

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

СІНГХ ОКСАНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 575.113:615.272.6: 616.12-008.331.1:616.12-008.46: 616-055.2

**ПРОГНОСТИЧНО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА
ПЕРОКСИСОМ ПРОЛІФЕРАТОР-АКТИВУЮЧИХ РЕЦЕПТОРІВ- γ ТА
КОНЦЕНТРАЦІЙ ВАЗОАКТИВНИХ ПЕПТИДІВ У ЖІНОК З СЕРЦЕВОЮ
НЕДОСТАТНІСТЮ, ЩО ВИНИКЛА НА ТЛІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2013

149804a

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Жебель Вадим Миколайович**,
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Волков Володимир Іванович**,
ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків, завідувач відділу
атеросклерозу та ішемічної хвороби серця;

доктор медичних наук, професор **Кайдашев Ігор Петрович**,
Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, завідувач кафедри
внутрішніх хвороб з оглядом за хворими стоматологічного факультету.

Захист відбудеться « 22 ЛЮТ 2013 » 2013 року о _____ годині на засіданні
спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному
медичному університеті (61022, м. Харків, проспект Леніна, 4).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного
медичного університету (61022, м. Харків, проспект Леніна, 4).

Автореферат розісланий « 27 СІЧ 2013 » 2013 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор



Т.В. Фролова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

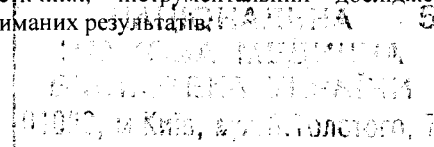
Актуальність теми. Гіпертонічна хвороба (ГХ) є найбільш розповсюдженою кардіологічною патологією, що займає перше рангове місце в структурі загальної захворюваності серед різних популяцій (25-30%). Щорічно зростає захворюваність, інвалідність та смертність від ускладнень ГХ, одним з яких є хронічна серцева недостатність (ХСН) (Коваленко В. М., Корнацький В.М., 2012).

На сьогодні увага більшості світових науковців направлена на пошук і ретельне вивчення механізмів розвитку та прогресування ГХ і ХСН, що в подальшому допоможе вчасно прогнозувати, адекватно проводити заходи профілактики та лікування даної патології. Одним з провідних чинників виникнення ГХ вважається спадковість, яка представлена поліморфізмом ряду генів, що беруть активну участь у регуляції тонуусу судин та рівня артеріального тиску (Милославський Д.К., 2010). В цьому відношенні одним із перспективних напрямків вважається дослідження поліморфізму генів пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів γ (ППАР γ), що представлені майже в усіх тканинах організму і здатні опосередковано впливати на функціонування та активність ряду пресорних систем, зокрема ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) (Benson S., 2004; Gouni-Berthold I. et al., 2005; Jeninga E., 2009; Сидорчук Л.П., Амосова К.П., 2009; Расін М.С. та співав., 2011).

Великий інтерес в даному аспекті становить вплив ППАР γ на патогенетичні ланки ГХ, особливо функцію ендотелію та врегулювання активності різних вазоактивних пептидних субстанцій, зокрема на судинний натрійуретичний пептид (СНП) та ендотелін-1 (ЕТ-1), продукція яких контролюється ППАР γ (Fukunaga Y., 2001). На сьогодні достатньо вивченим та специфічним щодо функції міокарду є мозковий натрійуретичний пептид (ВНП), який вважається достовірним біомаркером ХСН та дисфункції міокарда, в тому числі і при ГХ (Weber M., Hamm S., 2006; Mark D., Felker G., 2004; Ждан В.М. та співав., 2009).

До сьогодні більшість досліджень щодо вивчення адаптаційних механізмів змін гемодинаміки та функції ендотелію при ГХ і ХСН проводились без урахування спадковості та гендерно-вікових характеристик обстежуваних. Тому особливо важливим є селективне вивчення вказаних процесів у жінок післяменопаузального віку з урахуванням вікових особливостей гормонального фону, що маніфестується зростанням захворюваності на ГХ і відповідно ймовірності розвитку ХСН. В рамках української популяції, зокрема серед мешканок Вінницької області, подібних комплексних досліджень при ХСН раніше не проводилось.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової наукової теми кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України «Клініко - діагностичні та генетичні предиктори перебігу та ефективності лікування терапевтичних захворювань» (№ державної реєстрації 0111U010415). Здобувачем проведено аналіз сучасної літератури, здійснено підбір і обстеження хворих, забезпечено виконання лабораторних, імуноферментних, генетичних, інструментальних досліджень, проведено статистичну обробку отриманих результатів.



Мета дослідження: вдосконалення прогнозування і діагностики виникнення серцевої недостатності у жінок післяменопаузального віку, хворих на гіпертонічну хворобу, шляхом визначення поліморфізму гена пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів γ та рівнів вазоактивних пептидів (ВНП, СНП, ЕТ-1).

У зв'язку з цим були поставлені наступні **завдання:**

1. Встановити характер розподілу генотипів і алелей гена ППАР γ у жінок післяменопаузального віку, що постійно мешкають у Вінницькій області, хворих на ГХ неускладнену і ускладнену хронічною серцевою недостатністю ІА ст.
2. Виявити у обстежених осіб особливості структурно-функціональних змін міокарду і стан системної гемодинаміки при успадкуванні різних генотипів ППАР γ .
3. Вивчити можливий взаємозв'язок між змінами системної і внутрішньосерцевої гемодинаміки та елевацією концентрацій вазоактивних речовин у плазмі крові жінок післяменопаузального віку, що страждають на ГХ різної важкості та володіють різними варіантами гена ППАР γ .
4. Перевірити діагностичну ефективність визначених межових рівнів ВНП та СНП відносно виявлення ХСН та дисфункції серця у додатковій контрольній групі пацієнток з ГХ.

Об'єкт дослідження: серцева недостатність, яка ускладнила перебіг ГХ.

Предмет дослідження: поліморфізм генів ППАР γ , рівні вазоактивних пептидів, стан системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, імуноферментні, генетичні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше у жінок післяменопаузального віку, мешканок Вінницької області, з хронічною серцевою недостатністю, що ускладнила перебіг ГХ, проведено аналіз визначення носійства генотипу ППАР γ , виявлено зміни показників структурно-функціонального стану серця та зафіксовано зростання плазмових рівнів вазоактивних пептидів (ВНП, СНП, ЕТ-1) і їх коефіцієнтів (ВНП/СНП, СНП/ЕТ-1) у даних осіб.

Встановлено, що при успадкуванні генотипу Pro/Pro гена ППАР γ вірогідно частіше може виникати СН. Виявлено, що у хворих на ГХ гомозиготне носійство Pro-алелі асоціюється з суттєво вищими значеннями індексів маси міокарду ЛШ (iММЛШ), кінцевого діастолічного і систолічних об'ємів (iКДО, iКСО), рівнів АТ, а у випадку ХСН ще й нижчою фракцією викиду ЛШ.

Визначено, що у володарок Pro-алелі гена ППАР γ реєструються достовірно вищі плазмові рівні В-натрійуретичного пептиду. Вперше для встановлення дисфункції ЛШ при обстеженні жінок післяменопаузального віку з ГХ різної важкості запропоновано межові рівні ВНП та СНП (Патент України на корисну модель №67486).

Уперше розроблено коефіцієнт ВНП/СНП, який може бути використаний для допоміжної діагностики ХСН та вираженості серцевої дисфункції у жінок, хворих на ГХ (Патент України на корисну модель №75198).

Уперше запропоновано коефіцієнт співвідношення показників судинно-рухової функції ендотелію СНП/ЕТ-1, який може використовуватись для оцінки балансу вазоділяторів / вазоконстриктори у жінок післяменопаузального віку з ГХ, зокрема у випадку розвитку ХСН (Патент України на корисну модель №72156).

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена 3 державними патентами України на корисну модель.

Практичне значення одержаних результатів. Визначення поліморфізму гена ППАР γ у жінок післяменопаузального віку, хворих на гіпертонічну хворобу, сприяє удосконаленню прогнозування несприятливого перебігу захворювання та своєчасному виявленню хронічної серцевої недостатності у хворих з ГХ при проведенні селективного скринінгу. Встановлення межових рівнів ВНП і СНП у хворих з ГХ дає можливість практичному лікарю оптимізувати діагностику хронічної серцевої недостатності та виявлення дисфункції ЛШ при масових обстеженнях і в разі неможливості виконання інструментальних досліджень. Визначення коефіцієнтів ВНП/СНП і СНП/ЕТ-1 у жінок післяменопаузального віку, хворих на ГХ, може використовуватись для орієнтовної оцінки стану системної і внутрішньосерцевої гемодинаміки та балансу вазоділяторів / вазоконстрикторів, що сприяє допоміжній діагностиці ХСН у даних хворих ще на первинній ланці медичної допомоги. Комплексне обстеження хворих з визначенням успадкування гена ППАР γ , з проведенням ехокардіографії та встановленням плазмових рівнів вазоактивних пептидів і їх коефіцієнтів сприяє підвищенню ефективності діагностики хронічної серцевої недостатності на тлі ГХ та своєчасному проведенню профілактичних заходів даної патології.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення, Хмельницького обласного кардіодиспансеру (м. Хмельницький) та використовуються у навчальному процесі на кафедрі внутрішніх хвороб №3 Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), що підтверджено відповідними актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем обрано напрямок наукового дослідження, обґрунтовано актуальність теми, сформульовано його мету та завдання. Розроблено карту обстеження пацієнтів, особисто проведено відбір та формування груп хворих, виконано їх клінічне та інструментальне обстеження. Здобувачем особисто сформовано комп'ютерну базу даних, здійснено статистичну обробку одержаних результатів, проаналізовано та узагальнено отримані дані, сформульовано висновки і розроблено практичні рекомендації. Результати дослідження впроваджені у практичну роботу закладів охорони здоров'я, підготовлено наукові праці у фахових виданнях.

Апробація результатів дисертації. Результати опубліковані у «Збірнику наукових робіт лікарів та вчених провідних клінік Вінниччини, присвяченому 200-річчю видатного наукового та громадського діяча М.І. Пирогова» (Вінниця, 30 вересня 2010), представлені у матеріалах VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології, присвяченій 90-річчю проф. О.О. Столярчука «Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина» (Вінниця, 10-11 листопада 2010), матеріалах Йорданського медичного конгресу та днів йорданської культури у Вінниці (Вінниця, 12-17 вересня 2011), матеріалах науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 11-12

квітня 2012), матеріалах III міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (Вінниця, 17-18 квітня 2012).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових праць, із них: 3 статті у провідних наукових фахових виданнях України, 3 державних патента України на корисну модель, 6 тез у матеріалах і збірках науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 180 сторінках машинописного тексту, складається із вступу, огляду літератури, опису методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, який містить 215 назв, з яких 81 – кирилицею, 134 – латиною. Робота ілюстрована 4 рисунками та 40 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 225 жінок післяменопаузального віку, мешканок Вінницької області, середній вік яких становив $57,54 \pm 0,50$ років. З них 80 практично здорових жінок, які склали контрольну групу, та 145 жінок хворих на ГХ різної важкості. Основна група обстеження складалась з 50 жінок із ГХ II ст. (середній вік $56,46 \pm 0,49$ років) та 50 осіб з ГХ III ст., у яких були виявлені клінічні ознаки ХСН ІА стадії за класифікацією М.Д. Стражеска – В.Х. Василенка (середній вік становив $57,49 \pm 0,48$ років і достовірно не відрізнявся від віку пацієнток із неускладненою ГХ). Усі жінки спостерігалися у період з грудня 2009 року по січень 2011 року. Додаткову контрольну групу (по перевірці працездатності межових рівнів натрійуретичних пептидів (НУП)) склали 45 жінок з ГХ (23 жінки післяменопаузального віку з ГХ II ст. без СН та 22 жінки з ГХ III ст., що уклали ХСН II А ст.), середній вік представників даної групи становив $58,68 \pm 0,63$ років).

У дослідження не включали осіб із симптоматичною АГ, наявністю заздалегідь відомих ендокринологічних, аутоімунних, гематологічних, паранеопластичних захворювань, порушенням функції печінки та нирок, хронічного обструктивного захворювання легень. Хворі на ГХ III стадії мали клінічні ознаки та симптоми ХСН, що відповідають ІА стадії за класифікацією М.Д. Стражеска – В.Х. Василенка та знаходились в межах II-III функціональних класів за NYHA. Для скринінгової оцінки ФК ХСН використовували пробу із шестихвилинною ходою в індивідуальному режимі, а також враховували критерії класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA).

Обов'язковим критерієм включення в дослідження було настання менопаузи у обстежених осіб (від 1 року з моменту припинення менструацій і до 65 років) (згідно класифікації Soules M. et al., 2001 (STRAW), даних епідеміологічного дослідження SWAN, 2006). Також критеріями включення в дослідження були відсутність в анамнезі та за даними медичної документації даних про перенесені такі ускладнення ГХ, як інфаркт міокарду, гостре порушення мозкового кровообігу, а також наявність симптомів та анамнестичних вказівок на ішемічну хворобу серця, розвиток якої передував виникненню ГХ.

Усі хворі отримували базисну терапію у відповідності з Протоколом надання медичної допомоги хворим із ГХ, затвердженим Наказом МОЗ України від 03.07.2006 року № 436 та Рекомендаціями ВООЗ (2006) з урахуванням доповнень робочої групи Української асоціації кардіологів (2006) щодо діагностики та лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності. Дослідження проводили при стабілізації стану пацієнток.

Визначення алелей гена ППАР γ проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі РНС-2 («Techne», Великобританія) у лейкоцитах венозної крові. Для визначення плазмових рівнів ВНП, СНП та ЕТ-І використовували метод ІФА. Для вимірювання концентрації ВНП у плазмі крові обстежуваних використовували стандартний набір фірми «Peninsula laboratories Inc.» (США), СНП – реактиви фірми «BIOMEDICA» (Німеччина), ЕТ-І – набір реактивів фірми «DRG» (США).

Для оцінки параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки застосовували ЕхоКГ на ехокардіографі «Biomedica Sim 5000plus». ММЛШ розраховували за формулою Penn Convention. Помірну гіпертрофію лівого шлуночку (ГЛШ) встановлювали при значенні індексу ММЛШ (іММЛШ) до 170 г/м^2 , виражену ГЛШ – вище 170 г/м^2 (Купчинська О.Г. та співавт., 2002). У пацієнток з наявністю ГЛШ та відносною товщиною стінок ЛШ (ВТС) меншою, ніж 0,44, визначали ексцентричну ГЛШ, у хворих з ГЛШ та ВТС більшим, ніж 0,45 – концентричну ГЛШ. Діастолічну функцію серця оцінювали за допомогою імпульсної доплер – ЕхоКГ. Стан систолічної функції міокарду ЛШ оцінювався за показником ФВ ЛШ. Систолічна функція ЛШ вважалася зниженою, коли ФВ становила менше 45%.

Вимірювання АТ здійснювали відповідно до Рекомендацій Європейського товариства гіпертензії по домашньому моніторингу АТ (2006 р).

Математичну обробку виконували на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакету STATISTICA 6.0. Застосовували параметричні і непараметричні методи: при нормальному розподіленні показників вірогідність відмінностей середніх величин двох вибірок оцінювали за критерієм Стьюдента (t); для вибірок, розподілення яких не відповідало закону нормального розподілу – розраховували непараметричний критерій U – Манна-Уїтні. Аналіз відмінностей частот генотипів у групах проводили із застосуванням критерію χ^2 -Пірсона (з поправкою Йетса для малих груп), аналіз відмінностей частот алелей – із застосуванням критерію Фішера. Попередньо перевіряли вибірки «випадок-контроль» на відповідність умовам рівноваги Харді-Вайнберга. Відношення шансів розраховували за допомогою калькулятора «випадок-контроль» і на основі таблиць спряженості (http://gen-expert.ru/calculator_or.php).

При визначенні межових рівнів ВНП і СНП у плазмі крові використовували формулу, запропоновану М.Ю. Антамоновим (Антамонов М.Ю., 2004).

Основні результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що у всіх групах обстежених достовірно часто виявляється генотип Pro/Pro і алель Pro гена ППАР γ , однак у хворих на ГХ дещо рідше, ніж в групі контролю. В той же час розвиток ГХ та ХСН асоціюється з вищою частотою виявлення алелі Ala, генотипу Ala/Ala ($p < 0,05$) (рис.1).

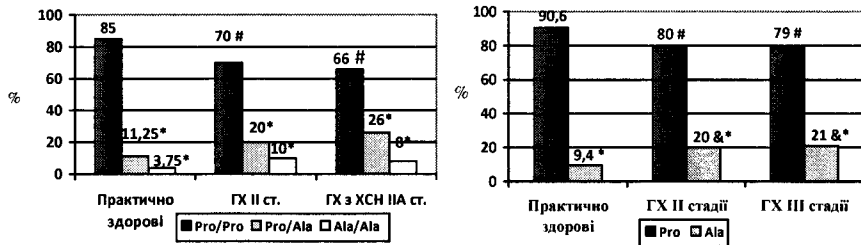


Рис. 1 Розподіл частот генотипів та алелів гена ППАРγ серед мешканок Вінницької області із ГХ, (%)

Примітки: різниця достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні з: * - генотипом Pro/Pro/алеллю Pro в межах кожної групи; # - генотипом Pro/Pro/алеллю Pro в групі контролю; & - алеллю Ala в групі контролю.

Відношення шансів захворіти на ХСН серед мешканок Вінниччини розраховували за допомогою калькулятора «випадок-контроль». Отримані результати показали, що розподіл частот генотипів в вибірках «контроль» і «випадок» відповідає рівновазі Харді-Вайнберга. Крім того, дані вибірки «випадок» додатково було перевірено на наявність відхилення з застосуванням мультиплікативної моделі успадкування ($\chi^2 = 6,97$, $p < 0,05$).

У результаті вивчення структурно-функціонального стану серця встановлено, що у пацієток із ГХ при успадкуванні генотипів Pro/Pro і Pro/Ala виявляються більш значні порушення системної і внутрішньосерцевої гемодинаміки, ніж у випадку носійства генотипу Ala/Ala. Так, володарям генотипу Pro/Pro, хворим на ГХ, притаманні достовірно вищі середні величини розмірів і об'ємів ЛШ, величини іММЛШ, систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску, ніж носіям алелі Ala ($p < 0,05$) (табл.1). Разом з тим, серед володарок генотипу Pro/Pro суттєво вищі гемодинамічні величини реєструвались саме у пацієток з ХСН, ніж у решти обстежуваних жінок.

Таблиця 1

Показники внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки у жінок післяменопаузального віку – носіїв різних генотипів ППАР (M±m)

Показник	Генотип			p<0,05
	1	2	3	
	2	3	4	5
Контрольна група (n=80)				
САТ, мм рт.ст.	121,32 ±0,89	125,00 ±3,43	120,00 ±2,88	-
ДАТ, мм рт.ст.	75,15±0,92	78,33±2,50	76,66±3,33	-
ППСО, дин·с·см ⁻⁵ ·м ²	3209,86±83,09	3465,69±198,66	2952,35±642,52	-
іХОК, мл/хв.	2350,30±59,52	2222,05±131,54	2716,21±572,10	-
СІ, л/(хв·м ²)	2,35±0,06	2,22±0,13	2,71±0,57	-
ВТС, ум.од.	0,42±0,01	0,43±0,01	0,39±0,02	p3-1, p3-2

Продовж. табл. 1

	1	2	3	4	5
іКДО, мл/м ²	49,32±0,83	45,74±2,43	51,02±9,23	-	-
іКСО, мл/м ²	17,66±0,45	16,01±1,16	16,34±4,15	-	-
іММЛШ г/м ²	86,47±1,68	81,96±6,24	79,52±14,40	-	-
ФВ, %	63,82±0,92	64,59±2,29	67,05±6,66	-	-
ЛП, см	3,27±0,05	3,38±1,12	3,17±0,22	-	-
Хворі на ГХ II стадії (n=50)					
САТ, мм рт.ст.	155,57±2,50*	146,00±3,92*	145,00±4,74*	p2-1	-
ДАТ, мм рт.ст.	92,14±1,16*	87,00±1,69*	87,00±3,00	p2-1	-
ППСО, дин·с·см ⁻⁵ ·м ²	3308,85±128,80	3617,97±407,57	3299,88±140,33	-	-
іХОК, мл/хв.	2865,61±108,93*	2669,69±352,02	2599,16±154,05	-	-
СІ, л/(хв·м ²)	2,86±0,10*	2,67±0,35	2,60±0,15	-	-
ВТС, ум.од.	0,48±0,01*	0,50±0,01*	0,47±0,01*	p2-1, p3-2	-
іКДО, мл/м2	62,78±1,56*	53,55±3,06	57,54±4,74	p2-1	-
іКСО, мл/м2	24,52±0,86*	20,18±0,73	20,56±0,92	p2-1	-
ФВ, %	60,76±1,14*	61,24±2,52	63,78±1,78	-	-
іММЛШ г/м ²	149,27±4,59*	125,83±6,66*	128,78±13,60*	p2-1, p3-1	-
ЛП, см	3,55±0,05*	3,37±0,12	3,30±0,19	-	-
Хворі на ГХ III стадії (n=50)					
САТ, мм рт.ст.	166,51±2,47*#	165,38±4,71*#	167,50±5,95*#	-	-
ДАТ, мм рт.ст.	101,36±1,84*#	104,61±3,51*#	96,25±1,25*	-	-
ППСО, дин·с·см ⁻⁵ ·м ²	3998,52±107,53*#	4273,56±137,3*#	4147,27±522,49*#	-	-
ФВ, %	42,16 ±0,78*#	43,92 ±1,64*#	43,78 ±1,55*#	-	-
іММЛШ г/м ²	184,53±4,56*#	168,23±5,85*#	185,26±3,14*#	-	-
ЛП, см	4,38±0,05*#	4,21±0,09*#	4,25±0,12*#	-	-
іХОК, мл/хв.	2460,77±111,01#	2367,53±103,2	2415,88±271,64	-	-
СІ, л/(хв·м ²)	2,34±0,12#	2,08±0,20#	2,63±0,06	-	-
ВТС, ум.од.	0,45±0,01*#	0,45±0,01#	0,45±0,01	-	-
іКДО, мл/м2	79,67±1,94*#	74,51±2,56*#	80,64±2,26*#	-	-
іКСО, мл/м2	46,37±1,58*#	42,13±2,57*#	45,33±1,81*#	p2-1	-

Примітка. * - відмінність достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні з групою контролю; # - різниця достовірна при порівнянні з хворими на ГХ II ст. ($p < 0,05$).

Більш детальне дослідження змін структурно-функціонального стану серця у осіб основної групи показало: у 80% жінок з ГХ II ст. виявлялась помірна і лише у 20% осіб – виражена ГЛШ; серед хворих з ХСН, навпаки, переважала виражена ГЛШ (72% проти 28%) ($p < 0,05$).

Слід відмітити, що у хворих на ГХ II стадії носійство гена ППАРγ суттєво не впливало на варіант ремоделювання серця, у 50 хворих (100%) даної групи реєструвалась концентрична ГЛШ. Однак, у випадку ускладненої ГХ, успадкування генотипу Pro/Pro гена ППАРγ достовірно частіше ($p < 0,05$) асоціювалось з

вираженим ексцентричним варіантом ГЛШ (рис. 2).



Рис. 2 Частота виявлення КГЛШ та ЕГЛШ у хворих на ГХ III стадії, носіїв різних генотипів ППАРγ (%)

Примітка. * - різниця показників достовірна (p<0,05) при порівнянні з КГЛШ в межах генотипу

Як відомо, у хворих на ГХ першочерговою і провідною у виникненні ХСН є діастолічна дисфункція ЛШ (ДД), систолічна дисфункція розвивається на ґрунті першої дещо пізніше. Дане положення підтверджується результатами проведеного дослідження: у 100% хворих із ознаками ХСН виявлено різні типи ДД, в той час лише у 40% пацієнток з ГХ II ст. зареєстровано початкові порушення діастолічної функції (ДФ) ЛШ (рис. 3).

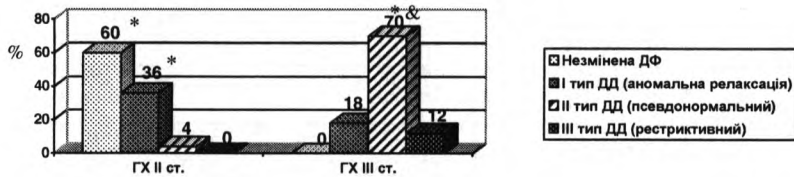


Рис. 3 Діастолічна функція ЛШ у жінок, хворих на ГХ різної важкості (%)

Примітки: * - різниця показників достовірна при порівнянні в межах групи (p<0,05); & - різниця достовірна при порівнянні з ГХ II ст. (p<0,05).

Встановлено, що у жінок з ХСН, що виникла на тлі ГХ, успадкування алелі Pro гена ППАРγ достовірно частіше (p<0,05) асоціювалось із порушенням діастолічної функції по псевдонормальному типу (рис. 4).

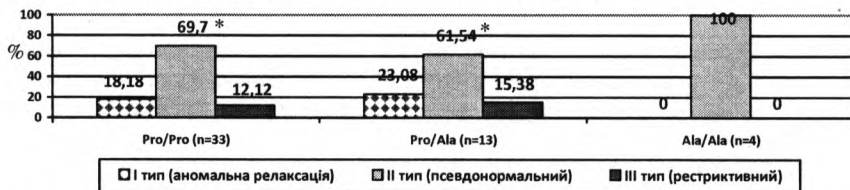


Рис. 4 Типи ДД ЛШ у жінок з ГХ III ст., носіїв різних генотипів ППАРγ (%)

Примітка. * - різниця показників достовірна в межах генотипу (p<0,05).

Аналіз систолічної функції серця показав, що у пацієнток з ГХ III стадії та зниженою скоротливою функцією ЛШ (ФВ<45%) суттєво частіше виявлялось носійство генотипу Pro/Pro гена ППАРγ (p<0,05) (рис. 5).

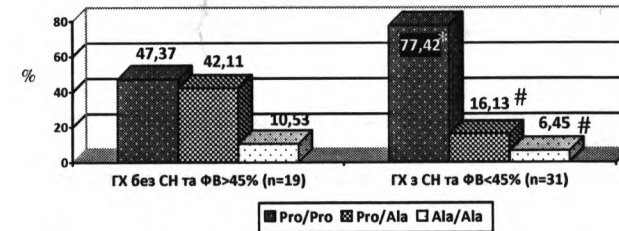


Рис. 5 Розподіл частот генотипів гена ППАРγ у хворих на ГХ з ознаками ХСН із різним станом систолічної функції ЛШ, (%)

Примітки: * - різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні з: * - генотипом Pro/Pro в межах одного генотипу; # - генотипом Pro/Pro в межах групи.

Таким чином, у жінок з ГХ, яка ускладнилась ХСН, успадкування генотипу Pro/Pro гена ППАРγ достовірно асоціюється зі змінами як діастолічної, так і систолічної функції серця.

Підсумовуючи сказане, можна відмітити, що алель Ala гена ППАРγ є фактором, що може сприяти виникненню ГХ, тоді як успадкування Pro-алелі серед захворілих осіб виступає фактором прогресування АГ і виникнення ХСН.

На даний час ще існують певні проблеми діагностики ХСН, що в основному обумовлено суб'єктивною оцінкою клінічних симптомів, обмеженими можливостями проведення додаткових інструментальних обстежень. Зокрема ЕхоКГ – високоінформативний метод діагностики структурно-функціональних змін у серці – має певні клінічні обмеження у проведенні, потребує вартісного обладнання і наявності кваліфікованого персоналу. Зараз особлива увага надається використанню більш швидко відтворюваних і дешевших методів оцінки стану серця, що базуються на визначенні плазмових концентрацій біологічно-активних субстанцій, таких як НУП.

Добре відомо, що найбільшу специфічність та інформативність по відношенню до функції міокарду має ВНП. Однак в сучасних керівництвах щодо використання ВНП в діагностиці ХСН практично не враховується етіологічний чинник СН, стать та вік обстежуваних.

Згідно отриманих даних (рис.6), плазмові концентрації ВНП у жінок післяменопаузального віку, хворих на ГХ II і III стадій є достовірно вищими (p<0,01), ніж у осіб, які увійшли до групи контролю (59,55±2,92 і 250,41±12,44 проти 24,18±1,24 пг/мл відповідно).

У пацієнток з ГХ, незалежно від наявності ХСН, рівень ВНП достовірно вищий у носіїв генотипу Pro/Pro, ніж у носіїв інших генотипів ППАРγ і в групі контролю (p<0,05) (табл. 2).

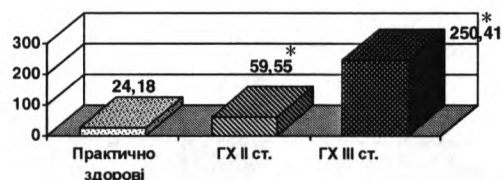


Рис. 6 Рівень ВНП у плазмі крові хворих на ГХ різної важкості та при носійстві різних генотипів ППАРγ, пг/мл

Примітка. * - різниця достовірна при порівнянні з групою контролю і хворими на ГХ II ст. ($p < 0,05$).

Проведений непараметричний кореляційний аналіз даних (по Спірмену) показав, що концентрації ВНП у плазмі крові хворих на ГХ III ст. достовірно позитивно корелюють майже з усіма показниками як системної (ЧСС ($R=0,57$, $p < 0,01$), САТ ($R=0,54$, $p < 0,01$), ДАТ ($R=0,42$, $p < 0,01$), СІ ($R=0,53$, $p < 0,01$), ХОК ($R=0,46$, $p < 0,01$)), так і внутрішньосерцевої гемодинаміки: КСР ($R=0,69$, $p < 0,01$), КДР ($R=0,64$, $p < 0,01$), іКДО ($R=0,84$, $p < 0,01$), іКСО ($R=0,83$, $p < 0,01$), ММЛШ ($R=0,60$, $p < 0,01$), іММЛШ ($R=0,80$, $p < 0,01$), ТЗСЛШ ($R=0,42$, $p < 0,01$), ТМШП ($R=0,39$, $p < 0,01$), ЛП ($R=0,64$, $p < 0,01$)).

Таблиця 2

Плазмові концентрації ВНП, СНП та ET-1 у жінок післяменопаузального віку з різними генотипами ППАРγ

Генотип	Рівень ВНП, пг/мл	СНП, пмоль/мл	ET-1, фмоль/мл
Контрольна група (n=80)			
Pro/Pro (n=68)	24,14±1,41	2,37±0,66	1,78±0,08
Pro/Ala (n=9)	24,69±3,02	2,53±0,19	1,85±0,17
Ala/Ala (n=3)	23,56±1,27	1,89±0,14	1,35±0,03
Хворі на ГХ II стадії (n=50)			
Pro/Pro (n=35)	66,09±3,25*	4,09±0,09*	10,78±0,13*
Pro/Ala (n=10)	47,12±5,47*#	3,86±0,19*	10,57±0,30*
Ala/Ala (n=5)	38,66±4,36*#	4,04±0,11*	10,52±0,42*
Хворі на ГХ із ознаками ХСН ІА стадії (n=50)			
Pro/Pro (n=33)	262,23±15,22*&	5,53±0,18*&	13,67±0,17*&
Pro/Ala (n=13)	226,36±25,94*&	5,66±0,23*&	13,79±0,21*&
Ala/Ala (n=4)	231,02±36,42*&	6,00±0,23*&	14,00±0,29*&

Примітки: різниця показників достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні з: * - відповідним генотипом контрольної групи; # - генотипом Pro/Pro в межах кожної групи; & - відповідним генотипом хворих на ГХ II ст.

Слід відмітити, що з розвитком ХСН рівні ВНП у плазмі крові достовірно негативно корелюють ($R=-0,61$, $p < 0,01$) з основними показниками систолічної

функції ЛШ (ФВ і S) та деякими величинами, що вказують на порушення ДФ ЛШ (E/A ($R=0,38$, $p < 0,01$), Tд ($R=-0,28$, $p < 0,01$)).

В ході дослідження були розраховані межові рівні ВНП, які можна використовувати для виявлення осіб з ХСН ІА стадії та ознаками дисфункції серця:

- рівень ВНП – 133,69 пг/мл для виявлення осіб з ХСН та ознаками ДД ЛШ (чутливість – 88 %, специфічність – 100%, безпомилковість – 96,7%, хибнонегативна відповідь – 0%);

- рівень ВНП – 167 пг/мл для виявлення осіб з ХСН та наявною СД серця (ФВ<45 %) (чутливість – 100 %, специфічність – 95,3 %, безпомилковість – 96,1 %, хибнонегативна відповідь – 0 %, хибнопозитивна відповідь – 5,26%).

Підсумовуючи сказане, зміни плазмової концентрації ВНП в першу чергу вказують на зміни міокарда та стан РААС, тоді як ППАРγ контролюють продукцію та активність конррегулюючих ендотеліактивних субстанцій – вазоділятора СНП і вазоконстриктора ET-1.

До сьогодні вже добре вивчена роль ET-1 у виникненні та прогресуванні ГХ і ХСН (Бова А.А., Трисветова Е.Л., 2001; Візир В.А., Березін О.Е., 2003; Ольбінська Л.И., 2004; Шевченко Ю.Л., 2006), значення СНП при даній патології є малодослідженим у світі і практично недослідженим в українській популяції. В більшості СНП вважається маркером ураження артерій при ГХ (Kalra P. et al, 2003).

Серед усіх обстежених найвищі рівні СНП реєструються у пацієток з ХСН ($5,63 \pm 0,14$ пмоль/мл), ніж у хворих на ГХ II ст. та практично здорових осіб ($4,04 \pm 0,08$ та $2,38 \pm 0,06$ пмоль/мл відповідно) ($p < 0,01$).

Крім того, незалежно від успадкування генотипу ППАРγ, найвищі показники плазмової концентрації СНП також зафіксовано у хворих з ускладненою ГХ, на відміну від решти обстежуваних осіб (табл. 2).

За допомогою рангової кореляції Спірмена встановлено, що рівень СНП у жінок з ХСН суттєво позитивно корелює з основними показниками системної (САТ ($R=0,60$, $p < 0,01$), ДАТ ($R=0,50$, $p < 0,01$), ЧСС ($R=0,51$, $p < 0,01$), СІ ($R=0,51$, $p < 0,01$), ХОК ($R=0,35$, $p < 0,01$)) і внутрішньосерцевої гемодинаміки (КДР ($R=0,57$, $p < 0,01$), КСР ($R=0,70$, $p < 0,01$), КДО, КСО та їх індексами ($R=0,76$, $p < 0,01$ і $R=0,84$, $p < 0,01$ відповідно), ММЛШ ($R=0,51$, $p < 0,01$), іММЛШ ($R=0,71$, $p < 0,01$), розміром ЛП ($R=0,64$, $p < 0,01$), а також негативно корелює з ВТС, ФВ, S, IVRT ($R=-0,53$, $p < 0,01$; $R=-0,70$, $p < 0,01$; $R=-0,70$, $p < 0,01$, $R=-0,29$, $p < 0,01$ відповідно).

Найбільш високі плазмові концентрації СНП зареєстровані саме у хворих з ХСН, у яких діастолічна дисфункція серця поєднується з систолічною дисфункцією ЛШ (рис. 7).

В ході дослідження були розраховані межові рівні СНП, які можна використовувати для виявлення осіб з ХСН ІА стадії та ознаками дисфункції ЛШ:

- рівень СНП – 4,27 пмоль/мл для виявлення осіб з ХСН та ДД ЛШ (чутливість – 86 %, специфічність – 85,4%, безпомилковість – 86,1%, хибнонегативна відповідь – 12%, хибнопозитивна відповідь – 17%);

рівень СНП – 4,6 пмоль/мл для виявлення осіб з ХСН та наявною СД серця (ФВ<45 %) (чутливість – 90,32%, специфічність – 63,2 %, безпомилковість – 82%, хибнонегативна відповідь – 6,4 %, хибнопозитивна відповідь – 36,8%).

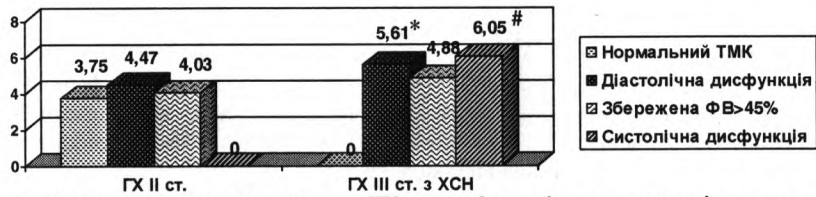


Рис. 7 Рівень СНП у хворих на ГХ при функціональних змінах у серці, пмоль/мл

Примітки: розбіжність достовірна при порівнянні з: * - хворими на ГХ II ст. ($p<0,05$); # - хворими на ГХ із збереженою СФ ЛШ ($p<0,05$).

Оскільки плазмові концентрації В- і С-натрійуретичних пептидів є більш показовими для допоміжної діагностики ХСН та ДД ЛШ, тому при масових скринінгових обстеженнях жінок післяменопаузального віку з ГХ доцільніше рекомендувати саме межовий рівень ВВП – 133,69 пг/мл та СНП – 4,27 пмоль/мл.

Серед усіх обстежених найвищі значення плазмового рівня ET-1 виявлено саме у жінок з ХСН, що ускладнила перебіг ГХ, ніж у хворих з ГХ II ст. і групи контролю ($13,74\pm 0,13$ проти $10,71\pm 0,11$; $1,78\pm 0,07$ фмоль/мл відповідно) ($p<0,01$).

Встановлено, що незалежно від успадкування генотипів ППАР γ , достовірно вищі значення ET-1 у плазмі крові реєструються у разі ускладненої ГХ (табл. 2).

Для оцінки активності компонентів, що приймають участь в регуляції функції ендотелію у хворих на ГХ, розраховано коефіцієнт СНП/ET-1. На відміну від ET-1, значення даного коефіцієнта є найменшим у осіб з ХСН, що вказує на наростання ендотеліальної дисфункції одночасно з прогресуванням ГХ (рис.8).

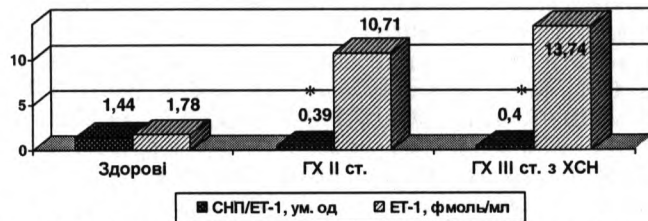


Рис. 8 Рівні ET-1 і коефіцієнта співвідношення показників функції ендотелію СНП/ET-1 у хворих на ГХ

Примітка. * - різниця достовірна при порівнянні з групою контролю ($p<0,05$).

Для допоміжної діагностики ХСН та для орієнтовного визначення активності РААС на рівні міокарду (по концентрації ВВП) і на рівні ендотелію судин (по СНП) у хворих на ГХ було запропоновано коефіцієнт співвідношення активності НУП (ВВП/СНП).

Встановлено, що середні значення даного коефіцієнта є достовірно вищими у осіб з ускладненою ГХ III стадії, ніж при ГХ II ст. ($43,91$ проти $14,65$ ум.од.

відповідно). Крім того, у хворих з ХСН дане співвідношення є найвищим в разі вираженої, ексцентричної ГЛШ, при ДД і СД серця ($p<0,01$).

Розраховані межові рівні коефіцієнта ВВП/СНП можна використовувати для діагностики структурно-функціональних змін серця у хворих на ГХ:

- 26,76 ум.од – для діагностики ХСН II А ст. у жінок, хворих на ГХ (чутливість - 90%, специфічність - 99,2%, безпомилковість – 96,6%);

- 31,07 ум.од. – для допоміжної діагностики систолічної дисфункції ЛШ у хворих на ГХ (чутливість - 91%, специфічність - 100%, безпомилковість - 96,1%);

- 22,19 ум.од. – для діагностики діастолічної дисфункції ЛШ у хворих на ГХ (чутливість - 72%, специфічність - 95%, безпомилковість - 88,9%).

Працездатність межових рівнів ВВП і СНП перевірялась на хворих додаткової контрольної групи. Встановлено, що фактичні рівні досліджуваних пептидів перевищували розраховані межові рівні для діагностики ХСН та ДД ЛШ, що підтверджує їх ефективність у діагностуванні вище вказаних станів при селективних скринінгових обстеженнях жінок післяменопаузального віку.

Отже, у жінок післяменопаузального віку, хворих на ГХ, поліморфізм гена ППАР γ певним чином асоційований з ремоделюванням ЛШ та гемодинамічними змінами серця. Найбільш суттєві зміни структурно-функціонального стану міокарду притаманні володаркам алелі Pro і генотипу Pro/Pro гена ППАР γ . Визначення носійства даного гена допоможе вчасно діагностувати та прогнозувати розвиток ГХ і ХСН, а також адекватно проводити заходати вторинної профілактики можливих ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального завдання сучасної кардіології, а саме встановлено певні генетичні закономірності виникнення хронічної серцевої недостатності, яка ускладнила перебіг гіпертонічної хвороби, визначено прогностичну цінність поліморфізму пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів γ та плазмових рівнів В- і С-натрійуретичних пептидів у жінок післяменопаузального віку Вінницької області.

2. У жінок, які постійно мешкають у Вінницькій області, хворих на ГХ алель Pro і генотип Pro/Pro гена ППАР γ зустрічається достовірно рідше, ніж у практично здорових осіб (80-79% проти 90,6%; $p<0,05$). Разом з тим, у осіб з хронічною серцевою недостатністю, яка виникла на тлі ГХ, частота реєстрації алелі Ala даного гена є суттєво вищою, порівняно з групою контролю (21% проти 9,4%; $\chi^2=6,97$, $p<0,05$).

3. Успадкування генотипу Pro/Pro у жінок з ХСН, яка ускладнила перебіг ГХ, асоціюється з більшою частотою виявлення вираженої ексцентричної ГЛШ, діастолічної та систолічної дисфункції серця. Зокрема, порушення систолічної функції ЛШ у цих осіб реєструється достовірно частіше, ніж при успадкуванні генотипів Pro/Ala і Ala/Ala (77,42 % проти 16,13 % і 6,45 % відповідно; $p<0,05$).

4. Серед хворих на ГХ достовірно вищий рівень В-натрійуретичного пептиду визначається в групі пацієток з ХСН, володарок алелі Pro гена ППАР γ . В той же час, зростання плазмових концентрацій С-натрійуретичного пептиду і ендотеліну-1

достовірно асоціюється лише з важкістю хвороби та наявністю діастолічної дисфункції ЛШ, незалежно від успадкування генотипу ППАР γ .

5. При перевірці діагностичної ефективності визначених межових рівнів ВНП та СНП для виявлення ХСН у додатковій контрольній групі жінок з ГХ з'ясовано, що фактичні концентрації досліджуваних пептидів в плазмі крові пацієнток з ХСН перевищують розраховані межові рівні у 90,9% і 95% пацієнток відповідно. Ефективність виявлення діастолічної дисфункції при визначенні ВНП складала 94,5%, а у випадку СНП – 93,7%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для розробки заходів профілактики розвитку серцевої недостатності у хворих з ГХ при проведенні селективного скринінгу серед жінок післяменопаузального віку, мешканок Вінницької області, рекомендується встановлювати генотип ППАР γ , оскільки успадкування алелі Pro визначає більш важкий перебіг захворювання та асоціюється з вищими показниками іММЛШ, іКДО, іКСО.

2. При проведенні масових обстежень для допоміжної діагностики ХСН та дисфункції серця у жінок післяменопаузального віку з ГХ рекомендується використовувати межові плазмові рівні В- і С- натрійуретичних пептидів: межовий рівень ВНП – 133,69 пг/мл (чутливість - 88%, специфічність - 100%, безпомилковість - 96,7%) та СНП – 4,27 пмоль/мл (чутливість - 86%, специфічність - 85,4%, безпомилковість - 86,1 %) рекомендуються для виявлення осіб з ХСН ІА стадії та ДД ЛШ.

3. Коефіцієнт ВНП/СНП (вище 26,76 ум.од) рекомендується використовувати при масових дослідженнях у хворих з ГХ ще на первинній ланці медичної допомоги з метою допоміжної діагностики ХСН. Значення даного коефіцієнта вище 31,07 ум.од вказує на наявність систолічної (чутливість - 91%, специфічність - 100%, безпомилковість - 96,1%), а більше 22,19 ум.од – діастолічної дисфункції ЛШ (чутливість - 72%, специфічність - 95%, безпомилковість - 88,9%) у даних осіб.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сінгх О.О. Особливості структурно-функціонального стану міокарда у жінок післяменопаузального віку, хворих на гіпертонічну хворобу, з урахуванням поліморфізму генів пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів γ / О.О. Сінгх // Вісник морфології. – 2012. - №1 (Т.18) – С. 159-163.
2. Сінгх О.О. Плазмові концентрації В- і С- натрійуретичних пептидів у жінок післяменопаузального віку з різною важкістю гіпертонічної хвороби / О.О. Сінгх, С.О. Степанець, В.М. Жебель // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2012. – №1 (Т. 16) – С. 96-100. *(Здобувач здійснила підбір та обстеження хворих, статистично опрацювала та проаналізувала отримані результати, підготувала статтю до друку).*
3. Сінгх О.О. Особливості показників ліпідного спектра у жінок, хворих на гіпертонічну хворобу, носіїв різних генотипів пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів γ / Г.В. Вільчинський, О.О. Сінгх, В.В. Петровська, В.М. Жебель //

Запорожский медицинский журнал. – 2012. - №3 (72) – С. 7-11. *(Здобувач здійснила обстеження більшості практично здорових та хворих осіб, провела статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення).*

4. Пат. 67486 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб діагностики хронічної серцевої недостатності у жінок післяменопаузального віку, хворих на гіпертонічну хворобу / Жебель В.М., Сакович О.О., Вільчинський Г.В., Сінгх О.О.; заявник та власник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - №u201108789; заяв. 12.07.11; опубл. 27.02.12, Бюл. №4. *(Здобувач здійснила обстеження більшості хворих, статистично опрацювала отримані результати, підготувала матеріали для подання заявки на патент).*

5. Пат. 72156 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб діагностики порушення судиннорухової функції ендотелію у жінок післяменопаузального віку, хворих на гіпертонічну хворобу / Жебель В.М., Вільчинський Г.В., Сакович О.О., Франчук С.В., Петровська В.В., Сінгх О.О.; заявник та власник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - №u201200670; заяв. 23.01.12; опубл. 10.08.12, Бюл. №15. *(Здобувач обстежувала хворих, проводила статистичну обробку отриманих результатів, підготувала матеріали для подання заявки на патент).*

6. Пат. 75198 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб визначення активності натрійуретичних пептидів як метод допоміжної діагностики хронічної серцевої недостатності у жінок післяменопаузального віку, хворих на гіпертонічну хворобу / Сінгх О.О., Степанець С.О., Жебель В.М., Вільчинський Г.В., Франчук С.В.; заявник та власник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - №u201205415; заяв. 3.05.12; опубл. 26.11.12, Бюл. № 22. *(Здобувачу належить ідея винаходу, особисто здійснила обстеження хворих, статистично опрацювала, проаналізувала отримані результати).*

7. Сінгх О.О. Особливості розподілу частот генотипів та алелей гена рецептора ангіотензину II 1-го типу серед практично здорових чоловіків 40-60 років та жінок післяменопаузального віку, мешканців Вінницької області // О.О. Сінгх, О.О. Сакович, Г.В. Вільчинський, О.Л. Старжинська, О.В. Руденко // Збірник матеріалів VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології, присвяченої 90-річчю проф. О.О. Столярчука «Клінічна та експериментальна фармакологія» – 2010. – С. 360-362. *(Здобувач здійснила підбір хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написала текст тез).*

8. Сінгх О.О. Особливості структурної організації гена рецептора ангіотензину II 1-го типу у жінок післяменопаузального віку, хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, мешканок Вінницької області / О.О. Сакович, Г.В. Вільчинський, С.В. Франчук, О.О. Сінгх, Н.Ф. Серета // Збірник наукових робіт лікарів та вчених провідних клінік Вінниччини, присвячений 200-річчю видатного наукового та громадського діяча М.І. Пирогова. – 2010. – С. 217-219. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, статистично опрацювала отримані результати, підготувала матеріали до друку).*

9. Сінгх О.О. Залежність ремоделювання міокарду лівого шлуночку від успадкування генотипу гена рецептора ангіотензину II 1-го типу у жінок

післяменопаузального віку, хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, мешканок Вінницької області / О.О. Сакович, Г.В. Вільчинський, С.В. Франчук, О.О. Сінгх, Ю.В. Стащук, Д.А. Багрій, О.М. Нечипорук // Збірник наукових робіт лікарів та вчених провідних клінік Вінниччини, присвячений 200-річчю видатного наукового та громадського діяча М.І. Пирогова. – 2010. – С. 219-222. *(Здобувач здійснила обстеження більшості хворих, статистично опрацювала, проаналізувала отримані результати, підготувала тези до друку).*

10. Сінгх О. О. Регуляторна роль мозкового натрійуретичного пептиду у жінок післяменопаузального віку, хворих на серцеву недостатність, яка розвинулась на тлі гіпертонічної хвороби / О. О. Сакович, Г. В. Вільчинський, О.О. Сінгх // Матеріали Першого Українсько-Йорданського медичного конгресу та днів йорданської культури у Вінниці. – 2011. – С.59. *(Здобувач здійснила обстеження частини хворих, статистично опрацювала отримані результати, підготувала матеріали до публікації).*

11. Сінгх О.О. Структурно-функціональні показники міокарда при успадкуванні різних генотипів пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів- γ у жінок післяменопаузального віку, хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, мешканок Вінницької області / Г.В. Вільчинський, О.О. Сакович, О.О. Сінгх, В.В. Петровська, С.О. Степанець // Матеріали науково – практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (11-12 квітня 2012 р.). – м. Вінниця. – 2012. – С. 17-18. *(Здобувач здійснила підбір хворих, статистично опрацювала, проаналізувала отримані результати, підготувала тези до друку).*

12. Сінгх О.О. Спадковий поліморфізм пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів- γ у жінок післяменопаузального віку, хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, мешканок Вінницької області / Г.В. Вільчинський, О.О. Сакович, О.О. Сінгх, В.В. Петровська, С.О. Степанець // Матеріали III Міжнародної науково – практичної конференції молодих вчених (17-18 квітня 2012 р.). – м. Вінниця: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова – 2012. – С. 17. *(Здобувач провела підбір хворих, статистично опрацювала отримані результати, підготувала матеріали до публікації).*

АНОТАЦІЯ

Сінгх О.О. Прогностично-діагностичне значення поліморфізму гена пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів γ та концентрацій вазоактивних пептидів у жінок з серцевою недостатністю, що виникла на тлі гіпертонічної хвороби. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2013.

Дисертація присвячена вивченню поліморфізму гена пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів γ , плазмових рівнів вазоактивних пептидів, змін структурно-функціонального стану серця у жінок післяменопаузального віку з хронічною серцевою недостатністю IIА стадії, що ускладнила перебіг гіпертонічної хвороби, з метою удосконалення прогнозування та діагностики виникнення серцевої недостатності у пацієнок з ГХ, що постійно мешкають у Вінницькій області.

Встановлено, що успадкування алелі Ala гена ППАР γ асоціюється з розвитком ГХ та ХСН на її тлі. При уже наявному захворюванні, гомозиготне носійство алелі P γ о асоціюється з більш вираженими змінами структурно-функціонального стану серця та суттєво вищою плазмовою концентрацією ВНП. У жінок з ХСН зростання рівнів СНП та ET-1 у плазмі крові визначається важкістю захворювання і не залежить від носійства гена ППАР γ .

Ключові слова: ген пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів γ , вазоактивні пептиди, гіпертонічна хвороба, серцева недостатність, жінки.

АННОТАЦІЯ

Сінгх О.О. Прогностически – диагностическое значение полиморфизма гена пероксисом пролифератор-активирующих рецепторов γ и концентраций вазоактивных пептидов у женщин с сердечной недостаточностью, которая возникла на фоне гипертонической болезни. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - кардиология. – Харьковский национальный медицинский университет МОЗ Украины, Харьков, 2013.

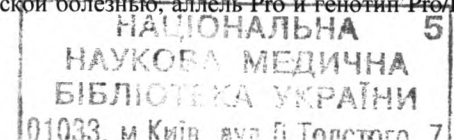
Диссертация посвящена изучению полиморфизма гена пероксисом пролифератор-активирующих рецепторов γ , плазмовых уровней вазоактивных пептидов, изменений структурно-функционального состояния сердца у женщин постменопаузального возраста с хронической сердечной недостаточностью II А стадии, которая усложнила течение гипертонической болезни, с целью усовершенствования прогнозирования и диагностики возникновения сердечной недостаточности у пациенток с ГБ, которые постоянно проживают в Винницкой области.

Обследовано 225 женщин постменопаузального возраста, жительниц Винницкой области. Основную группу обследования составили 100 пациенток с разной тяжестью ГБ: 50 женщин с ГБ II стадии и 50 – с ГБ, осложненной ХСН IIА стадии. Контрольная группа сформирована из 80 практически здоровых женщин соответствующего возраста. Дополнительную контрольную группу (по проверке работоспособности пороговых уровней ВНП, СНП) составили 45 пациенток с ГБ II ст. и ГБ III стадии, осложненной ХСН II А ст.

Критериями исключения из исследования являлись симптоматический характер артериальной гипертензии, наличие нарушений функции печени и почек, паранеопластических, гематологических, эндокринных, аутоиммунных заболеваний, наличие в анамнезе и по данным медицинской документации таких осложнений гипертонической болезни, как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, а также ишемической болезни сердца или ее возникновение до развития ГБ.

Определение аллелей и генотипов гена ППАР γ проводилось при помощи полимеразной цепной реакции, концентраций натрийуретических пептидов и эндотелина-1 в плазме крови – методом иммуноферментного анализа. Для изучения параметров внутрисердечной гемодинамики использовалось эхокардиография с импульсным доплером.

Среди женщин постменопаузального возраста, жительниц Винницкой области, страдающих гипертонической болезнью, аллель P γ о и генотип P γ о/P γ о гена



ППАР γ зустрічаються достовірно реже, ніж в групі контролю. Крім того, алель Ala достовірно частіше виявляється у осіб, у яких на фоні ГБ розвилася хронічна серцева недостаточність. При уже існуючій захворюванні, носієцтво генотипа Pro/Pro гена ППАР γ асоціюється з більш вираженими змінами структурно-функціонального стану серця, а саме з вираженою і ексцентричною гіпертрофією, діастолічною і систолічною дисфункцією лівого шлуночка, більш високими рівнями артеріального тиску.

У хворих гіпертонічною хворобою середні значення плазменних концентрацій ВНП, СНП, ET-1 являються достовірно вищими, ніж у жінок контрольної групи дослідження. Найвищі плазменні рівні ВНП визначаються у носієцьців генотипу Pro/Pro, тоді як збільшення рівнів СНП і ET-1 не залежить від успадкування варіанта гена ППАР γ . Розраховані і запропоновані порогові плазменні рівні ВНП і СНП для допоміжної діагностики ХСН і діастолічної дисфункції лівого шлуночка у пацієнтів постменопаузального віку, страждаючих ГБ. При масових дослідженнях як додаткової діагностики ХСН у жінок з ГБ запропоновано використовувати коефіцієнт активності натрійуретичних пептидів – відношення плазменних рівнів ВНП і СНП.

Ключові слова: ген пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів γ , вазоактивні пептиди, гіпертонічна хвороба, серцева недостаточність, жінки.

SUMMARY

Singh O.O. Prognostic and diagnostic value of gene polymorphism of peroxisome proliferator-activating receptor γ and concentrations of vasoactive peptides in women with heart failure, which occurred on the background of hypertension. - The manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.11 – cardiology. – Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkov, 2013.

The dissertation is devoted to studying the role of gene polymorphism of peroxisome proliferator-activating receptor γ , plasma levels of vasoactive peptides, changes in the structural and functional state of the heart in women with CHF II A stage, in order to improve prediction and diagnosis of development of heart failure in patients with essential hypertension who are resident in the Vinnytsia region. It is established that the inheritance of allele Ala PPAR γ gene is associated with the development of essential hypertension and heart failure on its background. If you have an existing illness, homozygous carriage of allele Pro is associated with more pronounced changes in the structural and functional state of the heart and significantly higher plasma concentration of BNP. In women with CHF increase levels of CNP and ET-1 in plasma is determined by the severity of the disease and is independent of PPAR γ gene carriers.

Key words: gene peroxisome proliferator-activating receptor γ , vasoactive peptides, hypertension, heart failure, women.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія
 ГХ – гіпертонічна хвороба
 ХСН – хронічна серцева недостатність
 ППАР γ – пероксисом проліфератор-активуючі рецептори γ
 НУП – натрійуретичні пептиди
 ВНП – мозковий натрійуретичний пептид
 СНП – судинний натрійуретичний пептид
 ET-1 – ендотелін-1
 РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
 ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
 ІФА – імуноферментний аналіз
 ЕхоКГ – ехокардіографія
 ЛП – ліве передсердя
 ЛШ – лівий шлуночок
 ЧСС – частота серцевих скорочень
 САТ – систолічний артеріальний тиск
 ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
 СД – систолічна дисфункція
 ДД – діастолічна дисфункція
 СІ – серцевий індекс
 ХОК – хвилиний об'єм кровотоку
 ІХОК – індекс хвилиного об'єму кровотоку
 ППСО – питомий периферичний судинний опір
 ІММЛШ – індекс маси міокарду лівого шлуночка
 ММЛШ – маса міокарду лівого шлуночка
 ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка
 ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки
 ВТС – відносна товщина стінок лівого шлуночку
 ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночку
 КГЛШ – концентрична гіпертрофія лівого шлуночку
 ЕГЛШ – ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночку
 КДО – кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка
 КСО – кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка
 ІКДО – індекс кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночку
 ІКСО – індекс кінцевого систолічного об'єму лівого шлуночку
 КДР – кінцевий діастолічний розмір
 КСР – кінцевий систолічний розмір
 ФВ – фракція викиду
 S – фракція передньо-заднього укорочення
 Тд – час уповільнення раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка
 Е/А – співвідношення швидкостей раннього і пізнього діастолічного наповнення
 ІVRT – час ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночку