

ISSN 2181-5887



O'ZBEKISTON TERAPIYA AXBOROTNOMASI



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
УЗБЕКИСТАНА

№ 3, 2023

O'ZBEKISTON TERAPIYA AXBOROTNOMASI

Ilmiy-amaliy jurnal

2023. № 3

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ ОПТИМАЛЬНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

АЛЯВИ А.Л., ТУЛЯГАНОВА Д.К., ХОЛОВ С.С., УМАРОВ З.А.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации»

ХУЛОСА

ОПТИМАЛ МЕДИКАМЕНТОЗ ТЕРАПИЯ ФОНИДА НАТРИЙУРЕТИК ПЕПТИД ГЕНЕТИК ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ РИВОЖЛАНИШИГА ТАЪСИРИ

Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Холов С.С., Умаров З.А.

Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази

Мақсад: оптимал медикаментоз терапия (ОМТ) фонида ривожланиб бораётган сурункали юрак етишмовчилигида натрийуретик пептид (НУП) тизими генетик полиморфизмини ўрганиш.

Материал ва усуллар: беморлар икки гуруҳга ажратилди: мажор (катта) аллеллар бўйича гомозигота (57 нафар бемор) ва Минор (кичик) аллеллар бўйича гетерозигота ва гомозигота беморлар (48 нафар бемор). ОМТ қабул қилаётган барча беморлар НУП гени минор аллели мавжудлигига кўра ажратилди. ОМТ таркибига (индивидуал танланган дозаларда) бета-адреноблокаторлар, ангиотензин ўзгартирувчи фермент ингибиторлари / ангиотензин рецептори блокаторлари, альдостерон антагонистлари, антиагрегант, ацетил-КоА-редуктаза ингибитори кирди. Даволаш давомийлиги 12 ойни ташкил этди.

Натижалар: чап қоринча қон отиш фракциясида нисбий фарқлар қайд этилди: НУПнинг мажор аллели бўйича гомозигот гуруҳда кўрсаткичнинг $4.96 \pm 1.41\%$ ($p < 0.01$ бошланғич маълумотлар билан)га ортиши аниқланди, минор аллели мавжуд гуруҳда эса кўрсаткичнинг ишончли динамикаси аниқланмади. Мажор гомозигот гуруҳда қон отиш фракциясининг ортиши зарба индексининг (ЗИ) ишончли ортиши билан боғлиқлиги маълум бўлди ($8.04 \pm 2.48\%$, $p < 0.05$ бошланғич маълумотлар билан), бундан фарқли равишда НУП минор аллели мавжуд гуруҳда $4.78 \pm 2.78\%$ кўрсаткич бошланғич маълумотлар билан фарқлар ҳамда гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишончли эмаслиги қайд этилди.

Хулоса: ОМТ фонидаги ЮИК мавжуд беморлар ЭхоКГ кўрсаткичлари йиллик динамикаси таҳлилига кўра мажор гомозигот гуруҳда минор аллели мавжуд гуруҳга нисбатан чап қоринча систолик функцияси кўрсаткичларида яққол ижобий ўзгаришлар аниқланди.

SUMMARY

INFLUENCE OF GENETIC POLYMORPHISM OF NATRIURETIC PEPTIDE IN THE PROGRESSION OF CHRONIC HEART FAILURE AGAINST THE BACKGROUND OF OPTIMAL MEDICAL THERAPY

Alyavi A.L., Tulyaganova D.K., Kholov S.S., Umarov Z.A.

GA «Republican specialized scientific and practical medical center for therapy and medical rehabilitation»

Purpose: To study the genetic polymorphism of the natriuretic peptide (NP) system in the progression of chronic heart failure against the background of optimal medical therapy (OMT).

Materials and methods: Patients were divided into two groups: homozygotes for the major allele (57 patients) and heterozygotes as well as homozygotes for the minor allele (48 patients). All patients who received OMT were distributed depending on the presence of a minor allele of the NP gene. OMT included (in individually adjusted dosage) beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, aldosterone antagonists, an antiplatelet agent, an acetyl-CoA reductase inhibitor. The duration of therapy was about 12 months.

Results: A difference in the relative dynamics of LVEF was found: in the group of homozygotes for the major allele of NP, an increase in the index by $4.96 \pm 1.41\%$ ($p < 0.01$ with initial data) was noted, while in the group with the presence of a minor allele, no significant dynamic was noted. The increase in EF was associated with a significant increase in SI in the group of major homozygotes (by $8.04 \pm 2.48\%$, $p < 0.05$ with the initial data, versus $4.78 \pm 2.78\%$ in the group with the minor allele of NP, $p > 0.05$, statistical significance of intergroup difference in relative dynamics is not reliable)

Conclusions: analysis of the annual dynamics of EchoCG parameters in patients with coronary artery disease against the background of OMT, depending on the presence of a minor allele, revealed a slightly more pronounced positive change in the parameters of LV systolic function in the group of major homozygotes.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ ОПТИМАЛЬНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Холов С.С., Умаров З.А.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации»

Цель: Изучить генетический полиморфизм системы натрийуретического пептида (НУП) на прогрессирование хронической сердечной недостаточности на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ).

Материалы и методы: Были выделены две группы: гомозиготы по мажорной аллели (57 больных) и гетерозиготы и гомозиготы по минорной аллели (48 больных). Все больные, получавшие ОМТ, были распределены в зависимости от наличия минорной аллели гена НУП. ОМТ включала (в индивидуально подобранной дозировке) бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты альдостерона, антиагрегант, ингибитор ацетил-КоА-редуктазы. Длительность терапии составляла около 12 месяцев.

Результаты: Обнаружено различие относительной динамики ФВ ЛЖ: в группе гомозигот по мажорной аллели НУП отмечалось увеличение показателя на $4,96 \pm 1,41\%$ ($p < 0,01$ с исходными данными), в то время как в группе с наличием минорной аллели достоверной динамики показателя не отмечалось. Увеличение ФВ ассоциировалось с достоверным увеличением УИ в группе мажорных гомозигот (на $8,04 \pm 2,48\%$, $p < 0,05$ с исходными данными, против $4,78 \pm 2,78\%$ в группе с минорной аллелью НУП, достоверность различия с исходными данными – нд, достоверность межгруппового различия относительной динамики – нд) **Выводы:** анализ годовой динамики ЭхоКГ параметров у больных ИБС на фоне ОМТ в зависимости от наличия минорной аллели выявило несколько более выраженное положительное изменение показателей систолической функции ЛЖ в группе мажорных гомозигот.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, левый желудочек, фракция выброса, натрийуретические пептиды, генетический полиморфизм.

Сегодня 64,3 млн людей во всем мире страдают ХСН (1). В развитых странах диагностированная ХСН регистрируется у 1–2% всей популяции [2, 3, 4, 5, 6]. Однако некоторые исследователи полагают, что это – меньшая часть больных. Как минимум столько же больных имеют ХСН с сохранной ФВ ЛЖ [7, 8]. ХСН может быть следствием любого из кардиоваскулярных заболеваний. Сочетанная патология увеличивает риск развития и скорость прогрессирования ХСН [9]. К ХСН предрасполагают традиционные факторы сердечно-сосудистого риска (табакокурение, гиподинамия, ожирение, сахарный диабет и другие метаболические нарушения, артериальная гипертензия), распространенность которых, за исключением табакокурения, увеличивается год от года [10].

ХСН – это гетерогенный синдром. Эпидемиологические подходы к определению, классификации

и тактике ведения больных изменяются в ногу с прогрессом медицинской науки. Основным маркером, определяющим фенотип ХСН, сегодня признан показатель фракция выброса левого желудочка сердца (ФВ ЛЖ), отражающая глобальную систолическую функцию миокарда [11] и дающую направление в выборе терапии [12]. Согласно ФВ ЛЖ, выделяются 3 группы больных ХСН: с низкой (ФВ ЛЖ < 40%), умеренно сниженной (ФВ ЛЖ 40–49%) и сохранной ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ 50% и выше) [13], однако эта классификация критикуется за чрезмерное упрощение патогенетически сложного клинического синдрома [12].

Для диагностики сердечной недостаточности предлагалось множество методов и клинических критериев [14], каждый из которых имеет свои положительные и отрицательные стороны. Распространенность СН изучается в в ходе серийных исследований в общей популяции с использованием

достоверных методик, остающихся неизменными в течение длительного времени и использующих объективные критерии (например, концентрация натрийуретического пептида и ЭхоКГ). В связи с отсутствием «золотого стандарта» диагностики ХСН, наблюдается большая вариабельность в методике сбора эпидемиологических данных [3] и каждое исследование базируется на критериях, одобренных экспертами [4, 5, 6]. Основными наиболее популярными диагностическими маркерами являются: Критерии Европейского кардиологического общества (2016 г.): признаки и симптомы – недостаточно валидированы, однако позволяют объединить субъективные критерии и результаты объективных методов обследования; натрийуретические пептиды (НУП) – широкодоступные и достоверные лабораторные тесты, однако многие больные с доказанной ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ имеют нормальные уровни концентрации НУП; ЭхоКГ – позволяет с высокой точностью оценить систолическую и диастолическую функцию миокарда, однако методика является операторозависимой и характеризуется большой вариабельностью между операторами, аппаратами и при повторных измерениях;

Система натрийуретических пептидов (НУП) – одна из нескольких нейрогуморальных систем, регулирующих структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и играющих важную роль в патогенезе ХСН. Кардиальными эффектами НУП являются диуретический, натрийуретический и вазодилататорный с соответствующим гипотензивным и кардиопротективным действием. НУП также являются антагонистами провоспалительных цитокинов, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, трансформирующих факторов роста бета [15].

Предполагаются различные механизмы сниженной эффективности НУП в условиях ХСН. Одним из механизмов является снижение биодоступности биологически активных НУП в связи со сниженной продукцией или увеличенной деградацией [16]. Также снижение устойчивости органов-мишеней к патогенетическим механизмам прогрессирования ХСН может быть связана с уменьшением экспрессии рецепторов или ингибции сигнальных путей. Активация других нейрогуморальных систем, например, РААС, эндотелина-1, САС в условиях ХСН может также оказывать антагонистический эффект системе НУП, снижая ее протективную эффективность [17]. Идентифицированы различные варианты множества мононуклеотидных участков (SNP) генов NPPA и NPPB. Один из наиболее изученных SNP – rs198389. Его минорная аллель ассоциируется с высокой концентрацией NTproBNP и его активной формы – В-типа НУП [18]. Наличие минорной аллели этого

SNP приводит к менее выраженной дисфункции миокарда желудочков у больных после хирургической реваскуляризации [19], меньшей частотой регоспитализации и меньшим риском развития сахарного диабета [20]. Минорная аллель rs198389 А-типа НУП ассоциируется с более низким давлением [21].

Изучался генетический полиморфизм гена С-типа НУП. Вариант 3-го нетранслируемого региона ассоциируется с предрасположенностью к артериальной гипертензии [22]. Минорные аллели rs11079028 и rs4796751 ассоциируются с повышенной концентрацией В-типа НУП и С-типа НУП [42]. Минорная аллель rs700923 ассоциируется с высоким риском диастолической дисфункции миокарда в общей популяции и с риском дисфункции ЛЖ у больных после хирургической реваскуляризации [19].

Материалы и методы. Обследовано 105 больных стабильными формами ИБС, осложненной развитием хронической сердечной недостаточности, находившихся на стационарном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом центре терапии и медицинской реабилитации. Были выделены две группы: гомозиготы по мажорной аллели (57 больных) и гетерозиготы и гомозиготы по минорной аллели (48 больных).

В исследование были включены пациенты обоих полов: мужчин и женщин, в возрасте от 40 до 82 лет (средний возраст $60,73 \pm 9,86$ лет).

Диагноз ИБС был установлен на основании клинической картины заболевания, анамнеза и данных клинико-инструментальных методов исследования. Длительность заболевания составила $8,7 \pm 3,56$ года. Критериями включения в исследование явилось наличие у пациентов ХСН II–III стадий и I–IV ФК, перенесенный ИМ не ранее чем за 6 месяцев.

Критерии исключения: Наличие инфаркта миокарда в течение последних 6 месяцев. Противопоказания к проведению КАГ и эндоваскулярной реваскуляризации. Наличие сопутствующей патологии сердца – врожденных и приобретенных пороков сердца. Наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии.

Всем больным и представителям КГ при включении в исследование проводились ЭхоКГ для оценки структурно-функционального состояния миокарда, измерение концентрации НУП в периферической венозной крови и определение генотипа выбранных SNP генов НУП с выделением минорных аллелей гомо/гетерозиготности генотипа ОМТ включала (в индивидуально подобранной дозировке бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента/блокаторы рецепторов анотензина, антагонисты альдостерона,

антиагрегант, ингибитор ацетил-КоА-редуктазы. Продолжительность наблюдения составила 12 месяцев.

Результаты исследования. Все больные, получавшие ОМТ, были распределены в зависимости от наличия минорной аллели гена НУП. Были выделены две группы: гомозиготы по мажорной аллели (57 больных) и гетерозиготы и гомозиготы по минорной аллели (48 больных, табл. 1). Сравнительный анализ выявил достоверно сопоставимое уменьшение ЧСС в обеих группах. Обнаружено различие относительной динамики ФВ ЛЖ: в группе гомозигот по мажорной аллели НУП отмечалось увеличение показателя на $4,96 \pm 1,41\%$ ($p < 0,01$ с исходными данными), в то время как в группе с наличием минорной аллели достоверной динамики показателя не отмечалось. Увеличение ФВ ассоциировалось с достоверным увеличением УИ в группе мажорных гомозигот (на $8,04 \pm 2,48\%$, $p < 0,05$ с исходными данными, против $4,78 \pm 2,78\%$ в группе с минорной аллелью НУП, достоверность различия с ис-

ходными данными – нд, достоверность межгруппового различия относительной динамики – нд). Описанные изменения способствовали достоверному ($p < 0,001$ с исходными данными в обеих группах) снижению МИ (на $15,45 \pm 3,64\%$ в группе мажорных гомозигот и на $24,33 \pm 3,96$ в группе с наличием минорной аллели, $P < 0,05$ достоверность различия относительной динамики между группами). Остальные различия носили клинически незначимый характер. Таким образом, анализ годовой динамики ЭхоКГ параметров у больных ИБС на фоне ОМТ в зависимости от наличия минорной аллели выявило несколько более выраженное положительное изменение показателей систолической функции ЛЖ в группе мажорных гомозигот. Однако эта закономерность может быть связана с исходно менее благоприятными характеристиками миокарда в этой группе больных. Различие в абсолютных данных, то есть менее благоприятный гемодинамический профиль у больных с мажорным гомозиготным генотипом НУП, сохранялся и к концу периода наблюдения.

Таблица 1

Годовая динамика ЭхоКГ показателей у больных ИБС на фоне ОМТ в зависимости от наличия минорной аллели гена НУП (в числителе – Маж гомозиготы ($n=57$), в знаменателе – гетерозиготы и минорные гомозиготы ($n=48$))

Показатель	Исходно	1 год	Относительная динамика (%)
Возраст, лет	$59,73 \pm 1,17$ $59,50 \pm 1,42$		
количество пораженных бассейнов	$2,30 \pm 0,17$ $2,00 \pm 0,14$		
САД, мм.рт.ст	$118,24 \pm 3,37$ $125,42 \pm 3,54$	$124,41 \pm 1,22$ $123,33 \pm 1,28$	$9,53 \pm 2,99$ $1,70 \pm 2,73$
ДАД, мм.рт.ст	$79,02 \pm 2,93$ $80,42 \pm 3,29$	$78,92 \pm 1,02$ $79,06 \pm 1,35$	$6,26 \pm 3,36$ $6,68 \pm 5,00$
ЧСС, уд в мин	$94,55 \pm 3,06$ $100,02 \pm 3,65$	$69,73 \pm 1,20^{***}$ $66,83 \pm 1,52^{***}$	$-21,46 \pm 3,12$ $-27,62 \pm 3,55$
иКДО, мл/м ²	$79,98 \pm 1,94$ $80,94 \pm 2,21$	$80,82 \pm 1,29$ $81,98 \pm 1,48$	$3,10 \pm 2,12$ $3,85 \pm 2,77$
иЛП, мл/м ²	$50,49 \pm 2,32$ $51,96 \pm 2,61$	$49,49 \pm 1,68$ $51,65 \pm 2,00$	$2,00 \pm 2,47$ $2,41 \pm 2,10$
иПП, см ² /м ²	$11,22 \pm 0,47$ $11,96 \pm 0,44$	$11,43 \pm 0,46$ $11,94 \pm 0,43$	$2,55 \pm 1,59$ $0,16 \pm 0,80$
иПЖ, см ² /м ²	$18,59 \pm 0,57$ $19,60 \pm 0,67$	$18,98 \pm 0,60$ $19,81 \pm 0,66$	$4,46 \pm 3,32$ $2,18 \pm 2,22$
МЖП, мм	$10,65 \pm 0,21$ $10,65 \pm 0,21$	$10,65 \pm 0,20$ $10,63 \pm 0,19$	$0,26 \pm 0,89$ $0,08 \pm 0,83$
ЗСЛЖ, мм	$9,80 \pm 0,19$ $10,42 \pm 0,23^{\wedge}$	$9,84 \pm 0,19$ $10,42 \pm 0,22^{\wedge}$	$0,52 \pm 0,72$ $0,14 \pm 0,54$
иММЛЖ, г/м ²	$136,22 \pm 5,52$ $139,73 \pm 6,06$	$140,84 \pm 5,12$ $139,69 \pm 5,27$	$5,36 \pm 2,47$ $1,22 \pm 1,44$

Показатель	Исходно	1 год	Относительная динамика (%)
инд сфер, отн.ед	<u>0,68±0,01</u> 0,63±0,01 ^{^^}	<u>0,68±0,01</u> 0,62±0,01 ^{^^}	<u>-1,01±0,86</u> -1,18±0,64
ФВ ЛЖ, %	<u>49,73±0,68</u> 52,98±0,48 ^{^^}	<u>51,94±0,68^{**}</u> 53,48±0,55 ^{^^}	<u>4,96±1,41</u> 1,00±0,70 [^]
ИНРС, балл	<u>1,53±0,05</u> 1,31±0,03 ^{^^}	<u>1,52±0,05</u> 1,32±0,03 ^{^^}	<u>-0,41±0,49</u> 0,76±0,44 [^]
ФУП ПЖ, %	<u>34,96±0,96</u> 34,48±1,36	<u>35,27±0,83</u> 34,96±1,19	<u>2,29±1,79</u> 4,46±3,26
УИ, мл/м ²	<u>39,73±1,11</u> 42,86±1,21 [^]	<u>41,97±0,87[*]</u> 43,89±0,96 [^]	<u>8,04±2,48</u> 4,78±2,78
МИ, мл/м ²	<u>3755,79±166,86</u> 4272,67±207,23 [^]	<u>2920,21±73,01^{***}</u> 2925,57±89,00 ^{***}	<u>-15,45±3,64</u> -24,33±3,96 [^]
ДД ЛЖ, тип	<u>1,90±0,13</u> 1,15±0,08 ^{^^}	<u>1,82±0,12</u> 1,18±0,08 ^{^^}	<u>-0,85±2,77</u> 2,56±2,31
ДД ПЖ, тип	<u>0,74±0,11</u> 0,77±0,16	<u>0,79±0,11</u> 0,74±0,15	<u>-2,50±1,48</u> -4,44±2,48
Теi ЛЖ, отн.ед	<u>0,53±0,01</u> 0,49±0,01 ^{^^}	<u>0,52±0,01[*]</u> 0,49±0,01 ^{^^}	<u>-2,49±0,94</u> 0,98±1,03 [^]
Теi ПЖ, отн.ед	<u>0,49±0,01</u> 0,54±0,02	<u>0,48±0,01</u> 0,52±0,02 [*]	<u>-0,10±1,62</u> -2,58±0,92
ср Р ЛА, мм.рт.ст	<u>23,49±0,51</u> 22,63±0,64	<u>23,20±0,46[*]</u> 22,94±0,62	<u>-1,00±0,43</u> 1,76±1,13 ^{^^}
ФНО-альфа, пг/мл	<u>10,94±0,42</u> 10,81±0,29		
ИЛ-6, пг/мл	<u>18,61±0,52</u> 16,85±0,53 ^{^^}		
ИЛ-1В, пг/мл	<u>17,80±0,65</u> 16,35±0,69 [^]		
НУП, пг/мл	<u>525,75±24,10</u> 417,12±17,98 ^{^^}		

Примечание: * – достоверность различия показателей с исходными данными, ^ – достоверность различия с гомозиготами по мажорной аллели НУП. Один знак – p<0,05, два знака – p<0,01, три знака – p<0,001.

Также, нами было изучено естественная динамика показателей ремоделирования миокарда и центральной гемодинамики у больных ИБС на фоне оптимизации медикаментозной терапии. С этой целью в группе ОМТ больным была рекомендована базисная терапия, направленная на торможение механизмов прогрессирования атеросклероза и ХСН. На фоне применяемой терапии отмечалось достоверное уменьшение ЧСС на 23,00±2,50% (p<0,001 с исходными данными, табл. 2). Снижение ЧСС может быть связано, как с отрицательным хронотропным эффектом бе-

таадреноблокаторов, так и с улучшением структурно-функциональных показателей миокарда, что проявилось некоторым уменьшением индекса сферичности (p<0,05) и увеличением ФВ ЛЖ (на 4,35±1,66%, p<0,001). Увеличение ФВ ЛЖ ассоциировалось с увеличением УИ (на 7,11±2,16%, p<0,05), однако уменьшение ЧСС привело к уменьшению МИ (на 17,93±2,86%, p<0,001), несмотря на увеличение УИ. Остальные показатели ремоделирования миокарда достоверно не изменились.

Годовая динамика ЭхоКГ показателей у больных ИБС на фоне ОМТ

Показатель	Исходно (n=105)	1 год	Относительная динамика (%)
Возраст, лет	59,72±0,89		
количество пораженных бассейнов	2,16±0,11		
САД, мм.рт.ст	122,76±2,59	124,19±0,91	5,53±2,17
ДАД, мм.рт.ст	80,48±2,22	78,95±0,81	5,64±2,93
ЧСС, уд в мин	96,07±2,43	68,26±0,94***	-23,00±2,50
иКДО, мл/м ²	81,35±1,50	81,90±1,00	2,95±1,67
иЛП, мл/м ²	51,80±1,73	50,90±1,27	1,83±1,62
иПП, см ² /м ²	11,63±0,32	11,70±0,31	1,19±0,90
иПЖ, см ² /м ²	19,13±0,43	19,39±0,43	3,00±1,98
МЖП, мм	10,61±0,14	10,62±0,14	0,35±0,62
ЗСЛЖ, мм	10,09±0,15	10,10±0,14	0,32±0,44
иММЛЖ, г/м ²	140,12±4,05	142,30±3,64	3,16±1,44
инд сфер, отн.ед	0,67±0,01	0,66±0,01*	-1,03±0,52
ФВ ЛЖ, %	50,16±0,67	51,73±0,61***	4,35±1,66
ИНРС, балл	1,48±0,04	1,47±0,03	-0,22±0,42
ФУП ПЖ, %	34,74±0,78	35,11±0,68	3,15±1,74
УИ, мл/м ²	40,53±0,86	42,29±0,70*	7,11±2,16
МИ, мл/м ²	3897,47±136,66	2880,61±59,87***	-17,93±2,86
ДД ЛЖ, тип	1,63±0,09	1,56±0,08	-0,79±1,94
ДД ПЖ, тип	0,79±0,09	0,80±0,09	-2,85±2,51
Tei ЛЖ, отн.ед	0,52±0,01	0,52±0,01	-0,72±0,68
Tei ПЖ, отн.ед	0,51±0,01	0,50±0,01	-1,26±0,92
ср Р ЛА, мм.рт.ст	23,43±0,43	23,25±0,39	-0,24±0,69
ФНО-альфа, пг/мл	11,14±0,28		
ИЛ-6, пг/мл	17,97±0,39		
ИЛ-1В, пг/мл	17,40±0,48		
НУП, пг/мл	506,91±21,71		

Примечание: * – достоверность различия показателей с исходными данными. Один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$, три знака – $p < 0,001$.

Выводы. Таким образом, анализ годовой динамики ЭхоКГ параметров у больных ИБС на фоне ОМТ в зависимости от наличия минорной аллели выявило несколько более выраженное положительное изменение показателей систолической функции ЛЖ в группе мажорных гомозигот. Однако эта закономерность может быть связана с исходно менее благоприятными характеристиками миокарда в этой группе больных. Различие в абсолютных

данных, то есть менее благоприятный гемодинамический профиль у больных с мажорным гомозиготным генотипом НУП, сохранялся и к концу периода наблюдения. Оптимальная медикаментозная терапия у больных ИБС способствовала стабилизации состояния, препятствовала прогрессированию патологического ремоделирования и ассоциировалась с некоторыми положительными сдвигами функционального состояния миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators . Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018. Vol. 392. P. 1789–1858.
2. Zarrinkoub R., Wettermark B., Wändell P., Mejhert M., Szulkin R., Ljunggren G., Kahan T. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. Eur J Heart Fail 2013. Vol. 15:995–1002.
3. Smeets M., Vaes B., Mamouris P., Van Den Akker M., Van Pottelbergh G., Goderis G., Janssens S.,

- Aertgeerts B., Henrard S. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database. *BMJ Open* 2019. 9:e022972.
4. Meyer S., Brouwers F.P., Voors A.A., Hillege H.L., de Boer R.A., Gansevoort R.T., van der Harst P., Rienstra M., van Gelder I.C., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H., van der Meer P. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2015. Vol. 104. P. 342–350.
 5. Tsao C.W., Lyass A., Enserro D., Larson M.G., Ho J.E., Kizer J.R., Gottdiener J.S., Psaty B.M., Vasan R.S. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2018. Vol. 6. P. 678–685.
 6. Van Riet E.E., Hoes A.W., Wagenaar K.P., Limburg A., Landman M.A., Rutten F.H. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016. Vol. 18. P. 242–252.
 7. Gerber Y., Weston S.A., Redfield M.M., Chamberlain A.M., Manemann S.M., Jiang R., Killian J.M., Roger V.L. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015. Vol. 175. P. 996–1004.
 8. Bursi F., Weston S.A., Redfield M.M., Jacobsen S.J., Pakhomov S., Nkomo V.T., Meverden R.A., Roger V.L. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006. Vol. 296. P. 2209–2216
 9. Baldi I., Azzolina D., Berchialla P., Gregori D., Scotti L., Corrao G. Comorbidity-adjusted relative survival in newly hospitalized heart failure patients: a population-based study. *Int J Cardiol* 2017;243:385–388.
 10. Dunlay S.M., Weston S.A., Jacobsen S.J., Roger V.L. Risk factors for heart failure: a population-based case-control study. *Am J Med* 2009. Vol. 12. P. 1023–1028.
 11. Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013. Vol. 62. P. 263–271.
 12. Triposkiadis F., Butler J., Abboud F.M., Armstrong P.W., Adamopoulos S., Atherton J.J., Baks J., Bauersachs J., Burkhoff D., Bonow R.O., Chopra V.K., De Boer R.A., De Windt L., Hamdani N., Hasenfuss G., Heymans S., Hulot J.S., Konstam M., Lee R.T., Linke WA, Lunde I.G., Lyon A.R., Maack C. Mann D.L., Mebazaa A., Mentz R.J., Nihoyannopoulos P., Papp Z, Parissis J, Pedrazzini T., Rosano G., Rouleau J., Seferovic P.M., Shah AM, Starling R.C., Tocchetti C.G., Trochu J.N., Thum T., Zannad F., Brutsaert D.L., Segers V.F., De Keulenaer G.W. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur Heart J* 2019. Vol. 40. P. 2155–2163.
 13. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., Gonzalez-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B, Riley J.P, Rosano G.M., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016. Vol. 18. P. 891–975.
 14. Pfeffer M.A., Shah A.M., Borlaug B.A. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. *Circ Res* 2019. Vol. 124. P. 1598–1617.
 15. Vellaichamy E., Kaur K., Pandey K.N. Enhanced activation of pro-inflammatory cytokines in mice lacking natriuretic peptide receptor-A. *Peptides.* 2007. Vol. 28. P. 893–899.
 16. Volpe M., Carnovali M., Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clinical science (London, England : 1979)* 2016. Vol. 130. P. 57–77.
 17. Eiskjaer H., Bagger J.P., Danielsen H., et al. Attenuated renal excretory response to atrial natriuretic peptide in congestive heart failure in man. *International journal of cardiology.* 1991. Vol. 33. P. 61–74.
 18. Musani S.K., Fox E.R., Kraja A., et al. Genome-wide association analysis of plasma B-type natriuretic peptide in blacks: the Jackson Heart Study. *Circulation Cardiovascular genetics.* 2015. Vol. 8. P. 122–30.
 19. Johansson A., Eriksson N., Lindholm D., et al. Genome-wide association and Mendelian randomization study of NT-proBNP in patients with acute coronary syndrome. *Human molecular genetics.* 2016. Vol. 25. P. 1447–56.
 20. Choquet H., Cavalcanti-Proenca C., Lecoq C., et al. The T-381C SNP in BNP gene may be modestly associated with type 2 diabetes: an updated meta-analysis in 49 279 subjects. *Human molecular genetics.* 2009. Vol. 18. P. 2495–501.
 21. Pfister R., Sharp S., Luben R., et al. Mendelian randomization study of B-type natriuretic peptide and type 2 diabetes: evidence of causal association from population studies. *PLoS medicine.* 2011. Vol. 8:e1001112.
 22. Newton-Cheh C., Larson M.G., Vasan R.S., et al. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. *Nat Genet.* 2009. Vol. 41. P. 348–53.