних змін лівого шлуночка, підвищує жорсткість міокардіального каркаса, є причиною нерівномірної ригідності

стінок, дилатації порожнин та розвитку серцевої недостатності [1]. І якщо структурно-функціональні зміни міокарда та судин головного мозку у хворих на АГ є окремо достатньо вивченими, то кровотік та товщина "інтима-медіа" (ТІМ) черевного відділу аорти та її непарних вісцеральних гілок у хворих на АГ є мало досліджені, особливо з позиції мутації асоційованих генів. Також досі не створено єдиної концепції впливу генетичних мутацій на розвиток гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) та ураження окремих артерій еластичного типу в континуумі АГ залежно гаплотипів "генів-кандидатів".

Мета дослідження. Вивчити доплерографічні особливості імпульснохвильових параметрів кровотоку в черевному відділі аорти (pars abdominalis aortae), черевному стовбурі (truncus coeliacus), верхній мезентеріальній артерії (a. mesenterica superior) та ТІМ черевного відділу аорти і загальної сонної артерії (ЗСА) у хворих на есенційну АГ (ЕАГ) залежно від поліморфізму I/D гена ангіотензин-перетворювального ферменту

(ACE), T894G гена ендотеліальної оксиду азоту синтази (eNOS) і оцінити їх зв'язок із видами геометричних моделей ГЛШ.

Матеріал і методи. У проспективному дослідженні взяло участь 120 хворих на ЕАГ I-III стадій тяжкості (ВООЗ, 1999), у котрих через сім днів після відміни антигіпертензивних препаратів середнє значення офісного АТ, виміряного відповідно до вимог вітчизняних та Європейських товариств гіпертензії та кардіології (ESH, ESC, 2009), перевищувало 140/90 мм рт.ст. [3, 6, 7]. Серед пацієнтів 12,5 % (15) осіб – із ЕАГ I, 60,0 % (72) – із ЕАГ II, 27,5 % (33) – із ЕАГ III ст.; 48,3 % (58) жінок і 51,7 % (62) чоловіків, середній вік – 52,91±9,24 року, тривалість захворювання від двох до 28 років (у середньому 15,73±8,02 року). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

ЕхоКГ проводили на автоматизованому діагностичному комплексі SonoAce8000 SE ("Medison", Корея): у M- і В-режимах аналізували стандартні лінійні показники структурно-функціонального стану ЛШ, у тому числі геометрію ЛШ. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) оцінювали відповідно до Penn Convention, індекс ММЛШ (ІММЛШ) розраховували за співвідношенням ММЛШ до площі поверхні тіла в г/м²; критерієм наявності ГЛШ, згідно з Європейськими рекомендаціями ESH, ESC (2007, 2009), вважали ІММЛШ у чоловіків ≥ 125 г/м², у жінок ≥ 110 г/м². За показниками ІММЛШ і відносної товщини стінок ЛШ (ВТСЛШ) виділяли наступні геометричні моделі міокарда ЛШ: нормальну геометрію ЛШ (НГ ЛШ), концентричне ремоделювання ЛШ (КР ЛШ), ексцентричну гіпертрофію ЛШ (ЕГ ЛШ), концентричну гіпертрофію ЛШ (КГ ЛШ). Також всі хворі проходили комплекс обстежень: ЕКГ у 12 стандартних відведеннях, УЗО нирок та органів черевної порожнини, загальноклінічні та біохімічні аналізи, консультації офтальмолога, невропатолога.

Дослідження комплексу ТІМ сонних артерій проводили за допомогою ультразвукової системи "EnVisor HD" ("Philips", США) та на автоматизованому діагностичному комплексі SonoAce8000 SE ("Medison", Корея) лінійним датчиком 7 МГц за стандартним протоколом у В-режимі на трьох рівнях судинного русла і білатерально в кінці діастолі по задній стінці загальної сонної артерії (ЗСА) як найбільш віддаленої від датчика. ТІМ черевної аорти вимірювали в мезогастральному відділі на 2-4 см вище біфуркації по задній стінці як найбільш віддаленої від датчика. Товщину "інтима-медіа" визначали як відстань між першою та другою ехогенною лінією локованої ділянки за методикою Р. Pignoli. За нормальну вважали ТІМ ЗСА менше 0,9 мм; наявність атеросклеротичної бляшки ідентифікувалось як локальне потовщення ТІМ > 1,3-1,5 мм, чи фокальне потовщення ТІМ > 50 % навколишнього об'єму ТІМ (ESH, ESC, 2009) [6, 7]. За нормальну ТІМ черевної аорти вважали менше 2 мм [2].

Кровотік у черевному відділі аорти (Ао) та басейні її непарних вісцеральних гілок – черевному стовбурі (ЧС) і верхній мезентеріальній артерії (ВМА) вивчали за допомогою дуплексного сканування на приладі "EnVisor HD" №US30709791 ("Philips", США) конвексним трансдьюсером СА із частотними смугами 5-2 МГц за стандартним протоколом у режимі кольорового та енергетичного доплерівського картування потоків із використанням вуглеводневої навантажувальної проби для оцінки реакції кровотоку в умовах підвищеної функціональної активності кишечника [4]. Аналізували наступні показники: ТІМ аорти, діаметр судини (D), усереднену за часом максимальну швидкість кровотоку (TAMX – time average maximum velocity), пікову систолічну (Vps – peak systolic velocity) та кінцеву діастолічну швидкості (Ved – end diastolic velocity) і їх співвідношення (S/D), периферійний опір судин оцінювали за пульсаційним індексом Gosling (PI – pulsatility index) та індексом резистентності Pourcelot (RI – resistive index) [2]. Провокаційне ентеральне навантаження глюкозою (50 г глюкози, розведеної у 200 мл теплої кип'яченої води натще) із наступною реєстрацією через 60 хв параметрів імпульснохвильової доплерографії проводили для опосередкованого підтвердження ішемічного характеру порушень кровотоку в зазначеному вище басейні [4]. Повне доплерографічне обстеження судинного басейну виконали 35 пацієнтам.

Алелі поліморфних ділянок I/D у гені ACE та T894G у гені eNOS вивчали шляхом виділення геномної ДНК із лейкоцитів периферичної крові обстежуваних, за допомогою тест-системи "ДНК-сорб-В" (Росія), із використанням олігонуклеотидних праймерів, специфічних до алелей генів, що вивчались. Ампліфікували поліморфну ділянку за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ампліфікаторі "Amplify-4L" (Росія) [5]. Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гель-електрофорезу, забарвлювали ксиленціанолом, візуалізували за допомогою транлюмінатора за наявності маркера молекулярних мас.

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Вірогідність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням t-критерію Student (розподіл за тестами Колмогорова-Смирнова та W-критерію Shapiro-Wilk були близькими до нормального), чи U-критерію Wilcoxon-Mann-Whitney; аналіз якісних ознак – за критерієм χ^2 (при частотах менше 5 – точний двобічний тест Fisher). Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. У більшості пацієнтів спостерігали наявність атеросклеротичних бляшок як у басейні ЗСА, так і черевного відділу Ао: частіше у хворих на ЕАГ II-III – у 16 (80,0 %) і 10 (100 %) відповідно, рідше – у хворих на ЕАГ I – у 2 (20,0 %), $p < 0,001$, із невірогідними змінами між групами за одно-

Таблиця 1

Товщина "інтима-медіа" загальної сонної артерії та аорти у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію залежно від геометричних моделей лівого шлуночка

Геометрична модель ЛШ	ТІМ ЗСА, мм	D ЗСА, мм	ТІМ аорти, см	D аорти, см
НГ ЛШ, n=10 (8,3 %)	0,69±0,11	6,70±0,23	0,18±0,01	1,54±0,06
КР ЛШ, n=15 (12,8 %)	0,83±0,07	7,01±0,30	0,20±0,02	1,68±0,05
ЕГ ЛШ, n=38 (31,7 %)	1,02±0,08 p<0,05	7,45±0,19 p<0,05	0,24±0,031 p<0,05	1,83±0,09 p<0,01 p ₁ =0,05
КГ ЛШ, n=57 (47,5 %)	1,03±0,09 p<0,05	7,50±0,29 p<0,05	0,25±0,025 p<0,05 p ₁ =0,05	1,83±0,10 p<0,01 p ₁ =0,052

Примітка. 1. ТІМ – товщина "інтима-медіа"; ЗСА – загальна сонна артерія; НГ ЛШ – нормальна геометрія лівого шлуночка (ЛШ); КР ЛШ – концентричне ремоделювання ЛШ; ЕГ ЛШ – ексцентрична гіпертрофія ЛШ; КГ ЛШ – концентрична гіпертрофія ЛШ. 2. p – вірогідність різниць показників відносно НГ ЛШ; p₁ – вірогідність різниць показників відносно КР ЛШ; p₂ – вірогідність різниць показників відносно ЕГ ЛШ

Таблиця 2

Товщина "інтима-медіа" загальної сонної артерії та аорти у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію залежно від гаплотипів

ТІМ	Комбінація генотипів генів ACE (I/D) та eNOS (T894G)		
	II/TT, n=2	II/TG, n=13	II/GG, n=9
ТІМ ЗСА, мм	0,93±0,06	0,89±0,11	0,85±0,08
ТІМ аорти, см	0,25±0,02	0,22±0,04	0,20±0,03 ^{ID/TT;II/TT}
	ID/TT, n=7 (%)	ID/TG, n=31 (%)	ID/GG, n=24
ТІМ ЗСА, мм	0,98±0,10	0,94±0,09	0,90±0,15
ТІМ аорти, см	0,27±0,03	0,24±0,03	0,22±0,025
	DD/TT, n=0	DD/TG, n=20	DD/GG, n=14
ТІМ ЗСА, мм	–	0,98±0,12	0,93±0,19
ТІМ аорти, см	–	0,26±0,04	0,25±0,05

Примітка. ТІМ – товщина "інтима-медіа"; ЗСА – загальна сонна артерія; вірогідність різниць показників відносно певного гаплотипу піднесено до ступеня (p≤0,05)

двобічною локалізацією ($\chi^2=2,7$, p=0,259). ТІМ як ЗСА, так і Ао вірогідно збільшувалась із зростанням тяжкості гіпертензії і мала вірогідну кореляційну залежність із рівнями середньодобових систолічного (САТ) і діастолічного АД (ДАТ) у хворих на ЕАГ II-III ($r=0,51-0,59$, p≤0,023-0,018 та $r=0,39-0,65$, p≤0,05-0,005, відповідно) та офісним САТ у хворих на ЕАГ II і III ($r=0,53-0,57$, p≤0,009-0,003). ТІМ ЗСА у пацієнтів з ураженням органів-мішеней і ускладненнями (ЕАГ II і III) вірогідно переважала таку у хворих на ЕАГ I – на 25,3 % (p<0,05) і 45,2 % (p<0,01) відповідно, зі збереженням вірогідної міжгрупової різниці між ЕАГ II і III – 26,6 % (p<0,02). При цьому збільшення ТІМ черевного відділу аорти та D були вірогідними тільки в пацієнтів із ЕАГ III, ніж у таких із ЕАГ I стадії – на 41,9 % (p=0,017) і 21,2 % (p=0,032). ТАМХ невірогідно зменшувалась зі зростанням тяжкості АГ. Прогностична цінність позитивного результату для прогнозування тяжчого перебігу ЕАГ II-III ст. при ТІМ ЗСА>0,9 мм та/чи ТІМ черевного відділу аорти

>2,0 мм, чи наявності атеросклеротичної бляшки становить 98,3 %, чутливість тесту – 100,0 %, специфічність – 95,45 %, діагностична точність і ефективність – 98,8 % і 97,7 % відповідно.

Вірогідної залежності змін ТІМ ЗСА та D аорти з урахування поліморфізму генів ACE (I/D) та eNOS (T894G) не спостерігали. При цьому D ЗСА вірогідно більший у гомозиготних носіїв D-алеля гена ACE, ніж у пацієнтів із II-генотипом та T-алеля гена eNOS, ніж у таких із GG-генотипом на 9,6 % і 11,3 % відповідно (p<0,05), що, на нашу думку, є проявом ремоделювання артеріальної стінки, як компенсаторної реакції на нерівномірне навантаження тиском. ТІМ аорти вірогідно превалювала в пацієнтів із TT-генотипом гена eNOS над таким у гомозиготних носіїв сприятливого G-алеля на 42,8 % (p<0,05), а ТАМХ, навпаки, зменшувався як до, так і, особливо, після навантаження глюкозою на 23,8 % і 35,3 % відповідно (p≤0,05). При цьому D черевної аорти мав невірогідну тенденцію до збільшення при одночасному зростанні на тлі вуглево-

Таблиця 3

Комбінації генотипів поліморфізмів I/D гена ACE і T894G гена eNOS як фактори ризику появи гіпертрофічних моделей міокарда лівого шлуночка у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію

№	Потенційний фактор ризику	ARI / ARR	RRI / RRR	RelR	RR	OR	95 CI RR / 95 CI OR	p
1.	Наявність II/TT, II/TG	0,20	0,20	0,8	1,25	1,33	0,17-9,01/ 0,09-17,8	0,01
2	Наявність II/TT, II/TG, II/GG,	0,11	0,17	0,83	0,72	0,60	0,25-2,07/ 0,12-2,90	>0,05
2.	Наявність II/GG, ID/GG	0,41	0,10	0,41	0,42	0,17	0,89-3,33/ 0,86-16,25	0,001
3.	Наявність ID/TT, ID/TG	0,37	1,24	2,24	2,14	4,80	0,22-3,76/ 0,10-20,92	0,03
4	Наявність DD/TG	0,50	1,65	3,25	2,58	8,5	0,67-26,8/ 0,35-35,9	0,04
5	Наявність DD/TG, DD/GG	0,45	1,32	2,42	2,72	3,87	0,71-10,43/ 0,51-29,3	0,02

Примітка. ARI (absolute risk increase) / ARR (absolute risk reduction) – підвищення / зменшення абсолютного ризику; RRI (relative risk increase) / RRR (relative risk reduction) – підвищення / зменшення відносного ризику; RelR (relative risk) – відносний ризик; RR (Risk Ratio) – відношення ризиків; OR (Odds Ratio) – відношення шансів; 95CI RR,OR (confidence interval) – довірчі інтервали відношення ризиків (RR), шансів (OR)

дно навантаження в переважній більшості пацієнтів. Адекватну реакцію незначного зростання ТАМХ після навантаження вуглеводами спостерігали в групі контролю при паралельному вірогідному збільшенні V_{ps} та V_{ed} на 21,01 % і 35 % відповідно ($p \leq 0,03-0,009$) і зменшенні показників периферійного судинного опору (PI та RI, $p > 0,05$). У хворих на ЕАГ носіїв D-алеля гена ACE та T-алеля гена eNOS ТАМХ була вірогідно меншою, ніж у групі контролю, незважаючи на збільшення D черевного відділу аорти, із вірогідною різницею між генотипами гена eNOS. При цьому пікова систолічна та кінцева діастолічна швидкості, навпаки, вірогідно зростали, порівняно з контролем як до, так і після вуглеводного навантаження ($p < 0,05-0,01$). V_{ps} була вірогідно більшою у носіїв DD-генотипу гена ACE після навантаження глюкозою, ніж у пацієнтів із I-алелем (II+ID) на 46,8 % і 36,7 % ($p \leq 0,035-0,01$) та в носіїв TT-генотипу гена eNOS, ніж у пацієнтів із G-алелем (GG+TG) на 43,4% і 31,4% відповідно ($p \leq 0,051-0,01$). Показники периферійного опору судин у переважній більшості хворих на ЕАГ мали невірогідну тенденцію до зростання після навантажувальної проби, на відміну від групи контролю.

При аналізі ТІМ ЗСА та аорти (табл. 1) залежно від геометричних моделей міокарда ЛШ спостерігали зростання даних показників у пацієнтів із гіпертрофічними патернами ЛШ (ЕГ та КГ ЛШ), ніж у таких із нормальною геометричною структурою: для ТІМ ЗСА – на 32,3 % та 33,0 % відповідно ($p < 0,05$), для ТІМ аорти – на 25,0 % та 28,0 % відповідно ($p < 0,05$). При одночасному компенсаторному збільшенні D ЗСА на 10,0-10,7 % ($p < 0,05$), дещо більше D аорти – на 15,8 % ($p < 0,01$); погранично виріс D аорти стосовно пацієнтів із концентричним ремоделюванням – на 8,2 % ($p \leq 0,05-0,52$).

Зміни ТІМ аналізованих судин залежно від гаплотипів генів ACE та eNOS наведено в таблиці 2. Наявність TT-генотипу в гаплотипі (ID/TT, II/TT) супроводжувалося збільшенням ТІМ аорти, порівняно до осіб із II/GG-гаплотипом на 25,9 % ($p < 0,05$) та 20,0 % ($p = 0,05$) відповідно. Геометрична модель ГЛШ залежно від поєднання генотипів асоціюється зі зростанням ТІМ аорти, але тільки в носіїв ID/TT-гаплотипу, ніж у таких із ID/GG-гаплотипом на 20,7 % ($p < 0,05$), що свідчить про негативний вплив мутантної гомозиготної T-алелі на структуру артеріальної судини еластичного типу великого калібру – черевного відділу аорти. Вірогідних змін ТІМ ЗСА залежно від гаплотипів та з урахуванням геометричної моделі міокарда ЛШ не спостерігали.

ММЛШ у хворих на ЕАГ вірогідно корелює із САТ₂₄, ДАТ₂₄ і САТ офісним, але тільки в пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику з ураженням органів-мішеней і наявними ускладненнями ($r = 0,39-0,57$, $p \leq 0,051-0,003$). Також, саме в таких осіб ММЛШ асоціює прямопропорційно з величиною ТІМ ЗСА та ТІМ аорти ($r = 0,57-0,78$, $p \leq 0,04-0,001$), а у хворих на ЕАГ III із D аорти та індексом резистентності *Pourcelot*, але тільки в абдомінальній аорті ($r = 0,51$, $p = 0,021$ і $r = 0,42$, $p = 0,023$, відповідно). Зв'язку імпульснохвильових параметрів кровотоку в ЧС та ВМА із ММЛШ залежно від тяжкості ЕАГ не встановили. Аналіз вищезгаданих показників з урахуванням алельного стану гена ACE засвідчив наявність вірогідної прямої залежності ММЛШ від середньодобового та офісного САТ і ДАТ у носіїв D-алеля гена ACE ($r = 0,34-0,65$, $p \leq 0,035-0,001$), а також ТІМ ЗСА і ТІМ аорти ($r = 0,71-0,82$, $p \leq 0,021-0,001$). Окрім того, ММЛШ прямо залежала від індексу периферійного судинного опору PI *Gosling* та індексу резистентності RI *Pourcelot* у pars abdominalis aortae, truncus

coeliacus і a. mesenterica superior у пацієнтів із DD-генотипом гена ACE ($r=0,41-0,69$, $p\leq 0,04-0,001$). Зворотний пограничний зв'язок ММЛШ і швидкісних параметрів кровотоку (Vps і Ved) у truncus coeliacus спостерігали в носіїв II-генотипу ($r=-0,69-0,53$, $p\leq 0,049-0,055$).

Кореляційні зв'язки ММЛШ із доплерографічними показниками кровотоку в трьох басейнах судинного русла черевної порожнини та периферійною гемодинамікою залежно від алельного стану гена eNOS засвідчили наявність вірогідної залежності у носіїв TT-генотипу від САТ₂₄ та САТ офісного ($r=0,24-0,71$, $p\leq 0,046-0,001$) і величини ТІМ ЗСА та ТІМ аорти ($r=0,73-0,84$, $p\leq 0,002-0,001$), погранично із РІ та RІ у pars abdominalis aortae у носіїв GG-генотипу ($r=0,51-0,52$, $p=0,053$), із RІ у truncus coeliacus і a. mesenterica superior у цих же осіб ($r=0,54-0,55$, $p=0,048$), а також зворотно корелювала із D аорти ($r=-0,65$, $p=0,039$) при прямій залежності від D a. mesenterica superior у пацієнтів із GG-генотипом ($r=0,55$, $p=0,048$).

Епідеміологічний аналіз показників підвищення абсолютного та відносного ризиків появи несприятливих гіпертрофічних моделей міокарда ЛШ залежно від п'яти комбінацій гаплотипів із розрахунком відношення ризиків, шансів і відповідних довірчих інтервалів наведено в таблиці 3. Носійство гомозиготної мутантної D-алелі гена ACE та T-алелі гена eNOS у гаплотипі (DD/TG) є несприятливим фактором і збільшує ризик появи ексцентричної та концентричної ГЛШ у 3,25 раза ($p=0,04$), наявність у гаплотипі DD-генотипу гена ACE незалежно від наявності протективної дикої G-алелі гена eNOS, чи гетерозиготний ID стан за геном ACE + "мутантна" T-алель гена eNOS теж збільшує ризик ЕГ та КГ ЛШ у 2,42 і 2,24 раза, відповідно ($p<0,05$). Натомість, наявність I-алелі гена ACE є протективним щодо розвитку несприятливих патернів ГЛШ, незалежно від генотипів гена eNOS (OR=0,8-0,83), а комбінація диких I-алелі гена ACE та G-алелі гена eNOS робить шанси ризику ГЛШ найнижчими в обстежуваній популяції хворих на ЕАГ (OR=0,41).

Оцінка кровотоку в черевному відділі аорти та її окремих непарних вісцеральних гілках у хворих на ЕАГ залежно від гаплотипів генів ACE (I/D) та eNOS (T894G) з урахуванням геометричних моделей гіпертрофованого міокарда виконано в Україні вперше.

Висновки

1. Генетично зумовлений ризик появи несприятливих ексцентричної та концентричної гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію наявності мутації гена ангітензин-перетворювального фермента (ACE) (гомозиготної чи гетерозиготної наявності D-алелі у гаплотипі) зростає у 2,24-2,42 раза. Комбінація мутацій генів ACE та eNOS (DD/TG гаплотип) збільшує ймовірність гіпертрофії лівого шлуночка в 3,25 раза. Наявність I-алелі гена ACE є протективним щодо розвитку несприятливих

патернів гіпертрофії лівого шлуночка, незалежно від генотипів гена eNOS (OR=0,8-0,83); комбінація "диких" I-алелі гена ACE та G-алелі гена eNOS робить шанси ризику гіпертрофії лівого шлуночка найнижчими в обстежуваній популяції хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (OR=0,41).

2. Групою високого ризику ураження органів-мішеней, зокрема збільшення товщини «інтима-медіа» черевного відділу аорти, а також компенсаторної зміни діаметра загальної сонної артерії як однієї з пристосувальних ознак ремоделювання судини, у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію є носії TT-генотипу гена eNOS, зокрема ID/TT-гаплотипу.

3. Ішемічні зміни черевного відділу аорти у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію характеризуються додатково зменшенням усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку в носіїв D-алелі гена ACE і T-алелі гена eNOS в 1,7-1,98 раза при зростанні пікової систолічної швидкості, незалежно від генотипу аналізованих генів, в 1,5-2,94 раза і кінцевої діастолічної швидкості в пацієнтів із DD-генотипом гена ACE в 1,7 раза, а також показника периферійного опору за індексом РІ Gosling (теж незалежно від генотипу аналізованих генів) у 2-2,36 раза.

Перспектива даного дослідження полягає в аналізі патернів гіпертрофії лівого шлуночка залежно від ліпідного профілю і поліморфізму генів ACE (I/D), eNOS (T894G) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію.

Література

1. Зміни цитокінового гомеостазу та їх корекція у хворих на артеріальну гіпертензію з ремоделюванням серця та серцевою недостатністю / О.В. Ушаков, Т.О. Кожанова, І.Я. Горянська [та ін.] // Укр.мед.часопис. – 2012. – № 3 (89). – С. 124-127.
2. Лелюк В.Г. Принципы ультразвуковой диагностики поражений сосудистой системы: методическое пособие / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – М.: Видар, 2002. – 43 с.
3. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії // Артер. гіпертензія. – 2009. – № 1. – С. 38-75.
4. Федотов И.Г. Значение доплерографии сосудов чревного ствола на фоне пищевой нагрузки в диагностике диффузных заболеваний печени / И.Г. Федотов, В.В. Митьков // Ультразвук. и функц. диагностика. – 2001. – № 2. – С. 19-24.
5. Entrez Gene. Sequence analysis / [National Center for Biotechnology Information]. – U.S.: National Library of Medicine, 2011. – Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=gene>.
6. ESC Guidelines Desk Reference. Compendium of abridged ESC Guidelines 2010 / [ESC and

- ESH Committee]. – London, UK: Springer Healthcare, 2010.– 392 p.
7. National Clinical Guideline Center. Hypertension. The clinical management of primary

hypertension in adults. Clinical guideline: Methods, evidence, and recommendations / [National Institute for Health and Clinical Excellence]. – UK: Springer Healthcare, 2011. – 127 p.

ГЕОМЕТРИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВОТОКА И ТОЛЩИНЫ "ИНТИМА-МЕДИА" ЧРЕВНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ И ЕЁ ОТДЕЛЬНЫХ НЕПАРНЫХ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ВЕТВЕЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ACE (I/D) И ENOS (T894G): ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

И.Ю. Габорец, Л.П. Сидорчук, О.В. Кушнір, Н.І. Буймістр

Резюме. Проанализированы доплерографические особенности кровотока в чревном отделе аорты (Ао), чревном стволе, верхней мезентеральной артерии и толщину "интима-медиа" (ТИМ) чревного отдела Ао и общей сонной артерии (ОСА) у больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) в зависимости от полиморфизма I/D гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE), T894G гена эндотелиальной оксида азота синтазы (eNOS) и оценена их связь с видами геометрических моделей гипертрофированного миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Комбинация мутаций генов ACE и eNOS (DD/TG гаплотип) увеличивает вероятность ГЛЖ в 3,25 раза. Группой риска поражения органов-мишеней, в отдельности увеличение ТИМ чревного отдела Ао, а также компенсаторного изменения диаметра ОСА у больных ЭАГ есть носители ТТ-генотипа гена eNOS, в отдельности ID/ТТ-гаплотипа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, генетический полиморфизм, доплерография чревной аорты, гипертрофия левого желудочка.

GEOMETRIC MODELS OF THE MIOCARDIUM OF THE LEFT VENTRICLE AND DOPPLER DATA OF THE BLOOD FLOW AND "INTIMA-MEDIA" THICKNESS OF THE ABDOMINAL PORTION OF THE AORTA AND ITS SEPARATE UNPAIRED VISCERAL BRANCHES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION, DEPENDING ON GENES POLYMORPHISM ACE (I/D) AND ENOS (T894G): PATHOGENETIC PARALELLS

I.Y. Haborets, L.P. Sydorчук, O.V. Kushnir, N.I. Buimistr

Abstract. The Doppler peculiarities of the blood flow in the abdominal portion of the aorta (Ao), truncus coeliacus (TC), arteria mesenterica superior (AMS) and "intima-media" thickness (IMT) of the abdominal Ao and the common carotid artery (CCA) in patients with essential arterial hypertension (EAH), depending on I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene (ACE), T894G of the endothelial nitric oxide gene (eNOS) have been analyzed and their connection with the types of geometric models of the hypertrophic myocardium of the left ventricle (LVH) has been evaluated. A combination of ACE and eNOS genes mutations (DD/TG haplotype) increases the risk of LVH 3,25 times. A high risk group of affection of target organs, in particular an enlargement of the IMT of the Ao abdominal portion, as well as a compensatory change of the CCA diameter in EAH patients are TT genotype carriers of the eNOS gene, the ID/TT haplotype, in particular.

Key words: arterial hypertension, genetic polymorphism, dopplerography of abdominal aorta, left ventricle hypertrophy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi),
Regional Medical Diagnostic Center (Chernivtsi)

Рецензент – д. мед. н. Т.О. Глащук

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 4 (64). – P. 41-46

Надійшла до редакції 20.08.2012 року