

13. Ghossaini M., Meyre D., Lobbens S. et al. Implication of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma 2 gene in type 2 diabetes and obesity in the French population. // *BMC Medical Genetics* 2005;6:11:1471-2350.
14. Cole S. A. et al. The Pro12Ala variant of peroxisome proliferator-activated receptor-G2 (PPARG2) is associated with measures of obesity in Mexican Americans // *Int. J. Obes.* - 2000. - № 24. - P. 522-524.
15. Meirhaeghe A., Cottel D., Amouyel P., Dallongeville J. Association Between Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Haplotypes and the Metabolic Syndrome in French Men and Women. // *Diabetes* 2005;54: 3043-3048.
16. Hansen SK, Nielsen EM, Ek J, Andersen G. et al. Analysis of separate and combined effects of common variation in KCNJ11 and PPARG on risk of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(6):3629-3637.
17. Кобалава Ж.Д., Носиков В.В., Толкачева В.В. и др. Клинико-генетические детерминанты нарушений углеводного обмена у больных с артериальной гипертензией и избыточной массой тела. // *Кардиология* 2005;4:37-43.

Махкамова Н. У., Ходжаев А. И.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И СТРУКТУРА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ УЗБЕКСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ С РАЗЛИЧНЫМИ ПОЛИМОРФИЗМАМИ ГЕНОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И АПОЛИПОПРОТЕИНА E

*Республиканский специализированный центр кардиологии,
г. Ташкент, Узбекистан*

Makhkamova N. U., Khodjayev A. I.

PREVALENCE AND STRUCTURE OF CEREBROVASCULAR COMPLICATIONS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN UZBEK PATIENTS WITH VARIOUS ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME AND APOLIPOPROTEIN E GENE POLYMORPHISMS

*Republic Specialized Centre of Cardiology,
Tashkent, Uzbekistan*

РЕЗЮМЕ

Целью данной работы явилось изучение частоты и структуры цереброваскулярных осложнений у больных, страдающих гипертонической болезнью, и выявление их взаимосвязи с полиморфизмом генов АПФ и АпоЕ. Для этого обследованы больные обоих полов в возрасте 25-75 лет, страдающие ГБ II и III стадии. Для этого проведено клинико-неврологическое, биохимическое и молекулярно-генетическое исследования для определения полиморфизмов генов АПФ и АпоЕ. Выявлена ассоциированность некоторых полиморфизмов изученных генов с наиболее тяжелыми осложнениями ГБ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, цереброваскулярные осложнения, полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), аполипопротеина E (АпоЕ).

SUMMARY

The purpose of the given work was frequency and structure studying cerebrovascular complications at sick suffering hypertensive illness and revealing of their interrelation with polymorphism of genes ACE and APOE. Patients of both sexes at the age of 25-75 years suffering arterial hypertension (AH) 1 and 3 stages are for this purpose surveyed. Clinic-neurologic, biochemical and molekular-genetic research for definition of polymorphisms of genes ACE and APOE is for this purpose conducted. Are revealed to associate some polymorphisms of the studied genes with the heaviest complications AH.

Key words: Arterial hypertension, cerebrovascular complications, polymorphism of genes angiotensin-converting enzyme (ACE), apolipoprotein E (APOE).

Контактная информация:

Махкамова Наргиза Уткуровна	Республиканский специализированный центр кардиологии, старший научный сотрудник Тел.: +99897 781 66 06
Ходжаев Азад Ишчанович	Республиканский специализированный центр кардиологии, руководитель отделения, профессор Тел.: +99871 237 34 49
Ответственный за контакты с редакцией: Махкамова Наргиза Уткуровна	Республиканский специализированный центр кардиологии. 100052, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Осие, 4. Факс: +998712341667, тел.: +99897 781 66 06 E-mail: makhamova_n@bk.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, приводящим к поражению органов-мишеней и высокой сердечно-сосудистой смертности. Так, по данным Центра профилактической медицины, распространенность АГ в России составляет среди мужчин 39,2%, среди женщин — 41,1%. По данным эпидемиологических исследований, более 26% лиц населения Узбекистана в возрасте старше 40 лет страдают артериальной гипертензией. Это обуславливает важность раннего, адекватного и комплексного лечения больных АГ [1].

Последнее время ученые всего мира продолжают научные исследования с целью более глубокого изучения механизмов развития гипертонической болезни (ГБ) и выявления методов ее предупреждения. Одним из наиболее современных и перспективных методов изучения ГБ является молекулярно-генетический. Как известно, гипертоническая болезнь не является моногенной патологией, т.е. болезнью, детерминированной одним геном, а типичным полигенным заболеванием, развитие которого связано с определенной констелляцией генов, каждый из которых вносит свой вклад в повышение АД.

Среди генов, аллельный полиморфизм которых определяет повышение риска АГ, ген АПФ достаточно давно привлекает внимание исследователей. Это связано, прежде всего, с тем, что делеция в интроне 16 этого гена (выпадение 287 пар оснований) приводит к повышению активности АПФ, что влечет за собой увеличение продукции ангиотензина II и ускорение деградации брадикинина [1,3, 4].

Изучение полиморфизмов гена ApoE у больных АГ с ХЦВО также имеет определенное патогенетическое значение. Так, апопротеин E состоит из 229 аминокислот и участвует в обмене холестерина, обеспечивая связывание липопротеидов с рецепторами ЛПНП. Предполагают, что секретируемый астроцитами апопротеин E захватывается нейронами (при участии белка, подобного рецептору ЛПНП) и влияет на их функцию.

Цель исследования. В свете сказанного мы поставили перед собой цель изучить частоту и структуру цереброваскулярных осложнений у больных, страдающих ГБ, и выявить их взаимосвязь с полиморфизмами генов АПФ и ApoE.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом изучения явились больные обоего пола в возрасте 25-75 лет, страдающие ГБ II и III стадии. Диагноз ГБ установлен согласно критериям ВОЗ от 2003; 2007 годов. Общее количество больных составило 130 человек. По степени артериальной гипертензии больные разделены в 3 группы: 1 степень АГ – у 22 – (16,6%), 2 степень – у 58 – (44,6%) и 3 степень – у 50 – (38,7%) пациентов. Всем больным были проведены клинико-неврологические, биохимические исследования: (липидный спектр крови, определение уровня глюкозы в крови натощак), суточное мониторирование артериального давления (СМАД) электро-нейрофизиологические исследования (ЭКГ, РЭГ, ЭЭГ), ультразвуковые: (ЭхоКС, ЭхоЭС), молекулярно-генетическое исследование (определение II, ID, DD гена АПФ и E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, E4/E4 полиморфизмов гена АПОЕ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования практически у всех больных были выявлены ХЦВО, структура которых выглядела следующим образом: начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) у 17 (13%), дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) I стадии (ст.) у 38 (29%), ДЭ II ст. – у 53 (41%) и ДЭ с преходящими нарушениями мозгового кровообращения (ПНМК) в анамнезе – у 22 (17%) пациентов. Помимо неврологического всем больным было проведено кардиологическое обследование, нацеленное на выявление наличия и характера поражения сердца. Результаты исследований показали, что почти у половины (47%) пациентов диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС); стенокардия напряжения с функциональными классами (ФК) I, II. У больных со стажем АГ более 5 лет и старших возрастов (>50 лет) чаще наблюдались выраженные стадии ДЭ и сочетание ИБС. Клинические, ЭКГ и ЭхоКС исследования у 100% больных АГ с ХЦВО выявили различной степени выраженности гипертрофию левого желудочка. Кроме того при выраженных формах ЦВЗ регистрировали у 36% ХСН I и у 11% II А степени (ФК I-II по NYHA), что связано с единством патогенетических механизмов церебрального и кардиального повреждения в рамках сердечно-сосудистого континуума. При этом выраженность неврологических нарушений была сопряжена не только со стадией ДЭ, но и с наличием и тяжестью ХСН.

При неврологическом обследовании у больных ДЭ I стадии выявлялась рассеянная микроочаговая симптоматика: ослабление конвергенции у 19,3%, асимметрия глазных щелей у 12,4% больных, болезненность точек выхода тройничного нерва у 34,0% пациентов, гипестезия в зоне иннервации I ветви тройничного нерва у 16,5% больных, горизонтальный нистагм у 25,1%, пошатывание в позе Ромберга у 20% больных. В неврологическом статусе у больных ДЭ II стадией обнаруживалось формирование отдельных синдромов. Так, пирамидный синдром выявлен в 23,5% наблюдений, вестибуло-мозжечковый в 35,3%, псевдобульбарный в 17,7%, экстрапирамидный в 23,5% случаев.

Клиническая картина ДЭ с эпизодами ПНМК зависела от локализации процесса. Так, ПНМК при поражении корковых ветвей средней мозговой артерии характеризовались преходящими (в пределах 24 часов) нарушениями речи, монопарезом и (или) моногипестезией, реже – легким право- или левосторонним гемисиндромом. В

случаях заинтересованности вертебро-базиллярного сосудистого бассейна отмечалось преходящее системное головокружение, нистагм различной степени выраженности, а также дизартрия, двоение, иногда с тошнотой и рвотой.

По результатам СМАД выявлено, что по мере нарастания степени тяжести ДЭ уменьшалось количество больных с нормальной степенью ночного снижения АД с 41,7% до 30,3%, и увеличивалась доля их с недостаточной степенью ночного снижения АД до 58,8%. Кроме того, по мере прогрессирования неврологического дефицита отмечалось увеличение группы с избыточным ночным повышением АД от 2,8% до 18,2%.

У больных ДЭ развитие и ИБС было сопряжено со снижением суточного индекса АД за счет уменьшения числа лиц с нормальным и избыточным снижением ночного АД, прогрессирующим увеличением группы лиц с недостаточной редукцией и повышением АД в ночные часы. Указанная динамика была характерна как для изменений систолического, так диастолического и среднего АД.

При анализе полиморфизма гена АПФ среди всех обследованных выявлены следующие данные: генотип D/D — у 32 (25%), I/D — у 77 (59%), I/I — у 21 (16%) человек. Что касается аллелей, то частота встречаемости аллели I и генотипа I/I оказалась выше, чем аллели D и гомозигот по аллели DD, почти в два раза. Распределение полиморфизмов гена ApoE выглядело таким образом: E3/E3 – 64%, E3/E4 – 21% и в 12% случаях E2/E3 генотипы. Наименьшее количество составили E2/E4 – 2% и E4/E4 – 1% генотипов.

Для пациентов с DD генотипом была характерна отягощенная наследственность по гипертонии с осложнениями, такими как: острое нарушение мозгового кровообращения, ишемическая болезнь сердца. Более высокое АД было связано с генотипом DD гена АПФ. Аллель D связан как с уровнем систолического (p=0,005), так и диастолического (p=0,001) АД. Также было выявлено, что генотип DD в развитии ЦВО у больных с АГ имеет большое значение у лиц относительно в более молодом возрасте. Как было уже отмечено, наибольшее число больных (59%) явились носителями I/D генотипа, для них были характерны ПНМК, синкопальные состояния, и большинство из них страдали ожирением, гиперхолестеринемией. Наименьшее количество больных (16%) было с I/I генотипом, и АГ у них характеризовалась мягким и умеренным течением. Развитию у них цереброваскулярных осложнений способствовали чаще такие факторы риска как психоэмоциональные перегрузки, неправильное питание и курение. Также количество пациентов-носителей геноти-

па DD, которые были отнесены ко II стадии ДЭ, достоверно ($p=0,005$) превосходит количество пациентов с генотипом DD, отнесенных к I стадии ДЭ. Следовательно, наличие у больного генотипа DD можно считать маркером более тяжелого течения ЦВО с АГ. Чаще у пациентов с генотипом DD, чем у лиц с генотипом I/I выявлялся ХСН (соответственно, 49 и 21%). При сравнительной оценке выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка у больных с разными генотипами выявлены достоверные различия, свидетельствующие о большей степени ее развития у больных с гомозиготным типом носительства аллеля D.

Полученные нами данные подтверждаются данными литературы, которые свидетельствуют, что связь I/D полиморфизма гена АПФ с уровнем АД и развитием ЦВО, является аллель D, ассоциированная с этой патологией. Наличие аллеля D ассоциировалось с более высокими уровнями артериального давления (как систолического, так и диастолического) и достоверно большей выраженностью гипертрофии миокарда левого желудочка. Частота выявления аллели D гена АПФ в разных популяциях может существенно варьировать, факторы среды, половая принадлежность также влияют на связь I/D полиморфизма гена АПФ с АД, возможно влияние возрастного фактора на частоту встречаемости генотипа DD у больных с АГ. Наши данные частично совпадают с данными 3 европейских стран: было установлено, что в Российской и Польской популяциях гомозиготы I/I гена АПФ ассоциировались с осложнениями артериальной гипертензии, а в Италии поражающими оказались гомозиготы D/D. (5,6,7).

Следует отметить, что при сочетании генотипов I/D, D/D гена АПФ с генотипами E3/E3 и E3/E4 гена ApoE наблюдались более высокие степени АГ и выраженные ЦВО. Очевидно, что при наличии одновременно нескольких факторов цереброваскулярного риска они, как правило, взаимодействуют в негативном для пациента направлении и увеличивают суммарный риск ЦВО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ГБ сопровождается высокой частотой поражения ряда органов мишеней. В частности, признаки поражения мозга в виде ХЦВО, а также гипертрофия миокарда левого желудочка встречаются практически у всех, а поражения сердца в виде развития ИБС и ХСН – почти у половины больных, что связано и с генетическими факторами. Выявленные данные должны учитываться при определении тактики и стратегии лечения гипертонической болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцов С. А. Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы. Артер. гипертензия. – 2002. – Т. 8. – № 5. – С. 4-9.
2. Багмет А. Д. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, морфофункциональное состояние сердца и суточный профиль артериального давления у молодых мужчин с артериальной гипертензией. Терапевтический архив. – 2006.- №9. – С. 5-12.
3. 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.
4. Чазова И. Е. Инсульт. Лечение артериальной гипертензии как профилактика ишемического инсульта. Приложение к Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. 2001; 3:3–7.
5. Henskens L. H., Spiering W., Stoffers H. E. et al. Effects of ACE I/D and AT1R-A1166C polymorphisms on blood pressure in a healthy normotensive primary care population: first results of the Hippocrates study. J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21, № 1. – P. 81-86.
6. Sierra C., Coca A., Gymeze-Angelats E. et al. Renin-Angiotensin System Genetic Polymorphisms and Cerebral White Matter Lesions in Essential Hypertension. Hypertension. 2002. Vol 39. (2) S. P.343-347.
7. Verdecchia P., Angeli F., Borgioni C. et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. Am J. Hypertens. 2003. Vol. 16. №11, P.895-899.

Джишамбаев Э. Д., Хакимова С. И., Аманалиева Н. О., Крошкин Ю. А., Амурханова Л. М.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ИНТЕРВАЛА Q-T У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ АРИТМИЯМИ СЕРДЦА

Национальный центр кардиологии и терапии им. М. М. Миррахимова,
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Dzhishambaev E. D., Khakimova S. I., Amanaliev N. O., Kroshkin Yu. A., Amurhanova L. M.

HEART RATE AND QT VARIABILITY IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME COMPLICATED BY CARDIAC ARRHYTHMIA

National center of cardiology and therapy. M. M. Mirrakhimov,
Bishkek, Kyrgyzstan

РЕЗЮМЕ

С целью изучения вариабельности сердечного ритма и дисперсии интервала Q-T у больных с метаболическим синдромом, осложненным аритмиями сердца, обследовано 183 мужчины в возрасте 35-55 лет. В группах больных с наджелудочковыми и желудочковыми нарушениями ритма выявлено уменьшение временных показателей вариабельности сердечного ритма, увеличение симпатического тонуса и симпатовагального баланса. Данные изменения особенно выражены у больных с мерцательной аритмией. Также выявлено, что дисперсия интервала Q-T среди пациентов с желудочковыми аритмиями была более высокой в сравнении с другими группами, хотя максимальные значения скорректированного интервала Q-T и наибольшая его дисперсия отмечалась у пациентов с сочетанными нарушениями сердечного ритма, т.е. при наличии как желудочковых, так и наджелудочковых аритмий.

Ключевые слова: метаболический синдром, аритмии сердца, вариабельность сердечного ритма, дисперсия интервала Q-T.

SUMMARY

One hundred and eighty three male patients aged from 35 to 55 years were examined to study the heart rate variability and the QT dispersion at the metabolic syndrome complicated with cardiac arrhythmias. The diminution of the temporal pattern of heart rate variability, increase of the both sympathetic tone and sympathetic-vagal ratio were revealed in patients with supraventricular and ventricular rhythm disturbances. These changes were especially characteristic for patients with atrial fibrillation. QT dispersion was higher in patients with ventricular arrhythmias in comparison with other groups, although maximal corrected QT interval and its maximal dispersion was revealed in patients with combined cardiac arrhythmias (either ventricular and supraventricular arrhythmias).

Key words: metabolic syndrome, cardiac arrhythmias, heart rate variability, QT dispersion.