

Copyright © 2015 by Academic Publishing House *Researcher*



Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 7, Is. 1, pp. 40-47, 2015

DOI: 10.13187/ejm.2015.7.40
www.ejournal5.com



UDC 616.12-008.331.1-02:616-056.527-06]-08:575.113

Changes in Peripheral Hemodynamics and Clinical Symptoms in Patients With Arterial Hypertension and Abdominal Obesity Under the Influence of Treatment, Depending on Genes' Polymorphism

¹ Alina Sokolenko
² Larysa Sydorчук
³ Maxim Sokolenko

¹⁻³ Bukovinian State Medical University, Ukraine
58000, Teatralnaya sq. 2, Chernivtsi

¹ assistant

E-mail: alina_sokolenko@ukr.net

² doctor of medical sciences

E-mail: lsydorchuk@ukr.net

³ assistant

E-mail: sokolenko_maks@ukr.net

Abstract

In 110 patients with essential arterial hypertension (EAH) and overweight or abdominal obesity (AO) analyzed changes of peripheral hemodynamics and clinical signs under the influence of treatment, depending on genes' polymorphism of the Angiotensin-converting enzyme (ACE, I/D) and the Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 (PPAR- γ 2, Pro12Ala). Under the combined treatment the "target" office blood pressure (BP) was achieved in 72.8 % subjects, the "adequate" reduction of BP – in 82.6 % patients. Depending on the EAH severity: "target" BP achieved in 100% patients with EAH I stage vs 76.2 % in person with EAH II stage ($p=0.019$) and 53.1 % – with EAH III stage ($p=0.002$). "Target" average daily BP₂₄, daily BPD and nighttime BPn were achieved in 70.0 % patients (prevail those with EAH I-II stages by 47.1 % and 21.2 % ($p=0.049$), respectively, in I-allele carriers of ACE gene – by 17,9% ($p=0.048$) and Ala-allele carriers of PPAR- γ 2 gene by 38.9 % ($p=0.036$).

Keywords: hypertension; abdominal obesity; genes ACE (I/D); PPAR- γ 2 (Pro12Ala).

Введение

Высокое артериальное давление (АД) было и остается ведущим фактором риска, отягощающим любое сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) [1-5]. Поэтому, исследование изменений АД с различными последствиями (несмертельными, и смертельными) ССЗ будет способствовать уточнению стратегии для первичной профилактики, лечения и разработки дизайна будущих клинических испытаний [1, 6]. По результатам последнего анализа, проведенного Американской Ассоциацией Сердца (American Heart Association – АНА) установлено, что самыми влиятельными факторами риска ССЗ также являются абдоминальное ожирение (АО), холестерол липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП),

холестерол липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и глюкозо-метаболический профиль даже у вполне здоровых лиц [2].

По данным Фремингемского исследования, на каждые 4,5 кг повышения массы тела систолическое АД (САД) увеличивается на 4,4 мм рт.ст. у мужчин и 4,2 мм рт.ст. у женщин [7, 8]. Эпидемиологические исследования установили четкую и высокую корреляцию между АО и артериальной гипертензией (АГ), показав линейную взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) и САД, диастолическим АД (ДАД) и пульсовым АД (ПАД) [9].

Однако, клинических проспективных исследований, изучающих изменения клинико-лабораторных показателей у больных эссенциальной АГ (ЭАГ) и АО под влиянием лечения с учётом полиморфизма генов, индивидуального ответа на терапию с целью персонализированной коррекции и повышения эффективности лечения, проводится недостаточно [3, 4, 10-13].

Цель исследования. Проанализировать динамику показателей периферической гемодинамики и клинических признаков у больных ЭАГ в сочетании с АО под влиянием лечения с учётом инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ, I/D) и Pro12Ala полиморфизма гена ядерного рецептора γ -2 активатора пролифератора пероксисом (PPAR- γ 2, Pro12Ala).

Материал и методы исследования

Исследованием охвачено 110 больных ЭАГ с избыточной массой тела и АО возрастом от 25 до 79 лет (в среднем $53,3 \pm 6,05$ лет), жителей Буковины (Западная Украина), которые прошли этап скрининга и подписали информированное соглашение на участие в исследовании. Постановка диагноза ЭАГ и распределение пациентов по группам за поражением органов-мишеней, степенью риска и АО осуществляли согласно рекомендаций отечественного и Европейского обществ кардиологии и гипертензии (ESC/ESH 2013) [13-15]. Среди обследованных было 56,4 % (62) женщин, 43,6 % (48) мужчин. Больных ЭАГ I стадии (ст.) – 22,7 % лиц (25), с ЭАГ II ст. – 45,45 % (50), с ЭАГ III ст. – 31,8 % (35). Среди них с нормальной массой тела – 8,18 % (9) случаев, с избыточной массой – 38,2 % (42), с АО в целом – 53,6 % (59): АО I степени – 27,3 % лиц (30), АО II степени – 17,3 % (19), с АО III – 9,09 % (10) человек. Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц, не состоявших в родстве с больными.

Материалом для молекулярно-генетического исследования была ДНК, выделенная из лимфоцитов периферической венозной крови пациентов при помощи наборов реагентов "ДНК-сорб-В" (Россия). Полимеразную-цепную реакцию (ПЦР) проводили с использованием Taq-ДНК-полимеразы и специфических праймеров. При изучении гена АСЕ получали продукт амплификации длиной 553 пар нуклеотидов (пн) для I-аллеля, 263 – для D-аллеля. Дискриминацию аллелей гена PPAR- γ 2 проводили с помощью специфической эндонуклеазы рестрикции Cse I (HgaI) ("Fermentas®", Литва) в реакции гидролиза с получением фрагментов длиной 305 пн для Pro-аллеля, 140 и 165 пн – для Ala-аллеля. Продукты ПЦР разделяли методом электрофореза в 3% агарозном геле в трис-боратном буфере, концентрированном бромидом этидия. Фрагменты визуализировали с помощью транслюминатора в присутствии маркера молекулярных масс 100-1000 пн ("СибЭнзим", РФ).

Офисное САД и ДАД измеряли соответственно действующим требованиям отечественных и Европейских рекомендаций [13-14]. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с помощью портативных приборов "ABPE-02" ("SOLVAIG", Украина-Франция) и "ABPM" ("Meditech", Венгрия) за стандартным протоколом (40–55 измерений в сутки). Анализ показателей проводили с помощью программного обеспечения данных аппаратов.

Медикаментозная базовая и немедикаментозная терапия больных ЭАГ, включенных в исследование, представлена в таблице 1. При наличии избыточной массы тела, или АО больным дополнительно назначали по схемам орлистат (120 мг, по 1 капсуле трижды / день), или растительный препарат "Стимифол®" (Украина) по 1 капсуле трижды / день, в состав которого входит гарциния камбоджийская (содержит гидроксиминонную кислоту и обеспечивает снижение аппетита, чувство голода, уменьшение активности фермента цитратлипазы, подавляет образование ацетил-КоА, ограничивает синтез свободных жирных кислот, ингибирует липогенез), ливокарнитин (L-карнитин), йод сухого экстракта бурых водорослей и хрома пиколинат. Длительность наблюдения составила 6 месяцев.

Таблица 1

Медикаментозная базовая терапия больных артериальной гипертензией

Терапия	1 месяц лечения, n=110 (%)	6 месяцев наблюдения, n=92 (%)
Ингибиторы АПФ, или БРА, n (%)	106 (96,4)	60 (65,2)
Тиазидные /или тиазидоподобные диуретики, n(%)	85 (72,3)	60 (65,2)
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	34 (30,9)	28 (30,4)
Блокаторы β -адренорецепторов, n (%)	50 (45,5)	43 (46,7)
Антиагреганты (аспирин, или клопидогрель), n (%)	35 (31,8)	30 (32,6)
Статины (аторвастатин, или розувастатин), n (%)	84 (76,4)	48 (52,2)
Средства, что используют при ожирении (орлистат, или гарциния камбоджийская), n (%)	59 (53,6)	28 (30,4)
Немедикаментозная терапия (низкокалорийная диета, дозированные физические нагрузки)	110 (100,0)	70 (76,1)

Примечание. АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа.

Эффективность терапии анализировали за достижением адекватного «уровня ответа» АД ("responder rate"), соответственно рекомендациям ESC, ESH (2007, 2013), или популяционного "целевого уровня" АД <140/90 мм рт.ст. в т.ч. и в зависимости от генотипов анализированных генов [13, 14]. До и после лечения проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и комплекс клинично-лабораторных обследований. Закончили исследование 92 пациента, 18 участников «вышли» с исследования на этапе терапии по разным причинам (миграция, отказ от продолжения, неявка на повторные обследования, и т.д.).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы "Statistica 7.0". Достоверность данных для независимых выборок вычисляли с применением двовыборочного t-критерия Student (при распределении близком к нормальному) или U-критерия Wilcoxon-Mann-Whitney (при неравномерном распределении); для зависимых выборок – парного t-критерия Student, или t-критерия Wilcoxon, соответственно. Данные приведены в виде $M \pm m$. Анализ качественных признаков проводили по критерию χ^2 . Разницу считали вероятной при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Под влиянием лечения наблюдали снижение АД через 6 месяцев терапии (табл. 2): САД и ДАД снизились на 11,8 % и 15,3 % ($p < 0,05$) у носителей II генотипа гена ACE, у таких с ID-генотипом – на 12,9 % и 11,4 % ($p < 0,05$), у носителей DD-варианта – на 16,9 % и 14,4 % ($p < 0,05$) соответственно. С учётом генотипов гена PPAR- γ 2: САТ и ДАД уменьшился у носителей 12-Ala-генотипа на 11,6 % и 12,7 % ($p < 0,05$), у ProAla-носителей – на 14,3 % и 17,8 % ($p < 0,05$), у больных с Pro12-вариантом – на 11,8 % и 12,9 % ($p < 0,05$) соответственно.

Таблица 2

Динамика офисного артериального давления (мм рт.ст.) у больных артериальной гипертензией в зависимости от полиморфизма генов PPAR- γ 2 (Pro12Ala) и ACE (I/D)

Гены	Генотипы, n=110 (%)	№	До лечения		Через 6 месяцев лечения	
			САД	ДАД	САД	ДАД
здоровые, n=50			119,4 \pm 4,70	77,6 \pm 4,52	119,4 \pm 4,70	77,6 \pm 4,52
АС Е	II, n=17 (15,45)	1	153,3 \pm 6,47 $p < 0,001$	96,3 \pm 3,60 $p < 0,01$	135,2 \pm 4,15 $p, p_3 < 0,05$	83,5 \pm 2,59 $p_3 < 0,05$

	I/D, n=50 (45,45)	2	152,3±6,23 p<0,001	94,1±4,05 p<0,01	132,6±5,09 p,p ₃ <0,05	83,4±2,17 p ₃ <0,05
	DD, n=43 (39,1)	3	164,9±11,0 p<0,001	98,5±6,44 p<0,01	137,0±6,11 p,p ₃ <0,05	84,3±3,66 p ₃ <0,05
PPAR-γ2	12Ala, n=5 (4,54)	1	151,0±8,94 p<0,05	94,3±3,22 p<0,01	133,5±4,90 p,p ₃ <0,05	82,3±2,03 p ₃ <0,05
	ProAla, n=35 (31,8)	2	156,7±11,6 p<0,01	103,3±8,16 p<0,01	134,3±3,95 p,p ₃ <0,05	84,9±2,99 p ₃ <0,05
	Pro12, n=70 (63,6)	3	160,5±10,8 p<0,001	97,1±4,50 p<0,01	141,5±4,85 p,p ₃ <0,05	84,6±2,34 p ₃ <0,05

Примечания: p – достоверность различий показателей относительно контроля; p₁ – достоверность различий показателей по отдельным генотипам относительно гомозигот (II, 12Ala); p₂ – достоверность различий показателей по отдельным генотипам относительно гетерозигот (I/D, ProAla); p₃ – достоверность различий показателей после лечения отдельно по каждому генотипу.

Средние показатели ЧСС существенно не изменились после лечения. ИМТ уменьшился в среднем на 6,88±2,14 кг, окружность талии – на 7,80±3,47 см у женщин и 8,11±3,54 см у мужчин (p>0,05).

Наличие D-аллели гена ACE у больных ЭАГ ассоциирует с более высокими уровнями среднесуточных САД и ДАД (САД₂₄, ДАД₂₄) на 5,42 % и 15,7 % и 9,0 % и 23,0 % соответственно (p<0,05-0,01), у носителей DD-генотипа – с более высоким показателем ПАД₂₄ на 17,7 % (p<0,05) и большей относительной частотой лиц с патологическим суточным профилем АД "night-peaker" на 52,4 % ($\chi^2=4,91$, p=0,027) (табл. 3). Носительство Pro-аллели гена PPAR-γ2 у пациентов с ЭАГ характеризуется большей окружностью талии как у мужчин, так и у женщин на 8,21–13,9 % (p<0,05), большей относительной долей лиц с профилем АД "non-dipper" и "night-peaker" на 54,6 % ($\chi^2=11,0$, p=0,001), а у владельцев ProPro-генотипа – с большим уровнем ДАД₂₄ на 6,21 % (p<0,05). После лечения, за результатами СМАД (n=50) наблюдали перераспределение типов суточного профиля АД: количество лиц с физиологическим профилем "dipper" увеличилось на 10% (с 28 до 33 человек, p<0,05) за счет уменьшения таких с профилями АД "non-dipper" (n=3) и "night-peaker" (n=2). САД₂₄, ДАД₂₄ и ПАД₂₄ достоверно уменьшились после лечения на 11,4–18,5 % (p<0,05). у пациентов с ЭАГ II и III ст. (табл. 3).

Таблица 3

Динамика среднесуточного артериального давления у больных эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от тяжести через 6 месяцев лечения

Группы		САД ₂₄ , мм рт.ст	ДАД ₂₄ , мм рт.ст	ПАД ₂₄ , мм рт.ст
Контроль, n=10		110,9±4,67	69,5±4,12	41,7±2,16
ЭАГ I, n=6	До лечения	134,8±1,77 p<0,01	83,9±3,07 p<0,05	50,9±4,35 p<0,05
	После лечения	119,5±2,34 p<0,05 p ₃ <0,01	73,8±2,49 p ₃ <0,05	45,9±3,80
ЭАГ II, n=27	До лечения	143,5±4,12 p<0,01 p ₁ <0,05	86,8±2,48 p<0,01	56,7±3,60 p<0,05
	После лечения	124,8±3,82 p<0,01 p ₃ <0,001	75,7±2,31 p ₃ <0,01	49,1±3,05 p,p ₃ <0,05
ЭАГ III, n=17	До лечения	155,7±5,66 p<0,01 p ₁ ,p ₂ <0,05	89,9±5,95 p<0,01	65,8±6,02 p<0,01 p ₁ <0,05

	После лечения	132,0±5,15 p ₁ <0,05 p ₃ <0,01	78,4±4,27 p, p ₃ <0,05	53,6±5,57 p<0,01 p ₃ <0,05
--	------------------	---	--------------------------------------	--

Примечания: 1 САД₂₄, ДАД₂₄, ПАД₂₄ – систолическое, диастолическое, пульсовое среднесуточное артериальное давление. 2 p – достоверность различий показателей относительно контроля; p₁ – достоверность различий показателей относительно пациентов с ЭАГ I стадии; p₂ – достоверность различий показателей относительно пациентов с ЭАГ II; p₃ – достоверность различий показателей относительно состояния до лечения.

Динамика показателей периферической гемодинамики под влиянием лечения в зависимости от гаплотипов генов ACE (I/D) и PPAR-γ2 (Pro12Ala) приведена в таблице 4. Установили достоверное снижение офисных и среднесуточных САД и ДАД после терапии, однако ДАД₂₄ у владельцев II/Pro12- и DD/Pro12-гаплотипов продолжал превышать таковой у носителей II/ProAla сочетания на 7,04% и 9,53% (p<0,05) соответственно.

Таблица 4

Изменения показателей периферической гемодинамики у больных артериальной гипертензией под влиянием лечения в зависимости от гаплотипов генов ACE (I/D) и PPAR-γ2 (Pro12Ala)

Гаплотипы генов ACE и PPAR-γ		САД ₂₄ , мм рт.ст	ДАД ₂₄ , мм рт.ст	ПАД ₂₄ , мм рт.ст
II/ProAla	До лечения	140,7±4,55	82,1±3,31	57,5±4,08
	После лечения	123,5±4,93 p _{леч} <0,05	72,4±2,70 p _{леч} <0,05	51,1±4,14
II/Pro12	До лечения	144,6±3,98	84,7±2,59	58,6±3,37
	После лечения	128,2±5,32 p _{леч} <0,05	77,5±2,32 p _{леч} <0,05 II/ProAla	50,8±3,50 p _{леч} <0,05
ID/12Ala, ID/ProAla	До лечения	145,4±4,30	85,6±2,80	59,8±4,49
	После лечения	124,0±4,08 p _{леч} <0,05	74,3±3,80 p _{леч} <0,05	49,7±3,59 p _{леч} <0,05
ID/Pro12	До лечения	148,5±3,65	88,7±1,95 II/ProAla	60,1±4,06
	После лечения	126,8±5,27 p _{леч} <0,05	76,9±3,16 p _{леч} <0,05	49,9±3,37 p _{леч} <0,05
DD/12Ala, DD/ProAla	До лечения	151,3±5,70 II/ProAla	91,1±3,98 II/ProAla	60,2±3,25
	После лечения	128,1±3,91 p _{леч} <0,05	76,8±3,38 p _{леч} <0,01	51,4±4,22 p _{леч} <0,05
DD/Pro12	До лечения	155,2±5,11 II/ProAla, II/Pro12, ID/12Ala, ID/ProAla	94,7±3,51 II/ProAla, II/Pro12, ID/12Ala, ID/ProAla	62,1±4,42
	После лечения	130,3±5,02 p _{леч} <0,05	79,3±2,82 p _{леч} <0,01 II/ProAla	51,1±3,70 p _{леч} <0,05

Примечания: 1 САД₂₄, ДАД₂₄, ПАД₂₄ – систолическое, диастолическое, пульсовое среднесуточное артериальное давление. 2 достоверность различий показателей относительно определенного гаплотипа возвышенно в степень (p ≤ 0,05) отдельно до и после лечения; p_{леч} – достоверность различий после лечения.

Таким образом, после лечения "целевого" офисного АД в среднем достигнуто у 67 (72,8 %) человек из 92, завершивших исследование (среди больных ЭАГ I ст. – у 100 %, с ЭАГ II ст. – у 76,2 % (p=0,019) и с ЭАГ III ст. – у 53,1 % (p=0,002)), а адекватного снижения АД – у 76 (82,6 %) пациентов (табл. 5). Достоверных различий в частоте достижения "целевых" уровней АД между генотипами анализируемых генов с учетом тяжести ЭАГ не установили. У пациентов с ЭАГ II и III ст. чаще "адекватно" снижалось АД, чем у больных с ЭАГ I ст. на 26,2 % (p=0,016) и 11,4 % (p>0,05), что обусловлено, по нашему мнению, большим исходным уровнем офисного АД. Достоверных различий в частоте "адекватного" снижения АД между генотипами генов ACE и PPAR-γ2 не установили (табл. 5).

Таблица 5

Достижения "целевых" показателей офисного артериального давления у больных артериальной гипертензией после лечения в зависимости от тяжести гипертензии и полиморфизма генов ACE (I/D) и PPAR- γ 2 (Pro12Ala)

Гены	Генотипы, n=92 (%)	Тяжесть ЭАГ, n=92 (%)	Количество больных с "целевым" АД, n (%)	Количество больных с "адекватным снижением" АД, n (%)
ACE	II, n=14 (15,2)	ЭАГ I, n=5 (5,43)	5 (100,0)	3 (60,0)
		ЭАГ II, n=9 (9,78)	7 (77,8)	9 (100,0)
		ЭАГ III, n=0	–	–
	I/D, n=41 (44,6)	ЭАГ I, n=11 (12,0)	11 (100,0)	8 (72,7)
		ЭАГ II, n=20 (21,7)	16 (80,0)	20 (100,0)
		ЭАГ III, n=10 (10,9)	6 (60,0)	8 (80,0)
	DD, n=37 (40,2)	ЭАГ I, n=2 (2,17)	2 (100,0)	1 (50,0)
		ЭАГ II, n=13 (14,1)	9 (69,2)	10 (76,9)
		ЭАГ III, n=22 (23,9)	11 (50,0)	17 (77,3)
PPAR- γ 2	12Ala, Pro12Ala n=32 (34,8)	ЭАГ I, n=7 (7,61)	7 (100,0)	4 (57,1)
		ЭАГ II, n=20 (21,7)	18 (90,0)	20 (100,0)
		ЭАГ III, n=5 (5,43)	3 (60,0)	5 (100,0)
	Pro12, n=60 (65,2)	ЭАГ I, n=11 (12,0)	11 (100,0)	8 (72,7)
		ЭАГ II, n=22 (23,9)	14 (63,6)	19 (86,4)
		ЭАГ III, n=27 (29,3)	14 (51,85)	20 (74,1)
Всего, n=92 (%)	ЭАГ I, n=18 (19,6)	18 (100,0)	12 (66,7)	
	ЭАГ II, n=42 (45,65)	32 (76,2)	39 (92,9)	
	ЭАГ III, n=32 (34,8)	17 (53,1)	25 (78,1)	

Примечания: 1. ЭАГ I-III - эссенциальная артериальная гипертензия I-III стадий тяжести. 2 n (%) - количество (процент) наблюдений.

"Целевого" среднесуточного АД₂₄, АДд и АДн достигнуто у 35 (70,0 %) обследованных из 50 человек, которым выполнили СМАД (табл. 6). "Целевого" АД₂₄ и АДд после лечения достоверно реже достигали у больных ЭАГ III стадии (p=0,049) и у носителей DD-генотипа гена ACE – на 17,9 % (p=0,048); чаще – у носителей Ala-аллели гена PPAR- γ 2, чем Pro12-генотипа, но только у больных ЭАГ II стадии – на 38,9 % (p=0,036) (табл. 6).

Таблица 6

Достижение "целевого" артериального давления по данным суточного мониторирования у больных артериальной гипертензией под влиянием лечения в зависимости от тяжести гипертензии и полиморфизма генов ACE (I/D) и PPAR- γ 2 (Pro12Ala)

Генотипы, n=50(%)		Тяжесть ЭАГ, n=50 (%)	АД ₂₄	АДд	АДн
ACE	II, n=6 (12,0)	ЭАГ I, n=2 (4,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	2 (100,0)
		ЭАГ II, n=4 (8,0)	4 (100,0)	4 (100,0)	3 (75,0)
		ЭАГ III, n=0	–	–	–
	I/D, n=30 (60,0)	ЭАГ I, n=4 (8,0)	4 (100,0)	4 (100,0)	3 (100,0)
		ЭАГ II, n=18 (36,0)	13 (72,2)	13 (72,2)	14 (77,8)
		ЭАГ III, n=8 (16,0)	4 (50,0)	5 (62,5)	4 (50,0)
	DD, n=14 (28,0)	ЭАГ I, n=0	–	–	–
		ЭАГ II, n=5 (10,0)	3 (60,0)	3 (60,0)	4 (80,0)
		ЭАГ III, n=9 (18,0)	5 (55,55)	4 (44,4)	5 (55,55)

PPAR- γ 2	12Ala, Pro12Ala n=16 (32,0)	ЭАГ I, n=3 (6,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)
		ЭАГ II, n=9 (18,0)	8 (88,9)	9 (100,0)	8 (88,9)
		ЭАГ III, n=4 (8,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	2 (50,0)
	Pro12, n=34 (68,0)	ЭАГ I, n=3 (6,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)
		ЭАГ II, n=18 (36,0)	12 (66,7)	11 (61,1)	13 (72,2)
		ЭАГ III, n=13 (26,0)	7 (53,8)	7 (53,8)	7 (53,8)
Загалом, n=50 (%)	ЭАГ I, n=6 (12,0)	6 (100,0)	6 (100,0)	5 (83,3)	
	ЭАГ II, n=27 (54,0)	20 (74,1)	20 (74,1)	21 (77,8)	
	ЭАГ III, n=17 (34,0)	9 (52,9)	9 (52,9)	9 (52,9)	

Примечания: 1. АД₂₄ - среднесуточное артериальное давление; АДд - среднее артериальное давление в дневной период; АТ_н - среднее артериальное давление в ночное время. 2. ЭАГ I-III – эссенциальная артериальная гипертензия I–III стадий тяжести. 3. n (%) - количество (процент) наблюдений.

При наблюдении динамики основных клинических и ЭКГ признаков у больных ЭАГ под влиянием лечения в течение 6 месяцев установили достоверное уменьшение количества кардиалгий при физической нагрузке на 24,2 % ($p < 0,001$) и одышки при нагрузке – на 21,4 % ($p < 0,001$) (лучше у носителей I-аллели гена ACE, $p < 0,05$), исчезли кардиалгии и одышка в покое. С общеклинических признаков констатировали уменьшение жалоб на головокружение на 8,0 % ($p = 0,029$), общую слабость и утомляемость – на 48,8 % ($p < 0,001$), шум в ушах – на 6,18 % ($p = 0,033$), головную боль – на 18,0 % ($p = 0,001$), отеки на голенях, и / или лице – на 11,15 % ($p = 0,019$), нарушения сна – на 16,2 % ($p = 0,001$), которые не имели зависимости от полиморфизма анализируемых генов.

Выводы

1. Под влиянием комбинированного лечения "целевого" офисного АД достигли в 72,8 % лиц, "адекватного" снижения АД – в 82,6 % пациентов. У больных ЭАГ II и III стадий чаще "адекватно" снижается АД, чем у пациентов с ЭАГ I стадии на 11,4–30,35 %. Достоверных различий в частоте достижения "целевых" уровней офисного АД и "адекватного" снижения АД между генотипами генов ACE и PPAR- γ 2 не установили.

2. "Целевого" среднесуточного АД₂₄, АДд и АТ_н достигнуто у 70,0 % обследованных: чаще у больных ЭАГ I и II стадий, носителей I-аллели гена ACE и Ala-аллели гена PPAR- γ 2, чем Pro12-генотипа.

Примечания:

1. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1,25 million people / Eleni Rapsomaniki, Adam Timmis, Julie George [et al.] // The Lancet. – 2014. – Vol. 383, Issue 9932. – P. 1899-1911.

2. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association / Go AS, D. Mozaffarian, V.L. Roger, E.J. Benjamin [et al.] // J. Circulation. – 2013. – Jan 1;127(1):e6-e245.

3. Influence of pharmacogenetically determined treatment on parameters of peripheral hemodynamics in patients with arterial hypertension / Sydoruk L.P., Amosova K.M. // The New Armenian Medical J. – 2011. – Vol. 5, N2. – P. 35-43.

4. Combined effects of ACE (I/D) and eNOS (894T>G) genes polymorphism in patients with arterial hypertension in the realization of molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy / Sydoruk L.P., Ursulyak Yu.V., Sokolenko A.A. [et.al.] // The New Armenian Medical Journal. – 2013. – Vol. 7, N2. – P. 30-35.

5. Bühler Fritz R. Pathophysiology and Clinical Application of the Renin System: Early Steps Toward Personalized Medicine / Fritz R. Bühler // Am. J. Hypertens. – 2014. – Vol. 27 (8). – P. 996-999.

6. Whelton Paul K. Sodium and Cardiovascular Disease: What the Data Show / Paul K. Whelton, Lawrence J. Appel // Am. J. Hypertens. – 2014. – Vol. 27 (9). – P. 1143-1145.

7. Framingham Heart Study Bibliography 1950-2014. A project of the National Heart, Lung and Blood Institute and Boston University / [Framingham Heart Study (FHS) Executive Committee]. – Framingham, 2014. – Режим доступа: <http://www.framinghamheartstudy.org>

8. Effect of GLP-1 Mimetics on Blood Pressure and Relationship to Weight Loss and Glycemia Lowering: Results of a Systematic Meta-Analysis and Meta-Regression / Mohammad Katout, Hong Zhu, Jessica Rutsky [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2014. – Vol. 27 (1). – P. 130-139.

9. Association between body mass index and blood pressure across three populations in Africa and Asia / Tesfaye F, Nawi NG, Van Minh H, [et al.] // Hum Hypertens. 2007 Jan;21(1):28-37. Epub 2006 Oct 26
10. Bogna Grygiel-Górniak. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications – a review / Grygiel-Górniak Bogna // Nutrition J. – 2014. – Vol. 13. – P. 17. – Режим доступа: <http://www.nutritionj.com/content/13/1/17>
11. Association of Glutathione S-Transferase Gene Class T1 (GSTT1) and M1 (GSTM1) with Gastroesophageal Reflux Disease Severity and Diabetes Mellitus / L. Sydorчук, O. Fediv, J. Kohaniuk [et.al.] // Immunogastroenterology. – 2013. – Vol. 2(2). – P. 109-113.
12. Value of Angiotensin-Converting Enzyme and Monoxide Nitrogen in Pathogenesis of Myocardium Remodeling Depending on Genes' Polymorphism of ACE (I/D) and eNOS (894T>G) in Patients with Arterial Hypertension / Sydorчук L.P., Gaborec I.Y., Sokolenko A.A. [et.al.] // International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Nmn nm Public Health. – 2013. – Vol. 5 No. 3. – P.168-178.
13. 2013 ESC/ESH Guideline for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Giuseppe Mancia, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz [et al.] // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281-1357.
14. Руководство и клинический протокол оказания медицинской помощи "Артериальная гипертензия". Приказ МОЗ Украины от 24.05.2012 №384 "Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при артериальной гипертензии" / Рабочая группа по артериальной гипертензии Украинской ассоциации кардиологов. Киев: Минздрав, 2012. – 108 [1] с
15. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society / M.D. Jensen, D.H. Ryan, C.M. Apovian [et al.] // Circulation. – 2013. – Online Version: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437739.71477.ee.citation>

UDC 616.12-008.331.1-02:616-056.527-06]-08:575.113

Изменения периферической гемодинамики и клинических признаков у больных артериальной гипертензией в сочетании с абдоминальным ожирением под влиянием лечения с учётом полиморфизма генов

¹Алина Андреевна Соколенко

²Лариса Петровна Сидорчук

³Максим Александрович Соколенко

¹⁻³Буковинский государственный медицинский университет, Украина
58000, Черновцы, Театральная пл., 2

¹Ассистент

E-mail: alina_sokolenko@ukr.net

²доктор медицинских наук, профессор

E-mail: lsydorchuk@ukr.net

³ассистент

E-mail: sokolenko_maks@ukr.net

Аннотация. У 110 больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) и избыточным весом, или абдоминальным ожирением (АО) проанализированы изменения периферической гемодинамики и клинических признаков под влиянием лечения с учётом полиморфизма генов ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ, I/D) и гена ядерного рецептора γ -2 активатора пролифератора пероксисом (PPAR- γ 2, Pro12Ala). Под влиянием комбинированного лечения "целевого" офисного артериального давления (АД) достигнуто в 72,8 % лиц, "адекватного" снижения АД – у 82,6 % пациентов. Достигнуто "целевого" АД: в 76,2 % ($p = 0,019$) и 53,1 % ($p = 0,002$) лиц с ЭАГ II и III стадии, соответственно, против 100 % больных ЭАГ I стадии. "Целевого" среднесуточного АД₂₄, дневного АДд и ночного АД_н достигнуто у 70,0 % обследованных: чаще у больных ЭАГ I и II стадий на 47,1 % и 21,2 % ($p=0,049$), у носителей I-аллели гена АСЕ на 17,9 % ($p=0,048$) и Ala-аллели гена PPAR- γ 2, чем Pro12-генотипа на 38,9 % ($p=0,036$).

Ключевые слова: артериальная гипертензия; абдоминальное ожирение; гены АСЕ (I/D) и PPAR- γ 2 (Pro12Ala).