

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П.Л. Шупика

КРИВЧУН АНЖЕЛІНА МИХАЙЛІВНА

УДК 616.831-005-071-08:612.018

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II ПЕРШОГО ТИПУ
НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ТА ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЇ
ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

14.01.15 – нервові хвороби

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2011

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Литвиненко Наталія Володимирівна**, Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава, завідувач кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Карабань Ірина Миколаївна**, ДУ «Інститут геронтології НАМН України» ім. Д.Ф.Чоботарьова, завідувач відділу клінічної фізіології і патології екстрапірамідної нервової системи;

доктор медичних наук, професор **Пашковський Валерій Мелетійович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології.

Захист дисертації відбудеться «27» травня 2011 р. об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01 у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «22» квітня 2011 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Т.М. Слободін

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. У структурі неврологічної патології найбільш актуальними та соціально значущими залишаються цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ). Саме вони посідають перше місце серед неврологічних хвороб. Згідно з офіційною статистикою МОЗ України у 2009 р. поширеність ЦВЗ серед дорослих становила 8432,9 на 100 тис. населення, при цьому майже третина хворих - це люди працездатного віку (Т.С. Міщенко, 2010).

Зростання кількості ЦВЗ у нашій країні в основному зумовлене саме ростом хронічних, повільно прогресуючих форм - дисциркуляторних енцефалопатій, які займають 95% у структурі розповсюдженості всіх форм ЦВЗ (П.В. Волошин, 2005). Полтавська область займає друге місце в Україні за поширеністю ЦВЗ – 13 035,2 на 100 тис. населення (Т.С. Міщенко, 2010).

Незважаючи на багаточисленні наукові дослідження щодо проблем хронічних порушень мозкового кровообігу (С.М. Віничук, 1999; Ю.И. Головченко и соавт., 2001; Н.В. Литвиненко, 2002; Н.Б. Маньковский, И.Н. Карабань, 2006; І.А.Григорова, О.Г. Морозова, 2002; Л.А. Дзяк з співавт., 2005; І.С. Зозуля з співавт., 2005; Грицай Н.М. та співав., 2002; С.В. Кузнецова, І.А. Григорова, 2005; В.М. Пашковський з співавт., 2006, 2007), ЦВЗ набувають характеру «епідемій» (П.В. Волошин з співавт., 2008). Розповсюдженість судинних хвороб головного мозку переважно пов'язана зі способом життя і зумовленим ним виникненням чинників ризику. Зниження захворюваності та смертності населення залежить від послаблення впливу на них підвищених рівнів ризик-факторів: артеріального тиску, зального холестерину і паління, а також широкого впровадження в медичну практику сучасних методів діагностики та лікування (І.М. Горбась, 2008).

У 63,7% хворих ЦВЗ зумовлені артеріальною гіпертензією (АГ) (Т.С. Міщенко, 2010). АГ займає перше місце серед модифікованих факторів, на які можна і потрібно впливати для зниження росту ЦВЗ. Епідеміологічні дослідження, проведені Інститутом кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска (Свіщенко Є.П та співавт., 2005), виявили, що підвищений артеріальний тиск мають майже 44% дорослого населення. Гіпертензивні зміни судинної системи та речовини мозку супроводжуються розвитком церебральних порушень, їхні клінічні прояви залежать від ступеня вираженості, тривалості та перебігу АГ (Є.Л. Мачерет, Н.В. Ханенко, 2002; І.С.Зозуля та співавт., 2005).

Цереброваскулярна патологія, як і інші судинні хвороби, належить до мультифакторної патології, зумовленої взаємодією зовнішніх і внутрішніх чинників: генетичних і метаболічних (І.С. Зозуля, 2010). Одним із основних напрямків пошуку спадкових факторів, що визначають схильність до несприятливого перебігу судинних хвороб, є вивчення поліморфізму генів, продуктами експресії яких є білки ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (Л.О. Минушкина,

2003). Функція цієї системи, з позицій молекулярної генетики, визначається рівнем ангіотензину II, який може залежати від генів реніну, ангіотензиногену і ангіотензин-перетворюючого ферменту, а також щільності та функціональної активності рецепторів ангіотензину II. Відомо біля 10 видів поліморфних варіантів генів рецепторів ангіотензину II першого типу (АТІР). Найчастіше вивчається поліморфізм, тобто мінливість локусу А1166С, який пов'язаний із заміною аденіну (А) на цитозин (С) у положенні 1166 (А.Д. Hingorani, М.І. Brown, 1995, Д. А. Чистяков, 2005).

Відкриття поліморфізму рецепторів АТІР поставило питання про значення цього явища у варіабельності дії блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) (М. В.Леонова, 2003). Серед сучасних препаратів кандесартан має найвищу афінність і неконкурентний антагонізм до рецепторів АТІР. Крім контролю артеріального тиску, кандесартан має також органопротективну дію (Г.В. Дзяк, 2004).

Ураховуючи наявність поліморфних варіантів рецепторів АТІР, стає актуальним вивчення індивідуального реагування пацієнтів із гіпертонічною дисциркуляторною енцефалопатією (ГДЕ) на БРА, зокрема на лікування кандесартаном, який активно впроваджується в клінічну практику.

Таким чином, дослідження зв'язку поліморфізму генів рецепторів АТІР із розвитком і перебігом ГДЕ, обґрунтування доцільності та диференційованого призначення БРА при даній патології мають важливе наукове і практичне значення, що визначає актуальність проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є самостійним фрагментом комплексної конкурсної теми МОЗ України «Дослідження молекулярно-генетичних аспектів патогенезу артеріальної гіпертензії у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію для розробки нових методів діагностики та диференційованого лікування» (№ державної реєстрації 0104U005763).

Мета роботи. Удосконалити діагностичну та лікувальну тактику ГДЕ з урахуванням поліморфних варіантів генів рецепторів АТІР, базуючись на результатах комплексного епідеміологічного, молекулярно-біологічного, клінічного, нейропсихологічного та інструментального обстеження.

Завдання дослідження.

1. Визначити розподіл частот алелей та генотипів генів рецепторів АТІР у хворих на ГДЕ в Полтавському регіоні.
2. Проаналізувати зв'язок поліморфізму генів рецепторів АТІР з особливостями сімейного анамнезу хворих (АГ та інсульт).
3. Вивчити зв'язок факторів ризику розвитку ГДЕ (ліпідний обмін, надлишкова маса тіла та ожиріння, паління) з поліморфізмом генів рецепторів АТІР.

4. З'ясувати вплив поліморфізму генів рецепторів АТІР на клінічний перебіг ГДЕ.

5. Оцінити залежність клінічного ефекту кандесартану від структури генів рецепторів АТІР у комплексній терапії хворих на ГДЕ II стадії.

Об'єкт дослідження: гіпертонічна дисциркуляторна енцефалопатія.

Предмет дослідження: сімейний анамнез, клінічні прояви (дані антропометричного, неврологічного, нейропсихологічного досліджень), параклінічні показники (біохімічні, нейрофізіологічні) у хворих на ГДЕ залежно від поліморфних варіантів генів рецепторів АТІР, характеристика змін даних показників на фоні лікування кандесартаном.

Методи дослідження: епідеміологічне обстеження, клініко-неврологічний огляд, загальноклінічні аналізи, біохімічні методи (визначення концентрації ліпідів у сироватці крові), молекулярно-генетичні методи (ампліфікація поліморфної ділянки А1166С гена АТІР методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшою ідентифікацією за допомогою рестрикційного аналізу), психологічні методи (візуальна аналогова шкала, шкала Спілбергера-Ханіна та MMSE), інструментальні методи (реоенцефалографія, ультразвукова доплерографія судин голови та шиї), статистична обробка отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше отримані дані про розподіл частот генотипів генів рецепторів АТІР (поліморфний маркер А1166С) у хворих на ГДЕ - жителів Полтавської області.

Уперше доведений взаємозв'язок генотипів рецепторів АТІР з сімейним анамнезом щодо інсульту та АГ, факторами ризику розвитку ГДЕ (гіперліпідемія, ожиріння, паління). Вперше уточнений вплив поліморфізму генів рецепторів АТІР на клінічний перебіг ГДЕ.

Уперше встановлена залежність клінічного ефекту кандесартану в комплексній терапії хворих на ГДЕ II стадії від структури гена рецептора АТІР.

На основі аналізу даних епідеміологічного обстеження, вивченого взаємозв'язку між генотипами генів рецепторів АТІР та розвитком і перебігом ГДЕ, запропоновано визначення у пацієнтів наявності поліморфних варіантів А1166С гена рецептора АТІР з метою прогнозування розвитку АГ та ГДЕ, формування групи ризику для профілактики виникнення ускладнень і вибору гіпотензивної терапії.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені наукові дослідження поглиблюють знання про вплив генетичних факторів на розвиток ГДЕ.

Визначення генотипів рецепторів АТІР (поліморфний маркер А1166С) дозволяє прогнозувати клінічний перебіг ГДЕ і своєчасно проводити її профілактику. Доведено, що для пацієнтів із генотипом СС характерний ранній вік виникнення АГ та ГДЕ і тяжчий перебіг енцефалопатії.

Проведене комплексне клініко-інструментальне обстеження хворих на ГДЕ обґрунтувало

доцільність визначення поліморфізму генів рецепторів АТІР із метою виявлення особливостей реакцій на гіпотензивну терапію, зокрема БРА – кандесартан. Застосування кандесартану в пацієнтів із генотипом СС приводить до оптимального гіпотензивного ефекту, позитивної динаміки в неврологічному статусі та покращення церебральної гемодинаміки. Використання клініко-генетичного підходу до вибору лікувальної тактики максимально скорочує час вибору препарату та сприяє ефективній профілактиці ЦВЗ.

Результати дослідження впроваджені в діяльність неврологічних відділень 3 та 4 клінічних лікарень м.Полтави, Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В.Склясовського, наукові розробки за матеріалами дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», в Харківському національному медичному університеті та Харківській медичній академії післядипломної освіти.

Особистий внесок здобувача. Авторка сформулювала мету і завдання дослідження, провела пошук, аналіз та узагальнення літературних джерел із зазначеної проблеми, розробила план проведення досліджень, виконала клініко-неврологічне, нейропсихологічне, інструментальне обстеження усіх пацієнтів. Епідеміологічні обстеження проведені спільно зі співробітниками відділу популяційних досліджень ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, молекуло-генетичні і біохімічні дослідження проведені із співробітниками НДІ ГІОРПФ ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Здобувачка самостійно написала всі розділи дисертаційної роботи, провела математичну обробку матеріалу та його наукову інтерпретацію, відібрані дані, які послужили основою для написання і опублікування статей, сформулювала висновки та практичні рекомендації. Авторка впровадила результати дослідження в медичну практику та педагогічний процес.

Апробація результатів дослідження. Основні результати дисертаційного дослідження повідомлялись на об'єднаному пленумі правлінь асоціацій кардіологів, серцево-судинних хірургів, нейрохірургів та невропатологів України в рамках виконання Державної програми запобігання та лікування серцево-судинних та судинно-мозкових хвороб на 2006-2010 роки (Київ, 2006); на міжрегіональній науково-практичній конференції лікарів-неврологів, дитячих неврологів, нейрохірургів, сімейних лікарів Полтавської, Харківської, Львівської, Вінницької, Луганської, Черкаської, Чернігівської областей «Актуальні аспекти клінічної ангіоневрології» (Полтава, 2007), на науково-практичній конференції лікарів-неврологів, дитячих неврологів, нейрохірургів, сімейних лікарів «Сучасні напрямлення в неврології» (Полтава, 2007, 2008).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, із них – 5 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України (самостійних - 3).

Обсяг та структура роботи. Дисертаційна робота викладена на 157 сторінках, містить 31 таблицю, ілюстрована 4 малюнками. Дисертація складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, обговорення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 223 інформаційних джерел (79 кирилицею, 144 латиною), додатків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт і методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань проведено стандартизоване епідеміологічне обстеження 858 жителів Полтавської області віком від 18 до 64 років (548 жінок і 310 чоловіків), з яких було виділено 449 (52,3%) нормотензивних пацієнтів без ураження нервової системи і 409 (47,7%) - гіпертензивних пацієнтів. Серед гіпертензивних пацієнтів патології нервової системи не було виявлено у 89 осіб, у 106 пацієнтів діагностована ГДЕ I ст., у 201 пацієнтів - ГДЕ II ст. та у 13 пацієнтів - ГДЕ III ст. У цих групах обстежених переважали особи жіночої статі і хворі з ГДЕ II ст. (табл. 1).

Таблиця 1

**Розподіл обстежених жителів Полтавської області
залежно від статі і віку**

Показник	Нормотензивні пацієнти		Гіпертензивні пацієнти без ДЕ		ГДЕ I стадії		ГДЕ II стадії		ГДЕ III стадії	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загальна кількість	449	52,3	89	10,4	106	12,4	201	23,4	13	1,5
Жінки	287	63,9	60	67,4	68	65,1	124	61,7	9	69,2
Чоловіки	162	36,1	29	32,6	38	34,9	77	38,3	4	30,8
Вік, роки	37,9±0,5		46,2±1,1		45,7±0,9		53,5±0,5		55,5±1,9	

Групу осіб із гіпертензією склали згідно з критеріями ВООЗ обстежені з рівнем систолічного артеріального тиску (САТ) 140 мм рт. ст. та більше і (або) з діастолічним артеріальним тиском (ДАТ) 90 мм рт. ст. та більше, і (або) з нормальним рівнем артеріального тиску при антигіпертензивній терапії протягом останніх 2 тижнів. Установлення діагнозу ДЕ I, II, III стадій проводилося відповідно до методичних рекомендацій Інституту неврології, психіатрії,

наркології АМН України. Основним критерієм ГДЕ вважали наявність АГ не менше 3 років.

Програма епідеміологічного обстеження пацієнтів охоплювала опитування за стандартною кардіологічною анкетой ВООЗ і спеціально розробленою анкетой для виявлення ЦВЗ. Проводили збір, ретельне вивчення особистого і родинного анамнезу, де особливу увагу звертали на тривалість і характер перебігу АГ, обстеження антропометричних даних для визначення індексу маси тіла (ІМТ), двократне вимірювання артеріального тиску, вимірювання частоти серцевих скорочень, реєстрацію ЕКГ у спокої у 12 стандартних відведеннях, забір венозної крові для визначення концентрації ліпідів у сироватці крові: загального холестерину (ХС), альфа-холестеролу (α -ХС), бета-ліпопротеїдів (β -ЛП), тригліцеридів крові (ТГ). У обстежуваних ретельно вивчався неврологічний статус. Окремо проводили збір інформації про паління.

У 112 пацієнтів (65 чоловіків та 47 жінок) із ГДЕ різної стадії віком від 30 до 50 років визначали поліморфізм (A1166C) гена судинного рецептора АТІР. До цієї групи були відібрані пацієнти винятково з есенціальною гіпертензією.

Відповідно до визначеного поліморфного варіанта пацієнти були розподілені таким чином:

- 1 група - гомозиготи АА (24 пацієнти, середній вік $49,7 \pm 1,2$ року);
- 2 група - гетерозиготи АС (62 пацієнти, середній вік $46,6 \pm 0,8$ року);
- 3 група - гомозиготи СС (26 пацієнти, середній вік $47,5 \pm 1,5$ року).

Для вивчення чутливості поліморфних варіантів рецепторів АТІР до їх антагоністів - кандесартану цилексетилу (кандесар, RANBAXY) проведено обстеження 31 хворого (22 чоловіки і 9 жінок) на ГДЕ II ст., які проходили курс стаціонарного лікування в неврологічному та кардіологічному відділеннях Полтавської обласної клінічної лікарні ім.М.В.Скляфосовського. Ураховуючи поліморфізм генів рецепторів АТІР хворі були розподілені на 3 групи: I група – пацієнти з генотипом АА (10 пацієнтів, середній вік $43,1 \pm 3,2$ року); II група – пацієнти з генотипом АС (12 пацієнтів, середній вік $49,4 \pm 1,4$ року); III група - пацієнти з генотипом СС (9 пацієнтів, середній вік $42,2 \pm 1,6$ року). Кандесартан призначали дозою 4-16 мг (середня добова доза $10,0 \pm 1,4$ мг) один раз за добу, вранці, в ролі монотерапії. До схеми лікування також входили кавінтон по 2,0 мл 0,5% розчину в/в крапельно № 10 із подальшим уживанням таблеток по 0,0005г 3 рази за день протягом 20 днів; пірацетам по 10 мл 20% розчину в/в струминно №10 із переходом на пероральне вживання по 0,4 г 3 рази за день протягом 20 днів; нейровітан 1 таб. 3 рази за день - 30 днів. Хворим проводили комплексне обстеження, що охоплювало оцінку загальносоматичного, неврологічного, вегетативного, нейропсихологічного статусів, а також реоенцефалографію (РЕГ) і ультразвукову доплерографію (УЗДГ) судин шиї та голови. Обстеження проводились до та після курсу 30-денної терапії.

Для визначення генотипу поліморфної ділянки (A1166C) гена судинного рецептора АТІР брали 2 мл крові з ліктьової вени. У ролі стабілізатора використовували гепарин. Виділення

геномної ДНК проводили методом фенол-хлороформної екстракції. Поліморфну ділянку гена рецептора АТР ампліфікували методом полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-Технологія», Москва). Поліморфні варіанти ідентифікували подальшим рестрикційним аналізом. У ролі маркера молекулярної ваги ДНК використовували ДНК лямбда-фага, розрізану рестриктазою *Vst* 1. Продукти розщеплення розділяли за допомогою електрофорезу в 6% поліакриламідному гелі. Гель фарбували етидіумом бромідом із подальшою візуалізацією результатів в УФ-світлі.

Для порівняльної характеристики груп хворих при проведенні клініко-неврологічного обстеження нами була розроблена шкала симптомів: відсутні, легкі, помірні та виражені. Для визначення стану вегетативної нервової системи була використана карта-опитувальник (Вейн О.М., 1999). Для оцінки нейропсихологічного статусу використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ), опитувальник Спілбергера-Ханіна, шкалу MMSE (Mini Mental State Examination). Стан мозкового кровообігу оцінювали за допомогою комп'ютерної РЕГ та УЗДГ судин ший і голови. Дослідження проводили на 4-х канальному реографічному комплексі «DX-NT-Reo» (м. Харків) та приладі «Сономед-300/М» (Росія) з використанням спектрального аналізу доплерівського сигналу та подальшою обробкою його параметрів.

Статистична обробка отриманих даних була проведена з використанням пакета статистичних програм «Microsoft Excel 2003» та «Statistica 6,0». Достовірність відмінностей отриманих результатів для різних груп визначали за допомогою критерію надійності Ст'юдента. Для аналізу взаємозв'язків кількісних параметрів, які вивчалися, визначали коефіцієнт парної кореляції *r* Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед оглянутих 858 осіб виявили 47,7% пацієнтів із гіпертензією. По Україні стандартизований за віком показник розповсюдженості АГ становить 36,8%.

Аналізуючи поширеність факторів ризику АГ і ГДЕ серед обстежених, ми виявили, що наявність гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії достовірно збільшена в гіпертензивних пацієнтів і підвищувалася із зростанням патологічних змін у нервовій системі. Кількість пацієнтів із гіпоальфаліпопротеїнемією була найбільшою у групі нормотензивних пацієнтів – 12,9%. Переважання надлишкової маси тіла (ІМТ 25,0-29,9 кг/м²) спостерігали в нормотензивних пацієнтів (42,1%), при цьому в усіх групах з АГ переважали хворі з ожирінням (ІМТ 30,0 кг/м² і вище). Найбільша кількість пацієнтів з ожирінням виявлена у хворих на ГДЕ II ст. (64,2%) та ГДЕ III ст. (61,5%). Кількість осіб, що палять, виявилася найбільшою в групі здорових осіб (34,5%).

При проведенні аналізу даних анамнезу стало можливим виділення зв'язку спадковості з АГ та перенесеним інсультом у батьків із розвитком ГДЕ. Отримані дані дають можливість дійти висновку, що в усіх групах гіпертензивних пацієнтів мало місце чітке, статистично достовірне

переважання наявності АГ у батька, матері або в обох батьків. Ця закономірність зростала з підвищенням стадії ДЕ і була максимальною в групі пацієнтів із ГДЕ III ст. (у 76,9 % АГ і в 53,8% інсульт у одного із батьків, відповідно в 23,1% АГ і в 15,4% інсульт у обох батьків).

Отримані результати анамнестичних даних щодо перенесених хвороб свідчили про достовірне збільшення частоти реєстрації стенокардії, інфаркту міокарда та цукрового діабету у гіпертензивних пацієнтів, при цьому частота наявності цих нозологічних одиниць збільшувалася із підвищенням стадії ГДЕ.

Із прогресуванням ГДЕ зростала і кількість осіб, які приймали гіпотензивну терапію: хворі на ГДЕ I ст. - 43,4%, на ГДЕ II ст. – 56,2% і на ГДЕ III ст. - 69,2%. У групі гіпертензивних осіб без ДЕ лише 31,5% хворих уживали гіпотензивні препарати, що, можливо, впливало на подальший прогрес патології та ураження органів-мішеней.

Із підвищенням стадії ГДЕ відповідно прогресували неврологічні порушення і зростав ступінь когнітивних порушень (MMSE). Так, переддеменцію виявили в 62,5% хворих на ГДЕ I ст., у 88,5% хворих на ГДЕ II ст. і у 90% у хворих на ГДЕ III ст.; легку деменцію – винятково в 10% пацієнтів із ГДЕ III ст.

Наступним кроком було вивчення залежності розвитку та клінічного перебігу ГДЕ від поліморфізму генів рецепторів АТІР. За результатами дослідження встановлено, що генотип СС мають 23% обстежених; АС - 56%; АА – 21%, відповідно наявність алелі виявлена в С- 51%, А – в 49% пацієнтів із ГДЕ (рис.1).

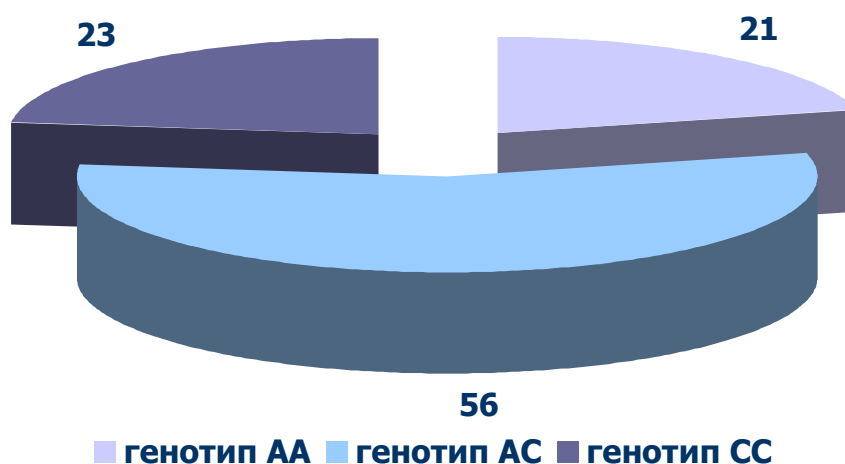


Рис. 1. Розподіл хворих на ГДЕ відповідно до поліморфізму гена рецептора АТІР (%).

Аналізуючи вік виникнення АГ, ми виявили, що група пацієнтів із генотипом АА характеризувалась достовірно пізнішим розвитком АГ ($42,0 \pm 1,4$ року проти $37,7 \pm 0,9$ року в пацієнтів із генотипом АС та $36,5 \pm 1,2$ року в пацієнтів із генотипом СС). При цьому встановлений достовірний зворотній кореляційний зв'язок між початком АГ та наявністю алелі А ($r = -0,26$,

$p < 0,05$).

Наявність гомозиготного варіанта СС визначала розвиток систолічного типу АГ.

Попередня антигіпертензивна терапія не була пов'язана з генотипом АТІР, палили достовірно більше особи з генотипом СС (38,5% проти 20,8% пацієнтів із генотипом АА, $p < 0,05$).

Гіперхолестеринемія достовірно переважала в пацієнтів із генотипом АА (58,3% проти 33,9% у осіб із генотипом АС і у 23,1% осіб із генотипом СС, $p < 0,05$); кількість осіб із гіпертригліцеридемією також була достовірно більшою у носіїв генотипу АА (54,2% проти 27,4% пацієнтів із генотипом АС і 23,1% пацієнтів із генотипом СС, $p < 0,05$). Дані ліпідного обміну асоціювалися з ІМТ. Так, достовірно більшу кількість пацієнтів з ожирінням виявили у хворих з генотипом АА (33% проти 19,3% пацієнтів з генотипом АС і 15,3% - з генотипом СС, $p < 0,05$), при цьому надлишкова маса тіла також достовірно переважала в осіб із генотипом АА (відповідно 75% проти 42% у осіб з генотипом АС і 46% - із генотипом СС, $p < 0,05$).

Виявлена чітка залежність успадкування схильності до АГ залежно від поліморфізму генів рецепторів АТІР. Аналізуючи дані сімейного анамнезу, виявили достовірний зв'язок між наявністю АГ в обох батьків пацієнтів із генотипом СС (65,4% проти 24,2% у пацієнтів із генотипом АС та 25% у осіб із генотипом АА, $p < 0,05$). Подібний зв'язок із наявністю саме алелі С виявили між перенесеним інсультом як у одного, так і в обох батьків (коефіцієнт парної кореляції $r = 0,29$, $p < 0,01$). Так, інсульт в анамнезі в обох батьків достовірно переважав у носіїв генотипу СС (26,9% проти 4,8% у осіб із генотипом АС і у 0% осіб із генотипом АА, $p < 0,05$). Отже, наявність алелі С зумовлювала порушення регуляції судинного тонуусу. У той же час, наявність алелі А (переважно в гомозиготному варіанті) визначала порушення ліпідного обміну.

Ми виявили, що генотип генів рецепторів АТІР впливав на клінічний перебіг ГДЕ. Так, ГДЕ І ст. була переважно діагностована у хворих із генотипами АС та АА, тобто за наявності алелі А. У той же час, ГДЕ ІІІ ст. достовірно переважала у хворих із генотипом СС (83,3% проти 20,8% пацієнтів із генотипом АС та 11,1% – із генотипом АА, $p < 0,05$). Установлений прямий кореляційний зв'язок між ГДЕ та наявністю алелі С ($r = 0,31$, $p < 0,005$).

При проведенні аналізу суб'єктивних симптомів виявили, що у хворих із генотипом АА достовірно переважали скарги на головний біль (95,8% проти 85,5% у осіб із генотипом АС та 76,9% у осіб із генотипом СС, $p < 0,05$) та роздратованість, а в групі хворих із генотипом СС – на запаморочення, хиткість при ході і втомлюваність.

Наявність кистьових та ступневих пірамідних знаків була достовірно більшою у носіїв генотипу СС (92,3% проти 50% у пацієнтів із генотипом АС і 75% у пацієнтів із генотипом АА, $p < 0,05$). Частота виявлення ністагму та порушення координаторних проб також достовірно переважала у пацієнтів з генотипом СС (відповідно в 73,1% і в 88,5% пацієнтів).

Аналізуючи інтенсивність проявів об'єктивної неврологічної симптоматики, ми виявили, що полікінетичні рефлексії (26,9%), виражені пірамідні знаки (19,2%), виражений ністагм (23,1%), грубі субкортикальні знаки (26,9%) достовірно переважали у хворих із генотипом СС у порівнянні з хворими інших груп ($p < 0,05$). При проведенні загальної оцінки когнітивної продуктивності (MMSE) встановлено, що переддементні розлади переважали в усіх групах, легка деменція була виявлена лише в 11,5% носіїв генотипу СС.

На фоні терапії із застосуванням кандесартану спостерігали достовірно зниження вираженого головного болю і помірного запаморочення (з 55,6% до 0%), помірної хиткості при ході (з 55,6% до 11,2%) переважно у хворих з генотипом СС. Достовірно зменшились скарги на виражену роздратованість у носіїв генотипу АС (з 50,0% до 8,3%, $p < 0,05$) та помірну роздратованість у носіїв генотипу СС (з 44,4% до 0%, $p < 0,05$). Найбільш резистентними до терапії були скарги на втомлюваність та зниження пам'яті в усіх групах хворих.

На початку лікування САТ і ДАТ у групах хворих на ГДЕ II ст. достовірно не відрізнялися. Протягом лікування в усіх хворих ми спостерігали достовірно зниження САТ і ДАТ, але найбільш резистентними до лікування були хворі з генотипом АА, у яких САТ знизився на $8,0 \pm 1,7$ мм рт. ст. (проти $18,9 \pm 2,2$ мм рт. ст. у групі хворих із генотипом СС і $15,4 \pm 2,8$ мм рт. ст. - з генотипом АС, $p < 0,05$), ДАТ на $5,0 \pm 1,1$ мм рт. ст. (проти $10,0 \pm 2,2$ мм рт. ст. у групах хворих із генотипом АС і СС, $p < 0,05$).

Концентрація ХС у сироватці крові на початку лікування була достовірно вищою в осіб із генотипом СС, при цьому після проведеного лікування саме в цій групі спостерігали достовірно зниження вмісту ХС та ТГ.

Позитивна динаміка об'єктивних неврологічних симптомів після лікування переважала у хворих із генотипом СС. Так, достовірно зниження високих сухожилкових рефлексів (із 55,6% до 11,1%, $p < 0,05$), помірних патологічних кистьових і ступневих рефлексів (із 77,8% до 22,2%, $p < 0,05$) спостерігали у носіїв генотипу СС. Подібну залежність спостерігали при аналізі наявності субкотрикаральних знаків, проявів динамічної та статичної атаксії.

Достовірно зниження показників вегетативного тону виявили в усіх групах пацієнтів. У групі хворих із генотипом СС загальна кількість балів зменшилася на 13%, із генотипом АС – на 14% і з генотипом АА – на 11%, що свідчить про нормалізацію адаптаційних можливостей серцево-судинної системи на фоні лікування.

Підвищилася суб'єктивна оцінка «якості життя» за ВАШ, але максимально достовірно зростання оцінки (на 24%) спостерігали лише у хворих із генотипом СС ($7,6 \pm 0,2$ см проти $6,6 \pm 0,2$ см у носіїв генотипу АА, $p < 0,05$). Після лікування достовірно зниження рівня реактивної та особистої тривожності за шкалою Спілбергера – Ханіна спостерігали в усіх групах хворих. Переддементні порушення (MMSE) суттєво не змінювались після проведеної терапії, що може

бути пов'язано з відносно коротким терміном спостережень.

За даними РЕГ у фронто-мастоїдальних (FM) і окципіто-мастоїдальних (OM) відведеннях, ми спостерігали підвищення амплітуди підйому РЕГ-хвилі в усіх групах хворих на фоні лікування. Достовірне зростання реографічного індексу (праворуч на 63% у FM відведенні і на 66% у OM відведенні, відповідно ліворуч на 35% і 45%), достовірне зниження дикротичного індексу в обох півкулях (на 12% праворуч і на 13% ліворуч) спостерігали лише в групі пацієнтів з генотипом СС, що свідчить про значніше зниження судинного тонуусу артерій і артеріол у цих хворих.

За даними УЗДГ після проведеного лікування виявили підвищення максимальної швидкості кровотоку в систолу по зовнішній сонній артерії в усіх групах хворих. Достовірне покращення систолічної швидкості в обох півкулях виявлено в групі пацієнтів із генотипом СС: праворуч (з $59,3 \pm 2,3$ см/с до $68,9 \pm 3,2$ см/с, $p < 0,05$), ліворуч (із $62,8 \pm 1,6$ см/с до $69,3 \pm 2,6$ см/с, $p < 0,05$) та у хворих із генотипом АС та АА у лівій півкулі. Достовірне зростання діастолічної швидкості з обох боків виявили у хворих із генотипом СС (праворуч на 28%, ліворуч на 22%) і лише в правій півкулі (на 24%) у носіїв генотипу АС. При цьому достовірне зниження індексу циркуляторного опору в обох півкулях виявили лише в носіїв генотипу СС.

Подібну картину ми спостерігали і при аналізі показників кровотоку по екстракраніальному відділу внутрішньої сонної артерії і середньої мозкової артерії.

Отже, найбільша терапевтична ефективність кандесартану виявлена у хворих, які мали алель С, особливо в гомозиготній формі. Вивчення генотипу хворих за поліморфізмом гена рецептора АТІР може суттєво підвищити ефективність диференційованого застосування кандесартану при ГДЕ.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, яке полягає в удосконаленні діагностики та лікування ГДЕ з урахуванням поліморфних варіантів генів рецепторів АТІР, базуючись на результатах комплексного епідеміологічного, молекулярно-біологічного, клінічного, нейропсихологічного та інструментального обстежень.

2. У хворих на ГДЕ встановлений розподіл генотипів та алелей генів рецепторів ангіотензину II першого типу: генотип АА – у 21%, АС – у 56%, СС – у 23%; при цьому алель А представлена в 49%, алель С – в 51% пацієнтів.

3. Установлені зв'язки поліморфізму генів рецепторів ангіотензину II першого типу з параметрами сімейного анамнезу при ГДЕ, що підкреслює участь генотипу СС у регуляції судинного тонуусу: генотип СС асоціювався з наявністю артеріальної гіпертензії у 65,4% випадків,

з інсультом - у 26,9% випадків у обох батьків.

4. Виявлені зв'язки поліморфізму генів рецепторів ангіотензину II першого типу з порушеннями ліпідного обміну: генотип AA асоціювався з гіперхолестеринемією у 58,3%, із гіпертригліцеридемією - у 54,2%, надлишковою масою тіла - у 75% та ожирінням - у 33% пацієнтів.

5. Установлений прямий кореляційний зв'язок між ГДЕ та наявністю алелі С ($r = 0,31$, $p < 0,005$). Поряд із цим для носіїв генотипів CC та AC характерний більш ранній вік виникнення АГ (відповідно $36,2 \pm 1,2$ та $37,7 \pm 0,88$ року проти $42,0 \pm 1,41$ року в групі з генотипом AA). Наявність генотипу CC визначала тяжкість клінічного перебігу ГДЕ, що проявлялося в достовірному переважанні скарг на запаморочення та втомлюваність, превалюванні в неврологічному статусі рефлекторно-пірамідних і когнітивних порушень. При цьому головний біль переважав у хворих із генотипом AA (у 95,83%) та мав виражений ступінь інтенсивності.

6. Блокатор рецепторів ангіотензину II - кандесартан мав виразніший терапевтичний ефект у групі хворих на ГДЕ з генотипом CC, що проявлялося у оптимальній гіпотензивній дії (достовірне зниження САТ після лікування на $18,9 \pm 2,17$ мм рт.ст. проти $8,0 \pm 1,7$ мм рт.ст. у хворих із генотипом AA та відповідно ДАТ $10 \pm 2,2$ мм рт.ст. проти $5,0 \pm 1,05$ мм рт.ст.), достовірному зниженні інтенсивності скарг, позитивній динаміці в неврологічному і нейропсихологічному статусах, покращенні гемодинамічних показників за даними РЕГ та УЗДГ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на артеріальну гіпертензію рекомендується визначати поліморфні варіанти генів рецепторів ангіотензину II першого типу (AA, AC, CC) із метою прогнозування її ускладнень (ГДЕ та інсульт).

2. У хворих на артеріальну гіпертензію, які мають обтяжений сімейний анамнез за наявності артеріальної гіпертензії та інсульту в обох батьків, доцільно виділити групи підвищеного ризику розвитку ГДЕ.

3. У пацієнтів із генотипом CC генів рецепторів ангіотензину II першого типу доцільно призначати в схемі терапії ГДЕ блокатор рецепторів ангіотензину II з органопротективною дією - кандесартан дозою 8 - 16 мг за добу.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кривчун А.М. Особливості перебігу гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії залежно від поліморфізму гена рецептора ангіотензину II першого типу / А.М. Кривчун, Н.М.

Грицай, І.П. Кайдашев, О.А. Шликова // Міжнародний неврологічний журнал. – 2008. – №4 (20). – С.10-15. *(Дисертант приймала участь у зібранні клінічного матеріалу, самостійно провела аналіз результатів дослідження, підготувала до друку статтю).*

2. Кривчун А.М. Вплив поліморфізму гена рецептора ангіотензину II першого типу на клінічний перебіг гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії у мешканців Полтавської області / А.М. Кривчун // Проблеми екології та медицини. – 2010. –Т.14, № 3-4. – С.25-29.

3. Кривчун А.М. Ефективність кандесартану в комплексній терапії гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії в залежності від поліморфізму гена рецептора ангіотензину II першого типу / А.М. Кривчун // Український медичний альманах. – 2010. – Том 13, № 5. – С.25-29.).

4. Кривчун А.М. Вплив кандесартану на динаміку церебрального кровотоку у хворих на гіпертонічну дисциркуляторну енцефалопатію в залежності від поліморфізму генів рецепторів ангіотензину II першого типу / А.М. Кривчун // Вісник проблем біології та медицини. – 2010. – Вип. 4. – С.92-97).

5. Литвиненко Н.В. Епідеміологічні аспекти гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії в сільських мешканців Полтавського регіону / Н.В.Литвиненко, А.М. Кривчун // Світ медицини та біології. – 2011. –№ 1. – С.114-118. *(Дисертант сформулювала мету, завдання дослідження, приймала участь в обстеженні хворих, провела аналіз результатів, підготувала до друку статтю).*

6. Кривчун А.М. Розвиток дисциркуляторної енцефалопатії у хворих на артеріальну гіпертензію залежить від поліморфізму A1166C гену рецептора ангіотензину II 1 типу / А.М. Кривчун, Н.М. Грицай, І.П. Кайдашев, О.А. Шликова // IV з'їзд медичних генетиків України з міжнародною участю. – Львів. – 2008. – С.100. *(Дисертант приймала участь в обстеженні хворих, самостійно провела аналіз результатів дослідження, сформулювала висновки).*

7. Кривчун А.М. Когнітивні порушення у хворих на гіпертонічну дисциркуляторну енцефалопатію в залежності від поліморфізму гена рецептора ангіотензину II першого типу / А.М. Кривчун // Всеукраїнська науково-практична «Медична наука - 2010». – Полтава. – 2010. – С.44.

АНОТАЦІЯ

Кривчун А.М. Вплив поліморфізму генів рецепторів ангіотензину II першого типу на клінічний перебіг та лікування гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби. - Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2011.

Дисертаційна робота присвячена комплексному вивченню клініки, діагностичній і

лікувальній тактиці гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії (ГДЕ) з урахуванням поліморфних варіантів A1166C генів рецепторів ангіотензину II першого типу (АТІР).

Отримані дані про розподіл частот генотипів генів рецепторів АТІР у хворих на ГДЕ: генотип АА – 21%, генотип АС – 56%, генотип СС – 23%, відповідно алель А- в 49%, алель С – в 51%.

Установлені зв'язки поліморфізму генів рецепторів АТІР з параметрами сімейного анамнезу при ГДЕ: генотип СС асоціювався з наявністю артеріальної гіпертензії та з інсультом у обох батьків.

Виявлено, що наявність алелі С гена рецептора АТІР впливає на ранній вік виникнення артеріальної гіпертензії і визначає тяжкість клінічного перебігу ГДЕ.

Установлено, що наявність алелі С зумовлює порушення регуляції судинного тону, а наявність алелі А (переважно в гомозиготному варіанті) визначає порушення ліпідного обміну.

Доведена ефективність застосування кандесартану в комплексному лікуванні хворих на ГДЕ II ст., особливо у носіїв генотипу СС.

Обґрунтовано доцільність визначення у пацієнтів генотипів гена рецептора АТІР (поліморфний маркер А1166С) з метою профілактики, прогнозування розвитку ГДЕ та вибору гіпотензивної терапії.

Ключові слова: гіпертонічна дисциркуляторна енцефалопатія, гени рецепторів ангіотензину II першого типу, кандесартан.

АННОТАЦІЯ

Кривчун А.М. Влияние полиморфизма генов рецепторов ангиотензина II первого типа на клиническое течение и лечение гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии.
- Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 - нервные болезни. - Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика МОЗ Украины, Киев, 2011.

Диссертационная работа посвящена комплексному изучению клиники, диагностической и лечебной тактики гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии (ГДЭ) в зависимости от полиморфизма А1166С гена рецептора ангиотензина II первого типа (АТІР).

Обследовано 858 жителей Полтавской области. У 409 (47,7%) пациентов выявили АГ, среди них у 89 пациентов патологии нервной системы не было выявлено, у 106 больных диагностирована ГДЭ I ст., у 201 - ГДЭ II ст. и у 13 - ГДЭ III ст. У 112 пациентов с ГДЭ определяли полиморфизм А1166С гена рецептора АТІР. Распределение частот встречаемости генотипов рецепторов АТІР у больных ГДЭ было следующим: генотип АА – 21%, генотип АС –

56%, генотип СС – 23%, соответственно аллель А – у 49%, аллель С – у 51%.

Выявлено, что наличие алели С гена рецептора АТІР влияет на ранний возраст развития артериальной гипертензии и определяет тяжесть клинического течения ГДЭ. Показано, что для носителей генотипа СС характерны более выраженные патологические проявления субъективных и объективных неврологических симптомов, чем для пациентов с генотипами АС и АА.

Установлено, что наличие аллели С обуславливает нарушение регуляции сосудистого тонуса, а аллель А (преимущественно гомозиготы АА) ассоциируется с нарушением липидного обмена: с гиперхолестеринемией у 58,3%, с гипертриглицеридемией - у 54,2%, избыточной массой тела - у 75% и ожирением - у 33% пациентов.

С целью определения клинической эффективности блокаторов рецепторов ангиотензина ІІ - кандесартана цилексетила (кандесар, RANBAXY) в комплексной терапии ГДЭ в зависимости от полиморфизма гена рецептора АТІР было проведено обследование 31 больного ГДЕ ІІ ст. Показано, что носители генотипа СС лучше поддаются терапии кандесартаном, что проявляется в достоверном гипотензивном эффекте, достоверном снижении интенсивности жалоб и патологических проявлений в неврологическом статусе, достоверном улучшении гемодинамики в наружной сонной артерии, экстракраниальном отделе внутренней сонной артерии, среднемозговой артерии с двух сторон.

Доказана целесообразность определения у пациентов наличия генотипов (полиморфный участок А1166С) гена рецептора ангиотензина ІІ первого типа с целью профилактики, прогнозирования развития артериальной гипертензии и ГДЭ, выбора гипотензивной терапии.

Ключевые слова: гипертоническая дисциркуляторная энцефалопатия, гены рецепторов ангиотензина ІІ первого типа, кандесартан.

SUMMARY

Kryvchun A.M. Influence of gen polymorphism at angiotensine ІІ receptor 1 type on clinical picture and treatment hypertensive dyscirculative encephalopathy. – The manuscript.

Dissertation on the stage candidate of medicine at section 14.01.15 – nervous disease. – National medical academy postgraduate education P.L. Shupika Ministry of Health at Ukraine, Kuiv, 2011.

Dissertation studies complex diagnostic and treatment patients with hypertensive discirculative encephalopathy (HDE), at depends polymorphal variants А1166С gens angiotensine ІІ receptor 1 type.

At patient we received this results: genotype АА – at 21%, genotype АС – at 56%, genotype СС – at 23% patients.

To confirm ways of gen polymorphysmus angiotensine ІІ receptor 1 type with genetics at HDE: genotype СС appear at patients with hypertensive and stroke at both parents.

It is shown, that for the patients with allele C character of disease is more express manifestations and has more subjective clinical symptoms and pathological changes at neurological status. Thus, appear genotype C influence on the serious hypertensive dyscirculative encephalopathy.

To discuss that at the patients with allele C was disturbances regulation of vessels tone.

It was demonstrate that using of candesartan in complex therapy of hypertensive encephalopathy II grade has more positive effects on cerebral hemodynamics at patients with CC-genotype.

In this article to discuss peculiarities of duration hypertensive dyscirculative encephalopathy at patient with genotype gene receptors AT1P (identificator A1166C) with improvement profilactic, prognosis HDE and prescribe treatment.

Key words: candesartan, cerebral blood flow, hypertensive encephalopathy, gen of angiotensine II receptor 1 type.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ1P – ангіотензин II першого типу

БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II

ВАШ – візуальна аналогова шкала

ГДЕ – гіпертонічна дисциркуляторна енцефалопатія

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

МТ – індекс маси тіла

РЕГ- реоенцефалографія

САТ – систолічний артеріальний тиск

ТГ – тригліцериди

УЗДГ – ультразвукова доплерографія

ХС – холестерин

ЦВЗ – цереброваскулярні захворювання

RI – індекс циркуляторного опору

α -ХС – альфа-холестерол

β -ЛП – бета-ліпопротеїди