

УДК: 616.127: [616.12 – 008.46]; 616.12 – 008.331.1

Пашкова Ю.П.

Варіанти SNPs – поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду та відповідні структурно-функціональні показники міокарда у чоловіків, мешканців Подільського регіону України, з гіпертонічною хворобою та хронічною серцевою недостатністю

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини медичного факультету №2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

e-mail автора pashkova_87@bk.ru

Резюме. Вступ. Ремоделювання серця в процесі розвитку ГХ визначається як гемодинамічними, так і нейрогуморальними факторами. Якщо вплив гемодинамічних факторів є досить вивченим, то значення стимулюючих та стримуючих гуморальних агентів у розвитку ремоделювання серця остаточно не з'ясовано. Саме тому вивчення особливостей структурно-функціонального стану міокарда у хворих з ГХ та ХСН, носіїв різних генотипів гена МНП, є перспективним з точки зору можливої ролі поліморфізму гена НУП, зокрема МНП в розвитку і прогресуванні серцевих проявів захворювання.

Мета. Вивчити структурно-функціональні показники міокарда у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України з гіпертонічною хворобою, що ускладнена ХСН ІА стадії при успадкуванні різних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду.

Матеріали і методи. Генотипування гена МНП проводилось за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Структурно-функціональні показники міокарда оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження серця на апараті «РАДМИР ULTIMARA» (м. Харків, Україна).

Результати. Частотність генотипів гена МНП серед чоловіків з ГХ ІІ стадії - 35,48% осіб є носіями генотипу Т381Т, 64,52% обстежених є носіями алелі С ($p < 0,001$), серед хворих з ГХ, що ускладнена ХСН ІА стадії - 42,00% пацієнтів є носіями генотипу Т381Т, 58,00% - алелі С ($p < 0,05$). У хворих з ознаками ХСН ІА стадії, носіїв генотипу Т381Т реєструються достовірно більші розміри та об'єми ЛШ в кінці систоли та діастоли, вищі показники іММЛШ та товщини стінок ЛШ, ніж у носіїв алелі С гена МНП ($p < 0,05$). Очікувано показники розмірів та об'ємів ЛШ, товщини міокарда задньої стінки ЛШ, системної гемодинаміки незалежно від носійства варіанта гена МНП достовірно вищі у чоловіків хворих з ГХ, що ускладнена ХСН ІА стадії, ніж у пацієнтів з ГХ ІІ стадії ($p < 0,05$).

Висновки. Серед чоловіків хворих з ГХ різної тяжкості, мешканців Подільського регіону 40-60 років домінує генотип Т381С та алель С гена МНП. Встановлено, що у хворих з ознаками ХСН ІА стадії, носіїв генотипу Т381Т реєструються достовірно більші розміри та об'єми ЛШ в кінці систоли та діастоли, вищі показники іММЛШ та товщини стінок ЛШ, ніж у носіїв алелі С гена МНП ($p < 0,05$). Досліджено, що у пацієнтів хворих з ГХ, ускладненою ХСН ІА стадії із ФВ < 45%, реєструються вірогідно найвищі показники розмірів ЛШ, іКДО, іКСО, іММЛШ у гомозигот Т381Т гена МНП. Носійство генотипу Т381Т хворими з ГХ, що ускладнена ХСН ІА стадії асоціюється із вищими рівнями САТ і ДАТ - незалежно від стану систолічної функції ЛШ.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічна серцева недостатність, поліморфізм гена мозкового натрійуретичного пептиду, гіпертрофія лівого шлуночка.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

За темпами зростання захворюваності хронічна серцева недостатність (ХСН) посідає перше місце серед усієї серцево-судинної патології [4]. За результатами Фремінгемського дослідження, частота ХСН подвоюється кожне десятиріччя, а її наявність у 4 рази збільшує ризик смертельних наслідків, що складає від 15% до 50%, а хворі з артеріальною гіпертензією мають у 6 разів більшу частоту виникнення даного ускладнення [6]. В Україні поширеність в популяції клінічно вираженої ХСН ІІ-ІV функціонального класу (ФК) за NYHA становить близько 2 мільйонів осіб [5].

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, частота госпіталізації і летальних випадків при ХСН залишається високою, у зв'язку з цим все більшої актуальності набуває пошук специфічних маркерів, які допоможуть оцінити сер-

цево-судинний ризик хворих з ХСН на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ) і ефективність проведеного лікування [2].

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2016) з діагностики та лікування гострої і хронічної серцевої недостатності існують докази, які свідчать на користь визначення мозкового натрійуретичного пептиду (МНП) з метою виключення або підтвердження наявності ХСН у пацієнтів, госпіталізованих у стаціонар зі скаргами на задишку. Пороговий рівень МНП становить ≥ 100 пг/мл у пацієнтів з гострим початком серцевої недостатності. Для пацієнтів з поступовим початком і стабільним перебігом ХСН межовий рівень МНП складає ≥ 35 пг/мл. Нормальна концентрація пептиду у нелікованого пацієнта із задишкою і набряками нижніх кінцівок має високе негативне прогностичне значення та заперечує ХСН, як можливою причину симптоматики, що особливо важливо при первинному контакті з пацієнтом [18]. Тому при підозрі на серцеву недостатність першим діагностичним кроком розглядається визначення рівня МНП в плазмі крові, як вірогідно раннього і тонкого показника початкових порушень функціонування серцево-судинної системи [16].

Співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова проведений розрахунок межових рівнів МНП при скринінгових дослідженнях структурно-функціональних порушень у міокарді лівого шлуночка (ЛШ) у чоловіків хворих з ГХ віком від 40 до 60 років. Межовий рівень МНП який дорівнює 50 пг/мл, із точністю 81,73 % дозволяє виявляти осіб з діастолічною дисфункцією, при умові збереження у них систолічної функції міокарда, пороговий рівень МНП - 150 пг/мл з точністю 86,00% можна застосовувати як додатковий критерій діагностики систолічної дисфункції серця у хворих з ГХ [7,3].

Відомо, що всі натрійуретичні пептиди синтезуються у вигляді прегормонів від спільного попередника, однак продукція кожного з них регулюється за допомогою власного гену. На відміну від уже добре вивченого біологічного маркера МНП і його ролі в ранній діагностиці та лікуванні серцево-судинних захворювань, дані з вивчення структурної організації гена МНП і можливого впливу успадкованих поліморфних генотипів гена МНП на рівень пептиду в плазмі крові на сьогодні є чисельними.

Досліджено, що ген МНП розташований на першій хромосомі та складається з трьох екзонів і двох інтронів. Визначений найбільш фізіологічно значимий поліморфізм гена МНП - заміна тиміна на цитозин у 381 положенні (Т-381С) [1,8,12], однак у мешканців України він взагалі раніше не досліджувався. Враховуючи сучасні досягнення у вивченні патогенезу ХСН на тлі ГХ, можна припустити вплив поліморфізму генів НУП, зокрема МНП на розвиток і прогресування серцевих проявів захворювання. Тому метою дослідження стало – вивчення структурно-функціональних показників міокарда у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України з гіпертонічною хворобою, що ускладнена ХСН ІА стадії при успадкуванні різних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду.

Матеріали і методи

Обстежено 112 чоловік 40 - 60 років, що проживають на території Подільського регіону України. З них у 62 чоловіків діагнос-

тували ГХ II стадії, 2-3 ступенів, СН 0-I ФК за NYHA, середній вік яких становив 49,19±0,66 років (1-ша основна група), 50 чоловіків з ГХ, ускладненою ХСН ІІА стадії (за класифікацією Стражеского-Василевського), ІІ-ІІІ ФК (за NYHA) віком 50,14±0,99 років (2-га основна група). Пацієнти обох груп дослідження були репрезентативні за віком. Діагноз ГХ і ХСН встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу, фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження відповідно до клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) і Європейського товариства кардіологів (ESC), 2013 і керівних принципів ESC з діагностики та лікування ХСН, 2016 [9,17]. Усі хворі спостерігалися з грудня 2013 року по липень 2014 року.

Критеріями виключення з дослідження стали: симптоматична артеріальна гіпертензія, порушення функцій нирок та печінки, ішемічна хвороба серця, виникнення якої передувало ГХ, ендокринні, гематологічні, пухлинні та аутоімунні порушення, хворі, які перенесли такі ускладнення ГХ, як інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу. Генотипування гена МНП проведено із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції після виділення геномної ДНК з лейкоцитів венозної крові. Це дослідження проводили спільно з НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патологій та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава, керівник проф. І.П. Кайдашев). Було проведено перевірку розподілу частот поліморфних генів у популяції відповідно до закону рівноваги Харді-Вайнберга.

Структурно-функціональні показники міокарда оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження серця на апараті «РАДМИР ULTIMARA» (м. Харків, Україна). За допомогою лінійних розмірів визначали масу міокарда ЛШ з використанням формули, рекомендованої Американським товариством з ехокардіографії та подальшим розрахунком індексу ММЛШ (іММЛШ) [13]. Згідно з формулою Penn Convention та ASE, критерієм ГЛШ для чоловіків вважали іММЛШ≥115 г/м² відповідно до клінічних рекомендацій з лікування артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року [9]. Діастолічну функцію ЛШ оцінювали відповідно до чинних рекомендацій [15]. Стан систолічної функції міокарда ЛШ оцінювали за показником фракції викиду (ФВ). Систолічна функція вважалася збереженою у випадках, коли ФВ складала більше 45%. Математичну обробку виконували на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакету STATISTICA 6.1.

Результати та їх обговорення

Розподіл частот генотипів гена МНП серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України, хворих з ГХ різної тяжкості відповідав рівновазі Харді-Вайнберга. У чоловіків з ГХ II стадії частота генотипу Т381Т гена МНП складає 35,48% (n=22), генотипу Т381С - 48,39% (n=30), генотипу

С381С - 16,13% (n=10) ($p_{cc-тг} > 0,05$; $p_{tc-cc} \leq 0,05$; $p_{тг-тг} > 0,05$). Серед хворих з ознаками ХСН ІІА стадії частотність генотипу Т381Т гена МНП становить 42% (n=21), генотипу Т381С - 46% (n=23), генотипу СС - 12% (n=6) ($p_{cc-тг} > 0,05$; $p_{tc-cc} \leq 0,05$; $p_{тг-тг} > 0,05$). Визначено, що серед досліджуваного контингенту з ГХ різної тяжкості переважає генотип Т381С та алель С гена МНП (Рис.1).

Отримані результати співзвучні з даними проведених досліджень серед мешканців інших популяцій населення планети. Встановлено, що серед хворих з ГХ, що мешкають на території США [8], Російської Федерації Новосибірського регіону [1] та Німеччини [11] частіше виявляються носії генотипу Т381С та алелі С гена МНП. Частоти поліморфних генотипів гена МНП у хворих з різних популяцій значно не відрізняються.

В ході статистичного аналізу в зв'язку з відносною малою чисельністю носіїв генотипу С381С - було об'єднано гетерозигот Т381С гена МНП та гомозигот С381С в спільну групу – носіїв алелі С. Частотність носіїв алелі С у чоловіків з ГХ II стадії становить 64,52% (n=40), у пацієнтів з ознаками ХСН ІІА стадії - 58,00% (n=29).

Аналіз структурно-функціональних показників міокарда у чоловіків хворих з ГХ II стадії, носіїв різних варіантів гена МНП показав, що у осіб з генотипом Т381Т величини розмірів та об'ємів ЛШ: КДР, КСР, іКДО, іКСО, СІ, іММЛШ та ІХОК, показників товщини міокарда задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки достовірно вищі, ніж при носійстві алелі С ($p < 0,05$).

У хворих з ознаками ХСН ІІА стадії, носіїв генотипу Т381Т реєструються достовірно більші розміри та об'єми ЛШ в кінці систоли та діастолі, вищі показники іММЛШ та товщини стінок ЛШ, ніж у носіїв алелі С гена МНП ($p < 0,05$). У чоловіків з ГХ, ускладненою ХСН ІІА стадії величина ВТС є вірогідно нижчою у гомозигот Т381Т, ніж у носіїв алелі С, що може відображати тенденцію до формування ексцентричної гіпертрофії ЛШ. При вивченні систолічної функції ЛШ у хворих з ознаками ХСН ІІА стадії виявлено, що середня величина ФВ є найменшою у носіїв генотипу Т381Т гена МНП ($p < 0,05$). Очікувано показники розмірів та об'ємів ЛШ, товщини міокарда задньої стінки ЛШ, системної гемодинаміки незалежно від носійства варіанта гена МНП достовірно вищі у чоловіків хворих з ГХ, що ускладнена ХСН ІІА стадії, ніж у пацієнтів з ГХ II стадії ($p < 0,05$) (Табл. 1).

Надалі було проведено аналіз розподілу частот генотипів гена МНП у чоловіків з ГХ, що ускладнена ХСН ІІА стадії із різним станом систолічної функції ЛШ. З цією метою

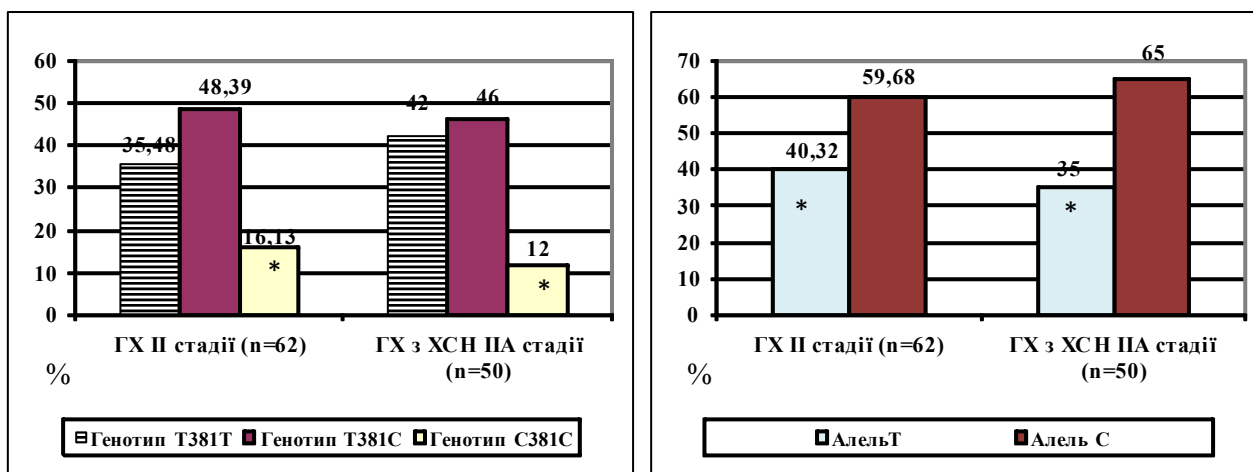


Рис. 1. Розподіл частот генотипів та алелей гена МНП серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України, представників контрольної групи та хворих з ГХ різної тяжкості, (%)

Примітка: різниця показників достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні з: * - генотипом Т381С/алелю С в межах групи

Таблиця 1. Структурно-функціональні показники міокарда та системної гемодинаміки у чоловіків хворих з ГХ II стадії та пацієнтів з ГХ, що ускладнена ХСН ІА стадії, носіїв різних генотипів гена МНП, (M±m)

Показники	1.Пацієнти з ГХ II ст., гомозиготи Т381Т (n=22)	2.Пацієнти з ГХ II ст., носії алелі С (n=40)	3.Пацієнти з ГХ, що ускладнена ХСН ІА ст., гомозиготи Т381Т (n=21)	4.Пацієнти з ГХ, що ускладнена ХСН ІА ст., носії алелі С (n=29)	Р
КДР, см	5,19±0,08	4,61±0,06	5,73±0,03	5,58±0,03	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ *, p ₄₋₂ *, p ₄₋₃ *
КСР, см	3,51±0,09	3,19±0,05	4,69±0,03	4,16±0,08	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ *, p ₄₋₂ *, p ₄₋₃ *
ТЗСЛШ, см	1,32±0,02	1,18±0,02	1,37±0,01	1,30±0,01	p ₂₋₁ *, p ₃₋₁ *, p ₄₋₂ #, p ₄₋₃ *
ТМШП, см	1,36±0,03	1,22±0,02	1,39±0,02	1,31±0,01	p ₂₋₁ *, p ₄₋₂ #, p ₄₋₃ *
ВТС, ум.од.	0,54±0,03	0,51±0,01	0,43±0,002	0,47±0,006	p ₃₋₁ *, p ₄₋₂ *, p ₄₋₃ *
iММЛШ, г/м ²	176,24±3,43	142,13±4,65	204,61±6,69	183,53±3,19	p ₂₋₁ #, p ₃₋₁ *, p ₄₋₂ #, p ₄₋₃ *
iКДО, мл/м ²	61,07±1,67	53,20±0,92	82,57±2,49	71,63±1,40	p ₂₋₁ *, p ₃₋₁ #, p ₄₋₂ #, p ₄₋₃ *
iКСО, мл/м ²	26,28±1,26	21,14±0,80	49,78±2,95	37,46±0,87	p ₂₋₁ *, p ₃₋₁ #, p ₄₋₂ #, p ₄₋₃ *
ФВ, %	56,34±1,38	59,92±1,40	42,08±0,53	48,62±0,68	p ₃₋₁ #, p ₄₋₂ #, p ₄₋₃ *
ІХОК, мл/м ²	3364,21±162,77	2528,75±121,14	2795,45±122,04	2068,62±73,88	p ₂₋₁ *, p ₃₋₁ *, p ₄₋₂ *, p ₄₋₃ *
СІ, л/м ²	3,26±0,51	2,43±0,14	3,31±0,08	2,51±0,19	p ₂₋₁ *, p ₄₋₃ *
УІ, мл/м ²	35,48±1,12	33,19±0,68	36,14±1,49	33,87±2,40	-
ЛП, см	3,72±1,08	3,41±0,74	4,59±0,03	4,23±0,04	p ₃₋₁ *, p ₄₋₂ *, p ₄₋₃ *
Е/А, ум.од.	0,89±0,07	0,84±0,06	1,48±0,13	0,96±0,12	p ₃₋₁ *, p ₄₋₃ *
DT, мс	254,07±4,27	249,02±3,43	169,98±9,29	228,18±13,40	p ₃₋₁ *, p ₄₋₃ *
IVRT, мс	96,35±2,09	91,46±2,14	94,26±2,76	80,47±3,33	-
САТ, мм рт. ст.	159,80±1,11	141,60±2,05	177,64±4,29	166,52±1,64	p ₂₋₁ *, p ₃₋₁ *, p ₄₋₂ *, p ₄₋₃ *
ДАТ, мм рт. ст.	91,25±1,39	84,60±1,06	109,22±4,09	101,13±1,99	p ₂₋₁ *, p ₃₋₁ *, p ₄₋₂ *, p ₄₋₃ *
ЧСС, за 1 хв.	78,16±0,12	74,37±1,43	88,89±2,03	76,38±1,50	p ₃₋₁ *, p ₄₋₃ *

Примітка: * - різниця показників достовірна при (p<0,05); # - різниця показників достовірна при (p<0,01)

хворих з ознаками ХСН розподілено на 2 групи - до першої групи увійшло 20 пацієнтів зі збереженою (ФВ>45%) систолічною функцією ЛШ, до другої – 30 чоловіків із зниженою (ФВ<45%) систолічною функцією ЛШ. Серед пацієнтів із відсутністю систолічної дисфункції ЛШ достовірно (p<0,05) переважають хворі – носії алелі С – 85,00%. В той же час в групі хворих із наявністю систолічної дисфункції ЛШ домінують гомозиготи Т381Т гена МНП – у 60% хворих (p<0,05) (Рис.2).

Оскільки в ході попереднього дослідження встановлені відмінності у розподілі генотипів гена МНП у хворих з ознаками ХСН із різним станом систолічної функції ЛШ, було вирішено продовжити вивчення показників структури та функції міокарда у цих групах.

Встановлено, що у хворих з ГХ, що ускладнена ХСН

ІА стадії із ФВ>45% відзначаються достовірно найвищі показники КДР, КСР, ТЗСЛШ, ТМШП, індексів кінцевого систолічного і діастолічного об'ємів ЛШ, iММЛШ та ІХОК у носіїв генотипу Т381Т гена МНП. При вивченні показників центральної гемодинаміки встановлено, що у гомозигот Т381Т показники САТ і ДАТ є достовірно вищими, ніж у носіїв алелі С гена МНП (p<0,05), проте не виявлено достовірних відмінностей у показниках ЧСС в даній групі хворих (p>0,05). У пацієнтів з ГХ, що ускладнена ХСН ІА стадії із збереженою систолічною функцією ЛШ рівні АТ були вищими у гомозигот Т381Т гена МНП і відповідають II ступеню артеріальної гіпертензії, а у носіїв алелі С – I ступеню АГ.

Серед пацієнтів хворих з ГХ, що ускладнена ХСН ІА стадії із ФВ<45%, реєструються достовірно найвищі показники розмірів ЛШ, iКДО, iКСО, iММЛШ у гомозигот Т381Т гена МНП. У хворих з ГХ, що ускладнена ХСН ІА стадії із зниженою систолічною функцією ЛШ рівні АТ були вищими у гомозигот Т381Т гена МНП і відповідають III ступеню артеріальної гіпертензії, а у носіїв алелі С – II ступеню АГ. Одним із можливих пояснень приведених вище даних є наявність меншої концентрації мозкового пептиду саме у гомозигот Т381Т гена МНП [17], адже саме МНП є найбільш універсальною контррегулюючою речовиною до активності ренін-ангіотензін-альдостеронової системи. З останньою, як відомо, більшість дослідників пояснюють хоча б частково зміни в міокарді при хронічному підвищенні АТ (Табл. 2).

Отримані результати гемодинамічних змін у хворих з ГХ та ХСН співзвучні з даними проведених досліджень іншими авторами. Так, у роботі Е.Н. Березікової (2013) з вивчення поліморфізму гена МНП у хворих з ХСН на тлі ІХС встановлено, що носійство алелі Т і генотипу Т381Т гена МНП, асоціюється з високим ризиком розвитку, важкістю і неблагоприятним перебігом ХСН у пацієнтів з ІХС [1]. У дослідженні I.Gogsy та співавторів (2015) проведеному серед польської популяції здорових новонароджених різної статі встановлено, що у хлопчиків носійство генотипу Т381Т та алелі Т гена МНП асоціюється з більшою масою міокарда ЛШ та вищими показниками ДАТ при народженні, ніж гетерозиготи Т381С і гомозиготи С381С та носії алелі С гена МНП [10]. К.Л. Ellis та співавтори (2011) показали, що у пацієнтів різної статі з ІХС, носіїв генотипу Т381Т та алелі

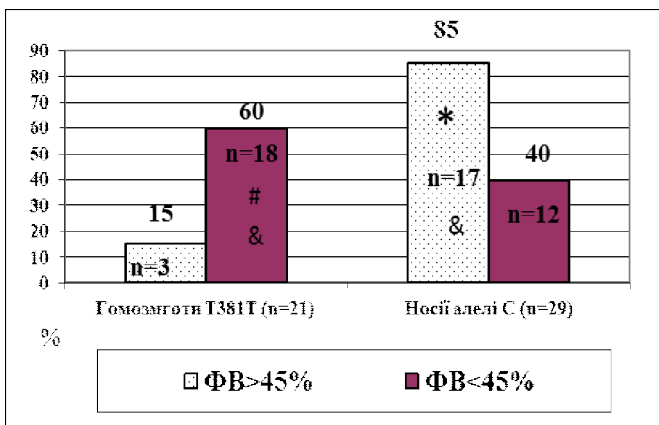


Рис. 2. Розподіл частот генотипів гена МНП серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України, хворих з ГХ, що ускладнена ХСН ІА стадії із різним станом систолічної функції лівого шлуночка, (%)

Примітки: * - різниця показників достовірна (p<0,05) при порівнянні в межах групи із збереженою систолічною функцією ЛШ; # - різниця показників достовірна (p<0,05) при порівнянні в межах групи із зниженою систолічною функцією; & - різниця показників достовірна (p<0,05) при порівнянні між генотипами гена МНП

Таблиця 2. Структурно-функціональні показники міокарда та системної гемодинаміки у чоловіків, хворих з ознаками ХСН ІА стадії із різним станом систолічної функції ЛШ, носіїв різних генотипів гена МНП, (M±m)

Показники	1.Пацієнти гомозиготи Т381Т, ФВ>45% (n=7)	2.Пацієнти гомозиготи Т381Т, ФВ<45% (n=14)	3.Пацієнти носії алелі С, ФВ>45% (n=13)	4.Пацієнти носії алелі С, ФВ<45% (n=16)	p<0,05
КДР,см	5,59±0,03	6,02±0,05	5,43±0,03	5,88±0,04	P ₂₋₁ ;P ₃₋₁ ; P ₄₋₂ ;P ₄₋₃
КСР,см	4,51±0,07	4,87±0,06	4,11±0,05	4,29±0,08	P ₂₋₁ ;P ₃₋₁ ; P ₄₋₂ ;P ₄₋₃
ТЗСЛШ,см	1,36±0,02	1,43±0,04	1,28±0,03	1,35±0,02	P ₂₋₁ ;P ₃₋₁ ; P ₄₋₂ ;P ₄₋₃
ТМШП,см	1,35±0,03	1,44±0,02	1,27±0,01	1,36±0,01	P ₂₋₁ ;P ₃₋₁ ; P ₄₋₂ ;P ₄₋₃
ВТС,ум.од.	0,46±0,002	0,42±0,002	0,52±0,004	0,47±0,003	P ₂₋₁ ;P ₃₋₁ ; P ₄₋₂ ;P ₄₋₃
iММЛШ, г/м ²	193,42±5,45	215,61±4,68	171,53±3,19	195,19±4,23	P ₂₋₁ ;P ₃₋₁ ; P ₄₋₂ ;P ₄₋₃
iКДО, мл/м ²	76,57±2,49	89,57±3,23	65,63±1,62	77,63±3,16	P ₂₋₁ ;P ₃₋₁ ; P ₄₋₂ ;P ₄₋₃
iКСО, мл/м ²	40,34±2,17	51,78±3,35	31,46±1,92	42,46±2,68	P ₂₋₁ ;P ₃₋₁ ; P ₄₋₂ ;P ₄₋₃
ФВ,%	46,12±1,62	35,61±0,44	49,62±1,36	44,62±0,67	P ₂₋₁ ;P ₄₋₂ ; P ₄₋₃
ІХОК, мл/м ²	2849,02±81,13	2451,83±136,95	2106,62±73,88	2023,62±73,88	P ₃₋₁
УІ,мл/м ²	33,85±8,21	37,26±1,54	31,26±2,30	34,62±2,71	-
ЛП,см	4,51±0,03	4,63±0,03	4,18±0,04	4,27±0,04	P ₄₋₃
Е/А,ум.од.	1,46±0,22	1,50±0,17	0,94±0,12	0,98±0,09	-
DT,мс	164,71±7,87	173,65±8,32	223,24±10,15	232,83±9,56	-
IVRT,мс	92,25±1,62	97,31±2,76	78,14±2,51	83,47±1,98	-
САТ, мм рт. ст.	166,64±2,67	187,64±3,24	153,41±1,64	176,52±2,13	P ₂₋₁ ;P ₃₋₁ ; P ₄₋₂ ;P ₄₋₃
ДАТ, мм рт. ст.	107,67±3,32	116,14±3,06	97,08±1,65	104,52±1,52	P ₂₋₁ ;P ₃₋₁ ; P ₄₋₂
ЧСС, за 1 хв.	84,89±2,03	95,89±2,03	73,95±1,50	82,38±1,50	P ₄₋₃

Т гена МНП, реєструються достовірно вищі показники іКДО, іКСО, ніж у носіїв алелі С гена МНП [14].

Висновки

1. Серед чоловіків хворих з ГХ різної тяжкості, мешканців Подільського регіону 40-60 років домінує генотип Т381С та алель С гена МНП (p<0,05).

2. Встановлено, що у хворих з ознаками ХСН ІА стадії, носіїв генотипу Т381Т реєструються достовірно більші розміри та об'єми ЛШ в кінці систоли та діастоли, вищі показники iММЛШ та товщини стінок ЛШ, ніж у носіїв алелі С гена МНП (p<0,05).

3. У чоловіків хворих з ГХ, що ускладнена ХСН ІА стадії із ФВ<45%, реєструються вірогідно найвищі показники розмірів ЛШ, іКДО, іКСО, iММЛШ у гомозигот Т381Т гена МНП.

4. Носійство генотипу Т381Т хворими з ГХ, що ускладнена ХСН ІА стадії асоціюється із вищими рівнями САТ і ДАТ, незалежно від стану систолічної функції ЛШ.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку – вивчення рівнів плазмової концентрації мозкового НУП у чоловіків з ГХ та ХСН при різних структурно-функціональних показниках міокарда, носіїв різних генотипів гена МНП.

Література

- Березикова Е.Н. Полиморфизм гена мозгового натрийуретического пептида у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.Н. Березикова, С.Д. Маянская, Л.А. Гараева [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2013. - №4. - С.433-438.
- Березин А.Е. Биологические маркеры при хронической сердечной недостаточности: ожидания, реальность, перспективы / А.Е. Березин // Серцева недостатність. - 2013. - № 1. - С. 5-15.
- Бланар О.Лі. Спадковість та структурно-функціональні зміни серця у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену серцевою недостатністю / Бланар О.Л., Жебель В.М // Сімейна медицина. - 2009. - №2. - С. 79-85.
- Воронков Л.Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. - 2012. - № 1 (1). - С. 8-13.
- Воронков Л.Г. Шлях пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю: якомога довший, якомога комфортніший / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. - 2014. - № 1. - С. 7-10.
- Мітченко О.І. Реалізація міжнародних рекомендацій щодо

профілактики серцево-судинних захворювань у жінок: фокус на омега-3-поліненасичені жирні кислоти / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, Г.Я. Ілюшина // Укр. мед. часопис: науково-практичний загально медичний журнал. - 2013. - №2. - С. 107-115.

7. Старжинська О.Л. Генотип рецептора до ангіотензину II 1-го типу як фактор впливу на структуру та функцію міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу різної важкості / О.Л. Старжинська, В.М. Жебель, Ю.О. Гефтер [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. - 2009. - №1(3). - С. 24-29.

8. Costello-Boerrigter L.C. The Effect of the Brain-Type Natriuretic Peptide Single-Nucleotide Polymorphism rs198389 on Test Characteristics of Common Assays / L.C. Costello-Boerrigter, G. Boerrigter, S. Ameenuddin [et al.] // Mayo Clin Proc. - 2011. - Vol. 86(3). - P. 210-218.

9. Chairperson G.M. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G.M. Chairperson, R.F. Chairperson, K. Narkiewicz [et al.] // Journal of Hypertension - 2013. - Vol. 31 (7) - P. 1281-1357.

10. Gorcy I. Association of genetic variation in the natriuretic peptide system and left ventricular mass and blood pressure in newborns / I. Gorcy, G. Dawid, K. Skonieczna-Łydecka [et al.] // Kardiologia Pol. - 2015. - Vol. 73(5). - P. 366-372.

11. Lajer M. Polymorphisms in the B-type natriuretic peptide (BNP) gene are associated with NT-proBNP levels but not with diabetic nephropathy or mortality in type 1 diabetic patients / M. Lajer, L. Tamow, A. Jorsal [et al.] // Nephrol Dial Transplant. - 2007. - Vol. 22 (11). - P. 3235-3239.

12. Lanfear D.E. Genetic variation in the natriuretic peptide system and heart failure / D.E. Lanfear // Heart Fail Rev. - 2010. - Vol. 15(3). - P. 219-228.

13. Lang R.M. Recommendations for chamber quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. - 2006. - Vol. 7. - P. 79-108.

14. Lumsden N.G. C-type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target / N.G. Lumsden, R.S. Khambata, A.J. Hobbs // Curr Pharm Des. - 2010. - Vol. 16(37). - P. 4080-4088.

15. Nagueh S.F. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. - 2009. - Vol. 10. - P. 165-193.

16. Nicholls M.G. Disease monitoring of patients with chronic heart failure / M.G. Nicholls, A.M. Richards // Heart. - 2007. - Vol. 93(4). - P. 519-523.

17. Pashkova I. The BNP gene polymorphism as a regulator of brain natriuretic peptide plasma level in men with uncomplicated essential hypertension and left ventricular hypertrophy / I. Pashkova, V. Zhebel, H. Palahniuk [et al.] // Biological Markers and Guided Therapy. - 2015. - Vol. 2(1). - P. 13 - 23.

18. Ponikowski P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. - Vol. 128. – P. 1-85.

Пащкова Ю.П.

Варианты SNPs - полиморфизма гена мозгового натрийуретического пептида и соответствующие структурно-функциональные показатели миокарда у мужчин, жителей Подольского региона Украины, с гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, кафедра внутренней медицины медицинского факультета №2 (ул. Пирогова, 56, г. Винница, Украина, 21018) e-mail автора pashkova_87@bk.ru

Резюме. Введение. Ремоделирование сердца в процессе развития ГБ определяется как гемодинамическими, так и нейрогуморальными факторами. Если влияние гемодинамических факторов достаточно изучены, то значение стимулирующих и сдерживающих гуморальных агентов в развитии ремоделирования сердца окончательно не выяснено. Именно поэтому изучение особенностей структурно-функционального состояния миокарда у больных с ГБ и ХСН, носителей различных генотипов гена МНП, является перспективным с точки зрения возможной роли полиморфизма гена НУП, в частности МНП в развитии и прогрессировании сердечных проявлений заболевания.

Цель. Изучить структурно-функциональные показатели миокарда у мужчин 40-60 лет, жителей Подольского региона Украины с гипертонической болезнью, осложненной ХСН IIА стадии при наследовании различных вариантов гена мозгового натрийуретического пептида.

Материалы и методы. Генотипирование гена МНП проводилось с помощью полимеразной цепной реакции. Структурно-функциональные показатели миокарда оценивали с помощью ультразвукового исследования сердца на аппарате «РАДМИР ULTIMARA» (г. Харьков, Украина).

Результаты. Частота встречаемости генотипов гена МНП среди мужчин с ГБ II стадии - 35,48% лиц являются носителями генотипа Т381Т, 64,52% обследованных являются носителями аллели С ($p < 0,001$), среди больных с ГБ, осложненной ХСН IIА стадии - 42,00% пациентов являются носителями генотипа Т381Т, 58,00% - аллели С ($p \leq 0,05$). У больных с признаками ХСН IIА стадии, носителей генотипа Т381Т регистрируются достоверно большие размеры и объемы ЛЖ в конце систолы и диастолы, высокие показатели ИММЛЖ и толщины стенок ЛЖ, чем у носителей аллели С гена МНП ($p < 0,05$). Ожидаемо показатели размеров и объемов ЛЖ, толщины миокарда задней стенки ЛЖ, системной гемодинамики, независимо от носительства варианта гена МНП, достоверно выше у мужчин с ГБ, осложненной ХСН IIА стадии, чем у пациентов с ГБ II стадии ($p < 0,05$).

Выводы. Среди мужчин с ГБ различной тяжести, жителей Подольского региона 40-60 лет доминирует генотип Т381С и аллель С гена МНП. Установлено, что у больных с признаками ХСН IIА стадии, носителей генотипа Т381Т регистрируются достоверно большие размеры и объемы ЛЖ в конце систолы и диастолы, высокие показатели ИММЛЖ и толщины стенок ЛЖ, чем у носителей аллели С гена МНП ($p < 0,05$). Доказано, что у пациентов с ГБ, осложненной ХСН IIА стадии с ФВ < 45%, регистрируются достоверно наивысшие показатели размеров ЛЖ, КДИ, КСИ, ИММЛЖ у гомозигот Т381Т гена МНП. Носительство генотипа Т381Т больными с ГБ, осложненной ХСН IIА стадии, ассоциируется с высокими уровнями САД и ДАД, независимо от состояния систолической функции ЛЖ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, полиморфизм гена мозгового натрийуретического пептида, гипертрофия левого желудочка.

Yu.P. Pashkova

Variants of SNPs – the Brain Natriuretic Peptide Gene Polymorphism and Appropriate Structural and Functional Parameters of the Myocardial State in Men with Essential Hypertension and Chronic Heart Failure Living in Podillia Region

Department of Internal Medicine No 2

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

E-mail: pashkova_87@bk.ru

Abstract. In the development of essential hypertension cardiac remodeling is determined by both hemodynamic and neurohumoral factors. The influence of hemodynamic factors is sufficiently studied, while the role of stimulating and inhibiting humoral agents in the development of cardiac remodeling is completely unknown. Therefore, the study of structural and functional indicators of the myocardial state in patients with essential hypertension and heart failure being carriers of different BNP genotypes is promising in terms of the possible role of the BNP gene polymorphisms in the development and progression of cardiac disease manifestations.

The objective of the research was to examine structural and functional indicators of the myocardial state in men with essential hypertension and co-existent chronic heart failure Class IIА being carriers of different variants of the brain natriuretic peptide gene at the age of 40-60 years living in Podillia region.

Materials and methods. Genotyping of the brain natriuretic peptide gene was performed using the polymerase chain reaction. Structural and functional indicators of the myocardial state were assessed by cardiac ultrasound with ultrasound device ULTIMA RA (Radmir, Ukraine).

Results. The results revealed that among men with stage II essential hypertension the frequency of the Т381Т genotype of the brain natriuretic peptide gene was 35.48% and 64.52% of patients were carriers of C allele ($\delta < 0.001$); among patients with essential hypertension and co-existent chronic heart failure Class IIА the frequency of the Т381Т genotype was 42.00% and 58.00% of patients were carriers of C allele ($\delta \leq 0.05$). In patients with chronic heart failure Class IIА being carriers of the Т381Т genotype the size and volume of the left ventricle at the end of systole and diastole were significantly larger, the indicators of the left ventricular myocardium mass index and left ventricular wall thickness were higher than in carriers of C allele ($\delta < 0.05$). The indicators of the size and volume of the left ventricle, posterior left ventricular wall thickness and systemic hemodynamics regardless of the brain natriuretic peptide genotype were significantly higher in men with essential hypertension and co-existent chronic heart failure Class IIА compared to patients with stage II essential hypertension ($p < 0.05$).

Conclusion. In patients with symptoms of chronic heart failure Class IIА being carriers of the Т381Т genotype the size and volume of the left ventricle at the end of systole and diastole were significantly larger, the indicators of the left ventricular myocardium mass index and left ventricular wall thickness were higher than in carriers of C allele of the brain natriuretic peptide gene ($\delta < 0.05$). In patients with essential hypertension and co-existent chronic heart failure Class IIА EF < 45% being carriers of the Т381Т genotype, the highest indicators of the size of the left ventricle, end-systolic volume index, end-diastolic volume index, left ventricular myocardium mass index were observed. The inheritance of the Т381Т genotype by patients with symptoms of chronic heart failure Class IIА was found to be associated with higher levels of systolic blood pressure and diastolic blood pressure irrespective of the state of left ventricular systolic function.

Keywords: essential hypertension; chronic heart failure; gene polymorphism of the brain natriuretic peptide; left ventricular hypertrophy

Надійшла 17.06.2016 року.