

Таким образом, разработанная система интерпретации ультразвукового изображения мениска отражает стадии морфогенеза патологического процесса, позволяет прогнозировать его развитие и определять тактику лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Митрофанов В.А. Воспалительная деструкция менисков коленного сустава у больных ревматоидным артритом (механизмы патогенеза, диагностика, лечение): Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. - М., 1999.
2. Применение ультразвука в медицине: Физические основы: Пер. с англ. / Под ред. К.Хилла. - М., 1989.
3. Павлова В.Н., Копьева Т.Н., Слуцкий Л.И., Павлов Г.Г. Хрящ. - М., 1988.
4. Adams M.E., Billingham M.E., Muir H. // Arthritis Rheum.-1983.Vol.26(1).-P.69-76.
5. Arnoczky S.P., Warren R.F. // Am J. Sports Med. - 1983.-Vol.11(3).-P.131-141.
6. Aspden R.M., Yarker Y.E., Hukins D.W. // J. Anat.-1985.-Vol. 140 (Pt 3).-P.371-380.
7. Azzoni R., Cabitza P. // J. Clin. Ultrasound.-2002.-Vol.30(8).-P.472-476.
8. Baker P., Coggon D., Reading I. et al. // J. Rheumatol.-2002.- Vol.29(3).-P.557-563.
9. Bray R.C., Smith J.A., Eng M.K. et al. // J. Orthop. Res. - 2001.-Vol.19(3).-P.384-390.

10. Casser H.R., Fusting M. // Orthopade.- 1993.- Vol.22(5).-P.307-316.
11. Cipolla M., Cerullo G., Puddu G. // Arthroscopy.-1992.-Vol.8(4).-P.522-555.
12. Cook J.L., Tomlinson J.L., Kreeger J.M., Cook C.R. // Am. J. Sports Med.-1999.- Vol.27(5).-P.658-665.
13. Gray J.C. // J. Orthop. Sports Phys. Ther. - 1999.-Vol.29(1).-P.23-30.
14. Richter J., Grifka J., Fisseler-Eckhoff A. et al. // Z. Orthop. Ihre Grenzgeb. - 1996.- Vol.134(2).-P.137-143.
15. Riedl S., Tauscher A., Kuhner C. et al. // Ultraschall Med.-1998.- Vol.19(1).-P.28-33.
16. Roeddecker K., Nagelschmidt M., Koebke J. et al. // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.-1993.- Vol. 1(1).-P.28-33.
17. Yamazaki K., Tachibana Y. // J. Orthop. Sci.-2003.-Vol.8(1).-P.62-68.

Поступила 13.01.05.

ULTRASOUND MORPHOLOGY OF KNEE JOINT MENISCUS

E.M. Ermak

Summary

240 knee joints in males and females aged 6 to 76 years with suspicion on injury of meniscus are examined. The complex of signs characterizing normal structure and functioning of meniscus tissue is developed. Ultrasound equivalents of destruction of basic and fibrous components of matrix starting from preclinical stage of development are revealed. Ultrasound criteria of injury of meniscus and peculiarities of the reparation course are determined.

УДК 616. 12 - 008. 331. 1 - 056. 7 - 08

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ, ФОРМИРОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ЕЕ ТЕЧЕНИЯ И ВЫБОРА ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

М.Г. Андреева, А.Н. Аскарова, И.А. Латфуллин

Кафедра внутренних болезней № 2 (зав. - проф. И.А. Латфуллин) Казанского государственного университета, кафедра биохимии (зав. - проф. В.Г. Винтер) Казанского государственного университета

При изучении заболеваний, имеющих полигенную природу, часто используется принцип выделения так называемых основных генов-кандидатов. Геном-кандидатом считают ген, продукт экспрессии которого (фермент, гормон, рецептор, структурный или транзиторийный белок) может прямо или косвенно участвовать в развитии изучаемой болезни. К числу генов-кандидатов на участие в гипертонической болезни относят гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Внутри генов, кодирующих компоненты РААС, найдены полиморфные маркеры, многие из которых исследованы на связь с гипертонией. Одним из важнейших генов этой системы является ген ангиотензиногена. К настоящему времени выделено 15 по-

лиморфных локусов (т.е. комбинаций нуклеотидов, отличных друг от друга в своей последовательности) гена ангиотензиногена, из которых активно исследуются два - T174M и M235T - с мутациями во втором экзоне: это замена аминокислоты метионина на треонин в 235-м положении нуклеотидной цепи и обратная замена последнего на метионин в 174-м положении (получают TM и TT генотипы). Отметим, что полиморфизм в 174-м положении изучен несколько меньше [14].

В нашей стране исследования связи генотипов с артериальной гипертонией (АГ) проводились среди лиц московской популяции [8], жителей города Томска [7] и славянского населения Сибири [3]. Во всех этих исследованиях была

обнаружена связь между положением метионина в 174-м положении гена ангиотензиногена и развитием первичной артериальной гипертензии (ПАГ). Однако данные зарубежных исследователей противоречивы, что связано преимущественно с изучением мутации в T174M положении. Противоречивость данных по связи генотипа T174M гена ангиотензиногена можно объяснить влиянием суммарного эффекта генотипа всего организма, отличного не только для разных популяций, но и для разных этнических групп. Так, проведенные в Австралии [9] исследования возможной связи полиморфизма M235T и T174M гена ангиотензиногена не показали ассоциации с АГ. Аналогичные результаты получены M. Caulfield et al. [10], исследовавшими 63 семьи белых европейцев. При изучении японской популяции N. Jwai [13] обнаружена достоверная корреляция между наличием АГ и мутацией M235T, взаимосвязь с мутацией T174M оказалась недостоверной. В другом исследовании пациентов японского региона Kanazawa была определена достоверная ассоциация обеих точечных мутаций с развитием заболевания [15].

Целью настоящей работы стало исследование полиморфизма T174M гена ангиотензиногена у больных ПАГ казанской популяции.

В течение ноября 1999 - апреля 2002 г. нами методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были определены генотипы полиморфного участка T174M гена ангиотензиногена у 115 больных эссенциальной АГ (1-я группа) и 63 здоровых лиц из группы контроля (2-я). Последняя была сопоставима по возрасту и национальному составу. Большинство больных имели АГ 3-й степени и стаж заболевания, превышавший 10 лет.

В 1-ю группу были включены представители основных этнических групп населения г. Казани: татары - 43,6% и русские - 56,4% с установленной и верифицированной (после детального инструментального обследования по критериям ВОЗ) эссенциальной АГ. Средний возраст пациентов составлял 54,1 ± 1,0 год, средний стаж заболевания - 15,8 ± 0,9 года. В исследование включено примерно поровну мужчин и женщин: соответственно 63 и 52 человека, средний возраст мужчин - 50,3 ± 1,2 года, женщин - 57,0 ± 0,6.

Материалом для исследования служили сыворотка крови и образцы ДНК, полученные методом фенол-хлороформной экстракции. Поли-

морфный участок амплифицировали методом ПЦР на амплификаторе. Для проведения ПЦР использовали коммерческий набор производства фирмы НПБО «Е» (г. Пушкино), олигонуклеотидные праймеры следующей нуклеотидной последовательности:

AGT1-5'-GATGGGACAAGGTCCTG-3';
AGT2-5'-CAGGGTGCTGTCCACTGGCTCGC-3'.

Рестрикцию амплификатов осуществляли с использованием рестриктазы NcoI фирмы «Ферментас» (г. Вильнюс). Продукты рестрикции оценивали путем электрофореза в 8% полиакриламидном геле и окрашивали нитратом серебра. В результате амплификации получали фрагмент длиной 303 пары нуклеотидов (п.н.). Аллель M расщеплялся рестриктазой NcoI, образуя продукты размером 197 и 106 п.н., аллель T оставался нерасщепленным. Фрагмент длиной 303 п.н. после обработки рестриктазой соответствовал генотипу TT, два фрагмента 197 и 106 п.н. - генотипу MM и три - 303, 197, 106 п.н. - гетерозиготе TM.

Наблюдаемые частоты встречаемости генотипов проверяли на отклонение от равновесия Харди-Вайнберга по критериям χ^2 . Относительный риск RR вычисляли по формуле: $RR = (a+05)/(b+05)(c+05)$, где a - число больных с наличием, b - с отсутствием данного аллеля, c и d - число здоровых соответственно с наличием и отсутствием данного аллеля. При $RR = 1$ нет ассоциации, $RR > 1$ - положительная ассоциация, $RR < 1$ - отрицательная (фактор устойчивости). Достоверность результатов рассмотрена при $p < 0,05$.

По полиморфизму гена ангиотензиногена обе исследуемые группы были разделены на подгруппы с генотипом TT и TM, распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. В целом в популяции доля лиц с генотипом TM составляла 15,9%, что несколько ниже, чем в московской популяции (около 20%) [4]. Подсчет относительного риска развития заболевания с эмпирически подобранными больными, страдающими АГ, показал наличие ассоциации между вариантом генотипа TM и развитием АГ: возрастание с 15,9 до 31,3% у лиц с генотипом TM и АГ ($p < 0,005$). Относительный риск характеризует следующее: во сколько раз риск развития заболевания у пациентов с тем или иным генотипом выше, чем в популяции в целом. Этот показатель для генотипа TM составил 2,34, что превышает условную норму, равную 1, и расценивается как наличие ассоциации. Следовательно, у пациентов, обладающих генотипом TM, АГ развивается в 2,34 раза чаще, чем в популяции.

По амбулаторным картам была установлена дата впервые зарегистрированного повышения АД. После того, как пациентов разделили на подгруппы TT и TM, для каждой из них был подсчитан средний возраст начала повышения АД. В подгруппе пациентов с генотипом TM заболевание начиналось на 4,4 года раньше: при генотипе TM средний возраст начала повышения АД - 35,3 ± 1,5 года, а при генотипе TT - 39,7 ± 1,2 ($p < 0,05$).

Выделение двух генотипов - TT и TM - позволило отметить и достоверную разницу в характере повышения АД. У пациентов с генотипом TT увеличение АД чаще сопровождалось гипертоническими кризами (сильная головная

боль, чувство жара, дрожь, сердцебиения, общее беспокойство). В противоположность им у пациентов с генотипом ТМ достоверно чаще определялись высокие показатели АД без резких его колебаний, и попытки быстрого снижения давления приводили к ухудшению самочувствия.

Эхокардиоскопия у части обследованных больных показала, что степень гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) достоверно выше при генотипе ТМ и превышает степень гипертрофии при генотипе ТТ в 3 раза. Хорошо известно, что имеется связь между степенью ГЛЖ и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Последнее время понятие "гипертоническое сердце" уже не означает только банальную ГЛЖ как причину перегрузки АД. В современной литературе появился новый термин - ремоделирование сердца, который включает весь комплекс изменений размеров, формы, структуры, биохимических и функциональных свойств миокарда под влиянием различных факторов, в том числе АГ. Многочисленными исследованиями с использованием электро- и эхокардиографического критериев ГЛЖ было подтверждено значительное увеличение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с исходной ГЛЖ [4, 11], частота осложнений зависела от степени гипертрофии.

В нашем исследовании за ЭХО-кардиографические критерии ГЛЖ принимали гипертрофию задней стенки левого желудочка - $TЗСЛЖ > 1,2$ см и гипертрофию межжелудочковой перегородки - $ТМЖП > 1,2$ см. Чтобы выявить "рабочую" гипертрофию, связанную с повышением АД, определяли оптимальную массу миокарда левого желудочка, адекватную уровню АД у данного пациента. Развитие ГЛЖ было отмечено в 63,3% случаев при генотипе ТМ и в 58,8% - при генотипе ТТ, однако степень ГЛЖ при генотипе ТМ в среднем в 2,95 раза превышала оптимальную массу миокарда левого желудочка при генотипе ТТ: 62,6% при генотипе ТМ и 21,1% при генотипе ТТ, что мы объясняем длительной гемодинамической нагрузкой вследствие стабильно высокого АД и миопротрофического эффекта, оказываемого ренин-ангиотензиновой системой у пациентов с генотипом ТМ.

Помимо рассмотренной предрасположенности к развитию заболевания в зависимости от генотипа и особенностей клинической картины, нами впервые оценивалась эффективность эмпи-

рической монотерапии на патогенетические механизмы заболевания. Оказалось, что лучший гипотензивный эффект при назначении ингибиторов АПФ достигался у больных с генотипом ТМ (66,6%; $p < 0,05$), а для больных с генотипом ТТ более действенными оказались бета-адреноблокаторы (26,6%; $p < 0,05$).

В случае комбинированной терапии вышеуказанные различия в эффективности снижения АД у пациентов с генотипами ТМ и ТТ не только сохранялись, но и становились более отчетливыми. Так, при генотипе ТМ комбинацией препаратов, одним из которых был ИАПФ, целевой уровень АД (140/90 мм Нг) достигался в 85% случаев, а при генотипе ТТ, где базовым препаратом был бета-адреноблокатор, - в 81%.

Таким образом, исследование наследственных факторов развития ПАГ позволяет выделять с учетом генотипа лиц, нуждающихся в целенаправленной первичной профилактике. Как известно, продолжительность лечения АГ должна быть пожизненной. Эмпирический подбор терапии дорогостоящий и не всегда эффективен. Избирательное назначение бета-адреноблокаторов при генотипе ТТ и ИАПФ при генотипе ТМ гена ангиотензиногена позволит своевременно и эффективно контролировать уровень АД и уменьшить материальные затраты пациента.

ВЫВОДЫ

1. Генотип ТМ в 174-м положении гена ангиотензиногена является предрасполагающим фактором к развитию АГ.
2. При генотипе ТМ заболевание начинается на 4,4 года раньше.
3. Степень гипертрофии левого желудочка, ассоциированная с АГ, при генотипе ТМ значительно выше, чем при генотипе ТТ, что в сочетании с самой АГ объясняет и более высокую частоту развития ИБС при генотипе ТМ.
4. Пациенты с генотипом ТМ более отчетливо реагируют на ИАПФ, а пациенты с генотипом ТТ - на бета-адреноблокаторы, и препараты этих групп следует рассматривать как базовые при проведении комбинированной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П. Новые генетические технологии.- М., 1998.
2. Бубнов Ю.И., Арабидзе Г.Г., Павлов А.А.// Кардиология.- 1997.- № 1.- С. 4-7.
3. Косьянкова Т.В., Пузырев В.П., Степанов В.А. и др. // Бюлл. экспер. биол. - 1999.- Т.127.- Прилож. 1.- С.89-100.

4. Моисеев В.С., Демуров Л.М., Кобалава Ж.Д. и др. // Тер. арх. - 1997. - №9. - С.18-23.
5. Пузырев В.П. Медико-генетическое исследование населения приполярных регионов. - Томск, 1991.
6. Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. - Новосибирск, 1997.
7. Пузырев В.П. // Вестн. РАМН. - 2000. - № 7. - С. 28-33.
8. Чистяков Д.А., Туракулов Р.И., Моисеев В.С., Носиков В.В. // Молекуляр. биол. - 1999. - № 4. - С. 592-594.
9. Bennett C.Z., Schrader A.P., Morris B.J. // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1993. - Vol. 197. - P.833-839.
10. Caulfield M., Levender P., Farrall M. et al. // New Engl. J. Med. - 1994. - Vol.330. - P.1629-1633.
11. Devereux R.B., Lutas E.M., Casle P.N. et al. // Amer. J. Hypertens. - 1989. - Vol.4. - P.1222-1230.
12. Isa M.N., Boyd E., Morrison N. et al. // Genomics. - 1990. - Vol.8. - P.598-600.
13. Iwai N., Okmichi N., Nakamura Y. et al. // New Engl. J. Med. - 1994. - Vol.17. - P.117-121.
14. Hixson J.E., Powers P.K. // Hum. Genet. - 1995. - Vol.96. - P. 110-112.
15. Morse T., Taceuchi J., Taseda R. // J. intern. Med. - 1995. - Vol.30. - P.175-180.
16. Morton N.E. // Am. J. Hum. Genet. - 1998. - Vol. 62. - P.690-697.

Поступила 31.01.05.

HEREDITARY FACTORS OF THE DEVELOPMENT OF ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION, PECULIARITIES OF ITS COURSE AND CHOICE OF HYPOTENSIVE THERAPY

M.G. Andreeva, A.N. Askarova, I.A. Latfullin

Summary

Polymorphism of the T174M gene of angiotensinogen in patients with essential arterial hypertension of Kazan population is studied. It is established that studies of hereditary factors of the development of essential arterial hypertension make it possible to distinguish persons requiring primary prevention with regard to their genotype. Selective prescription of β -adrenoblockers in the TT genotype and ACE inhibitors in the TM gene of angiotensinogen will make it possible to control timely and efficiently the level of arterial pressure and to decrease expenses of patients.

УДК 616. 12 - 008. 46 - 02 : 616. 36 - 073. 432. 19

ОСОБЕННОСТИ ПОРТАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И ЭХОГРАФИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

М.А. Кинзерская

Кафедра терапии, функциональной диагностики, профилактической и семейной медицины
(зав. - проф. Э.Г. Волкова) Уральской государственной медицинской академии
дополнительного образования, г. Челябинск

В оценке тяжести состояния и прогнозировании развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) важную роль играет состояние печени и печеночной гемодинамики. Перивенулярный фиброз, являющийся морфологическим субстратом застойной печени и распространяющийся вглубь печеночных долек, переходит на перипортальные зоны, приводя к развитию цирроза и портальной гипертензии [10], клинические проявления которых усугубляют течение ХСН. Ультрасонография позволяет выявить увеличение размеров, изменение структуры печени, расширение печеночных и портальной вен [7]. Нами не найдено литературных данных, описывающих ультрасонографические структурные изменения паренхимы печени, свойственные именно кардиальному фиброзу. Характерные изменения кровотока, определяемые при доплерографии, заключаются в нарушении фазности доплеровского спектра в печеночных венах [11], а также в снижении средней линейной скорости кровотока и появлении пульсирующего кровотока [9] в воротной вене. Установлена взаимосвязь между уровнем давления в правом предсердии и выра-

женностью такой пульсации. Однако этих данных недостаточно для оценки значимости нарушений портальной гемодинамики для прогнозирования течения ХСН.

Обследованы 109 пациентов с различными стадиями ХСН и 31 пациент контрольной группы. С I-II функциональными классами (ФК) по NYHA было 17 больных, с III-IV - 92. Из данной группы под наблюдением в динамике с продолжительностью от одного года до 3 лет находились 14 пациентов. Причинами развития ХСН были ИБС, постинфарктный кардиосклероз (у 26), гипертоническая болезнь (у 15), ревматические пороки сердца (у 42), дилатационная кардиомиопатия, миокардит, врожденные пороки сердца (у 9). Всем больным проводилось общеклиническое и лабораторное обследование, электрокардиография, рентгенография грудной клетки, эхокардиография, а также ультразвуковое и доплерографическое исследование печени.

Для УЗИ использовались аппараты Aloka SSD-650 и Aloka SSD-4000 с секторными (2-3,5 МГц) и конвексными (3,5 МГц) датчиками. При эхокардиографии оценивали основные морфометрические параметры -