КЛИНИЧЕСКОЕ И ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

МАШАРИПОВА Д.Р., ЗАКИРОВА Г.А.

КЛИНИЧЕСКОЕ И ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Монография

Ташкент – 2026

Составители:
Машарипова Д.Р. — PhD, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации.
Закирова Г.А. — DSc, Ташкентский государственный медицинский университет.

Рецензенты:

Атахаджаева Г.А. — доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, нефрологии и гемодиализа Ташкентского государственного медицинского университета.
Туляганова Д.К. — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующая отделением кардиологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации.

Монография обсуждена и одобрена на заседании Проблемной комиссии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации (2026 г., протокол № ___) и утверждена на заседании Учёного совета (2026 г., протокол № ___).

Заместитель директора по научной работе,
доктор медицинских наук Ж.А. Исмаилова

Учёный секретарь, PhD Д.Р. Машарипова

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений 6

Введение 7

Глава I. Значение нейрогуморальных факторов при дисфункции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....

1.1. Значение нейрогуморальных факторов в патогенезе хронической сердечной недостаточности 13

1.2. Роль генетических факторов в развитии хронической сердечной недостаточности и дисфункции почек 26

Глава II. Результаты собственных исследований.....

2.1. Цель и задачи исследования 39

2.2. Материалы и методы исследования 39

Глава III. Результаты исследования.....

3.1. Изучение взаимосвязи функционального состояния почек, течения заболевания и процессов ремоделирования с уровнем мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 52

3.2. Особенности полиморфизма гена натрийуретического пептида NPPB (rs198389) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 60

3.3. Прогностическое значение полиморфизма гена натрийуретического пептида NPPB (rs198389) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 75

Глава IV. Полиморфизм гена NPPB и перспективы персонализированной медицины.....

4.1. Ген NPPB и его молекулярно-биологические особенности 91

4.2. Значение персонализированной медицины при хронической сердечной недостаточности 92

4.3. Роль генетических маркеров в прогнозировании 93
4.4. Кардиоренальные взаимоотношения и ген NPPB 93
4.5. Перспективы дальнейших исследований 94
Глава V. Современное клиническое значение биомаркеров BNP и NT-proBNP .....
5.1. Биологические особенности BNP и NT-proBNP..... 95
5.2. Значение BNP в диагностике хронической сердечной недостаточност..... 95
5.3.BNP и процессы ремоделирования миокарда..... 96
5.4.BNP и функция почек..... 96
5.5.BNP как прогностический маркер 97
5.6. BNP и персонализированная кардиология. 97
Выводы 98
.....**Заключение** 99
Список литературы 114

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Сокращение	Расшифровка
АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
АПФ	Ангиотензинпревращающий фермент
Ал	Альдостерон
АРА	Антагонисты рецепторов ангиотензина II
ДП	Дисфункция почек
ГБ	Гипертоническая болезнь
НТГ	Нарушение толерантности к глюкозе
ГХС	Гиперхолестеринемия
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ДЛП	Дислипидемия
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ИР	Инсулинорезистентность
АК	Антагонисты кальция
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ИМ	Инфаркт миокарда
МНП	Мозговой натрийуретический пептид
МС	Метаболический синдром
МФР	Модифицируемые факторы риска
НУП	Натрийуретический пептид
ФВ	Фракция выброса
РААС	Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РАС	Ренин-ангиотензиновая система
САД	Систолическое артериальное давление
САС	Симпато-адреналовая система
ХБП	Хроническая болезнь почек
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ИМТ	Индекс массы тела
ФР	Фактор риска
ХС	Холестерин
ФК	Функциональный класс
ЛЖ	Левый желудочек
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ЧСС	Частота сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из ведущих причин смертности и инвалидности во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 31 % всех случаев смерти обусловлены заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Согласно результатам многоцентровых исследований, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний значительно выше среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Риск внезапной сердечной смерти у больных ХСН в пять раз превышает аналогичный показатель у лиц без сердечной недостаточности. Ранняя диагностика заболевания и выявление особенностей его клинического течения остаются актуальной проблемой. В связи с этим особое значение приобретает использование высокочувствительных методов, позволяющих наряду с традиционными клинико-функциональными исследованиями выявлять иммунологические и молекулярно-генетические изменения.

В патогенезе хронической сердечной недостаточности ключевую роль играет активация нейрогуморальных систем. Избыточная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем приводит к развитию вазоконстрикции, задержке натрия и воды в организме, а также ремоделированию миокарда. Одним из важнейших компенсаторных механизмов, противодействующих этим патологическим процессам, является система натрийуретических пептидов.

Семейство натрийуретических пептидов включает три основных пептида: предсердный натрийуретический пептид (ANP), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и натрийуретический пептид типа С (CNP).

Данные пептиды обеспечивают эндокринную функцию сердца и секретируются кардиомиоцитами при повышении давления в полостях сердца. BNP преимущественно синтезируется в миокарде левого желудочка и выделяется в кровоток в ответ на механическое растяжение стенки сердца.

BNP оказывает вазодилатирующее, натрийуретическое и диуретическое действие. Он снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уменьшает влияние симпатической нервной системы и ограничивает развитие миокардиального фиброза. В связи с этим натрийуретические пептиды рассматриваются как один из важнейших компенсаторных механизмов в патогенезе ХСН.

В последние годы BNP и его прогормональный фрагмент NT-proBNP широко используются в клинической практике для диагностики и прогнозирования сердечной недостаточности. Многочисленные исследования показали, что уровень NT-proBNP напрямую связан с тяжестью заболевания, функциональным классом и прогнозом ХСН.

Клиническое значение полиморфизма гена NPPB заключается в том, что именно этот ген кодирует мозговой натрийуретический пептид. Ген локализован на первой хромосоме человека и обеспечивает синтез BNP. Полиморфные варианты данного гена способны влиять на уровень синтеза пептида.

Одним из наиболее изученных полиморфизмов гена NPPB является rs198389. Данный однонуклеотидный полиморфизм (SNP) расположен в промоторной области гена и способен изменять уровень его экспрессии. Исследования показывают, что у носителей аллеля C концентрация BNP может быть выше по сравнению с другими генотипами.

Повышенный уровень BNP рассматривается как компенсаторный ответ организма на гемодинамический стресс, возникающий вследствие перегрузки сердца. Вместе с тем ряд исследований свидетельствует о возможной связи полиморфизма NPPB rs198389 с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и особенностями течения сердечной недостаточности.

Согласно результатам многоцентровых клинических исследований, данные генетические варианты могут быть связаны с концентрацией натрийуретических пептидов, ремоделированием левого желудочка и риском сердечно-сосудистых

осложнений. Поэтому изучение полиморфизма гена NPPB имеет важное значение для индивидуальной оценки прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

В современной кардиологии натрийуретические пептиды, в частности мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его N-концевой фрагмент NT-proBNP, считаются одними из наиболее значимых биомаркеров сердечной недостаточности.

Натрийуретические пептиды секретируются кардиомиоцитами в ответ на увеличение механического напряжения стенки сердца. Повышение давления и объёма в сердечных камерах приводит к активации синтеза BNP, что является важным патофизиологическим механизмом развития сердечной недостаточности.

BNP и NT-proBNP отражают степень гемодинамического стресса миокарда, а их концентрация в крови прямо коррелирует с тяжестью сердечной недостаточности. Результаты многочисленных клинических исследований подтверждают их высокую чувствительность и специфичность в диагностике данного заболевания.

Важным преимуществом NT-proBNP является его высокая биологическая стабильность. Если период полувыведения BNP составляет около 20 минут, то для NT-proBNP он достигает 60–120 минут. Благодаря этому NT-proBNP широко применяется в лабораторной диагностике.

Определение концентрации BNP и NT-proBNP имеет важное диагностическое значение при сердечной недостаточности. Согласно большинству клинических рекомендаций, уровень BNP выше 100 пг/мл значительно повышает вероятность наличия сердечной недостаточности, тогда как концентрация NT-proBNP выше 300 пг/мл существенно снижает вероятность исключения данного диагноза.

Натрийуретические пептиды важны не только для диагностики, но и для оценки прогноза заболевания. Многочисленные исследования показали, что

повышенные уровни BNP и NT-proBNP ассоциированы с высоким риском осложнений и смертности у пациентов с сердечной недостаточностью.

При хронической сердечной недостаточности повышение концентрации BNP связано с ремоделированием левого желудочка, дилатацией камер сердца и нарушением функции миокарда. В связи с этим натрийуретические пептиды наряду с эхокардиографическими показателями играют важную роль в комплексной оценке функционального состояния сердца. томир касалликлари (ЮҚТК)

В последние годы мониторинг уровня натрийуретических пептидов также широко используется для оценки эффективности лечения пациентов с сердечной недостаточностью. Снижение концентрации BNP или NT-proBNP на фоне проводимой терапии свидетельствует об улучшении гемодинамического состояния пациента.

Кроме того, полиморфизмы генов натрийуретических пептидов могут влиять на синтез и секрецию BNP. В частности, имеются данные о том, что полиморфизм rs198389 гена NPPB может обусловливать индивидуальные различия концентрации BNP. Изучение данных генетических вариантов имеет важное значение для оценки клинического течения и прогноза хронической сердечной недостаточности.

Таким образом, натрийуретические пептиды являются важными биомаркерами диагностики хронической сердечной недостаточности, оценки её тяжести и определения прогноза заболевания. Их использование в клинической практике способствует раннему выявлению пациентов с сердечной недостаточностью и повышению эффективности лечения.

В современной кардиологии важное место в оценке клинического течения и прогноза заболевания занимают молекулярно-генетические маркеры. Генетические полиморфизмы могут определять предрасположенность человека к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. К числу генов, участвующих в

развитии хронической сердечной недостаточности, относятся гены ренин-ангиотензиновой системы, симпато-адреналовой системы, ген эндотелиальной NO-синтазы и гены натрийуретических пептидов.

Выявление полиморфизмов этих генов позволяет оценить индивидуальный риск развития заболевания, проводить раннюю диагностику и выбирать оптимальную стратегию лечения. Результаты генетических исследований служат важной основой для дальнейшего развития персонализированной медицины.

Определение генетических маркеров при хронической сердечной недостаточности имеет большое значение для раннего прогнозирования развития заболевания, оценки риска осложнений и выбора наиболее эффективной лечебной тактики.

Во всём мире особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на совершенствование диагностики и лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Проводятся исследования по оценке клинико-функциональных особенностей сердца у больных ХСН, определению молекулярно-генетических и функциональных маркеров различных клинических форм заболевания, а также разработке методов раннего выявления и прогнозирования риска развития заболевания с использованием генетических технологий. Наряду с этим важное значение приобретает совершенствование методов объективной оценки клинико-генетических процессов и разработка подходов к прогнозированию течения заболевания.

Цель исследования

Определение клинико-генетических предикторов для ранней диагностики хронической сердечной недостаточности и совершенствование методов прогнозирования её развития и течения.

Задачи исследования

проанализировать взаимосвязь течения заболевания и процессов ремоделирования сердца с уровнем мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью;

оценить особенности полиморфизма гена мозгового натрийуретического пептида NPPB (rs198389) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью;

определить предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с учётом уровня мозгового натрийуретического пептида и полиморфизма гена NPPB (rs198389);

усовершенствовать методы прогнозирования развития и течения хронической сердечной недостаточности.

ГЛАВА 1. ЗНАЧЕНИЕ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ПРИ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

1.1. Значение нейрогуморальных факторов в патогенезе хронической сердечной недостаточности

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться ведущей причиной смертности во всем мире. Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирает около 17,3 млн человек, что составляет 31,5 % всех случаев смерти на планете. Среди четырёх основных групп неинфекционных заболеваний (НИЗ), включающих сердечно-сосудистые, онкологические, бронхолёгочные заболевания и сахарный диабет, доля смертности от ССЗ достигает 45 %.

Развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) является результатом сложного комплекса биохимических механизмов, связанных с нарушением баланса между вазоконстрикторными и вазодилататорными факторами. Первопричиной этих молекулярных изменений являются ишемия миокарда, длительная артериальная гипертензия либо непосредственное повреждающее воздействие воспалительных процессов.

Активация нейрогуморальных систем является одним из ключевых механизмов развития хронической сердечной недостаточности. В ответ на снижение насосной функции сердца в организме запускаются компенсаторные механизмы, среди которых особое значение имеют ренин-ангиотензин-альдостероновая система, симпато-адреналовая система, вазопрессин и система натрийуретических пептидов.

Снижение фракции выброса сердца приводит к уменьшению кровоснабжения тканей, что через активацию барорецепторов вызывает стимуляцию симпатической нервной системы. В результате повышается концентрация норадреналина и адреналина, что способствует увеличению частоты

сердечных сокращений и сократительной способности миокарда. На начальных этапах данные механизмы обеспечивают поддержание гемодинамической стабильности, однако их длительная активация способствует ремоделированию миокарда и дальнейшему ухудшению функции сердца.

Постоянная активация симпато-адреналовой системы приводит к уменьшению количества β-адренорецепторов в миокарде, нарушению кальциевого обмена в кардиомиоцитах и развитию оксидативного стресса. Это способствует апоптозу кардиомиоцитов и развитию миокардиального фиброза.

Важнейшее место в патогенезе ХСН занимает ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Снижение сердечного выброса сопровождается уменьшением перфузионного давления в почках, что стимулирует секрецию ренина клетками юкстагломерулярного аппарата. Под действием ренина ангиотензиноген превращается в ангиотензин I, который затем под влиянием ангиотензинпревращающего фермента трансформируется в ангиотензин II.

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, увеличивающим периферическое сосудистое сопротивление. Кроме того, он стимулирует секрецию альдостерона, что приводит к задержке натрия и воды в организме. В результате возрастает объём циркулирующей крови и увеличивается нагрузка на сердце. Эти изменения способствуют развитию ремоделирования сердца и гипертрофии миокарда.

Альдостерон усиливает процессы фиброзирования миокарда и сосудистой стенки. Он способствует развитию эндотелиальной дисфункции, усилению оксидативного стресса и активации воспалительных реакций. Данные процессы, в свою очередь, приводят к прогрессированию структурных изменений сердечно-сосудистой системы.

Существенную роль в патогенезе ХСН играет вазопрессин. Этот антидиуретический гормон способствует задержке воды в организме, что приводит к гиперволемии и увеличению объёма циркулирующей крови.

Длительная гиперволемия вызывает дилатацию камер сердца и усугубляет гемодинамические нарушения.

В результате чрезмерной активации нейрогуморальных систем развиваются процессы ремоделирования сердца и сосудов. Гипертрофия миокарда, интерстициальный фиброз и апоптоз кардиомиоцитов ещё больше снижают насосную функцию сердца, способствуя прогрессированию хронической сердечной недостаточности.

Одним из компенсаторных механизмов, противодействующих чрезмерной активации нейрогуморальных систем при хронической сердечной недостаточности, является система натрийуретических пептидов. Эти пептиды стимулируют вазодилатацию, натрийурез и диурез, а также снижают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Кроме того, натрийуретические пептиды оказывают антиремоделирующее действие на миокард и способствуют уменьшению процессов миокардиального фиброза.

Таким образом, активация нейрогуморальных систем занимает центральное место в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Длительная гиперактивация этих систем приводит к ремоделированию миокарда, гемодинамическим нарушениям и ухудшению перфузии органов и тканей. Поэтому современные стратегии лечения ХСН направлены преимущественно на блокаду нейрогуморальных механизмов, что играет важную роль в замедлении прогрессирования заболевания.

Нейрогуморальный дисбаланс способствует ускорению процессов ремоделирования миокарда, нарушению сократительной функции левого желудочка и развитию сердечной недостаточности. Результаты последних многоцентровых рандомизированных исследований показали, что активация нейрогуморальных систем начинается уже на ранних стадиях формирования дисфункции левого желудочка при ХСН [103; 113; 130].

По мере прогрессирования хронической сердечной недостаточности

активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпато-адреналовой системы (САС) возрастает многократно, что приводит к стойкой вазоконстрикции и развитию гемодинамических нарушений, проявляющихся одышкой, периферическими отёками, тахикардией, гипотензией и гиперволемией [123].

Одной из наиболее актуальных задач ведения пациентов с ХСН является разработка высокочувствительных и высокоспецифичных лабораторных биомаркеров, позволяющих применять молекулярный подход к диагностике, лечению и определению долгосрочного прогноза заболевания [24,116]. В настоящее время сердечно-сосудистый риск оказывает существенное влияние на клинические исходы и прогноз в различных популяциях пациентов, поэтому оценка индивидуального риска рассматривается как один из ключевых компонентов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний [89,127]. Биологические маркеры позволяют оптимизировать процессы обследования пациентов, выбора лечебной тактики и оценки её эффективности [87,101].

Одним из наиболее ранних механизмов развития ХСН является гиперактивация симпато-адреналовой системы. Длительное негативное воздействие САС вызывает усиление констрикции вен и артериол, что приводит к увеличению преднагрузки и постнагрузки, а также к снижению тканевой перфузии [32].

Одновременно норадреналин стимулирует активность циркулирующей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, способствует задержке натрия, увеличению общего периферического сосудистого сопротивления и повышению нагрузки на миокард, что в конечном итоге приводит к снижению сердечного выброса [36].

Указанные процессы сопровождаются развитием гипертрофии и фиброза миокарда, структурной перестройкой сердечной мышцы и повышением автоматизма кардиомиоцитов. Активация β1-адренорецепторов приводит к

стимуляции аденилатциклазного механизма и увеличению уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). В дальнейшем наблюдается постепенное накопление кальция в кардиомиоцитах, развитие их контрактуры, нарушение электрической стабильности и некроз клеток миокарда [136].

Кроме того, положительное инотропное и хронотропное действие норадреналина, развитие гипертрофии миокарда и повышение давления наполнения сердца становятся причиной дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Это стимулирует активацию факторов роста и синтез цитокинов, способствует развитию гипоксического стресса и гибернации миокарда, что в конечном итоге приводит к гибели клеток, преимущественно путём апоптоза [18].

J. Cohn и соавторы доказали, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при значительном повышении уровня катехоламинов в плазме крови (особенно более 600 пг/мл) достоверно ухудшается жизненный прогноз, а риск летального исхода возрастает в 2,3 раза. Избыточная концентрация норадреналина вызывает существенную перестройку рецепторного аппарата миокарда. В частности, значительно уменьшается количество β1-адренорецепторов. Этот процесс получил название «down-regulation» и развивается вследствие длительного взаимодействия рецепторов с молекулами норадреналина. В результате возникает парадоксальная ситуация: несмотря на высокий уровень норадреналина, сократительная способность миокарда снижается [135].

Маркерами активации симпато-адреналовой системы являются повышенные уровни эпинефрина, которые прямо пропорциональны тяжести клинических проявлений ХСН и рассматриваются как предикторы неблагоприятного прогноза заболевания [113].

Таким образом, гиперактивация симпато-адреналовой системы способствует дальнейшей гипертрофии и ремоделированию миокарда, развитию систолической

и диастолической дисфункции левого желудочка и прогрессированию хронической сердечной недостаточности [125].

Ухудшение кровоснабжения органов и тканей, в частности почек, приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы посредством стимуляции синтеза ренина.

Unger T. и Dzau V. установили особенности функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при различных клинических состояниях [10]. В норме около 75 % ангиотензина II образуется тканевым, АПФ-независимым путём с участием химаз, катепсинов и тонина. Доля образования ангиотензина II посредством ангиотензинпревращающего фермента составляет лишь 10–15 % [60]. В организме человека существуют циркулирующая и локальная (тканевая) РААС.

Циркулирующая РААС (10–15 %) функционирует как система «быстрого ответа», обеспечивая кратковременную регуляцию и контроль сердечно-сосудистой системы. Тканевая РААС обеспечивает долгосрочную регуляцию. На ранних стадиях развития хронической сердечной недостаточности адаптационно-компенсаторные реакции преимущественно реализуются через циркулирующую РААС, тогда как при длительном течении ХСН происходит достоверная активация тканевой РААС, включая миокард и почки [105].

Все перечисленные механизмы приводят к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления, ухудшению перфузии органов и тканей, задержке натрия и воды в организме, увеличению объёма циркулирующей крови, повышению преднагрузки и возрастанию потребности миокарда в кислороде [56].

Во многих исследованиях доказано, что ангиотензин II стимулирует пролиферацию фибробластов и апоптоз кардиомиоцитов. В многоцентровом рандомизированном исследовании CONSENSUS было показано, что у пациентов, умерших в ходе наблюдения, уровни ангиотензина II были достоверно выше по

сравнению с выжившими больными (114 против 58 пг/мл), аналогичная ситуация наблюдалась и для альдостерона (1590 против 810 пмоль/мл) [230; 234; 243].

На основании приведённых данных следует подчеркнуть, что в последние десятилетия концепция блокады нейрогуморальных систем заняла ведущую позицию в решении вопросов патогенетической терапии хронической сердечной недостаточности.

Если основным звеном РААС является ангиотензин II, то не менее важным компонентом данной системы является альдостерон и его неблагоприятные эффекты, которые во многом сходны с действием ангиотензина II [30]. Секреция альдостерона регулируется ангиотензином II, уровнями натрия и калия, адренокортикотропным гормоном (АКТГ), вазопрессином, натрийуретическими пептидами и эндотелином.

Альдостерон синтезируется не только в коре надпочечников, но и в миокарде, а также в эндотелии сосудов [33]. Альдостерон, синтезируемый корой надпочечников, поступает в кровоток и воздействует преимущественно на рецепторы, расположенные в дистальных отделах почечных канальцев [158]. Это стимулирует ионный обмен натрия на калий и магний, способствует задержке натрия и избыточному накоплению жидкости в организме.

Альдостерон, синтезируемый непосредственно в миокарде, стимулирует развитие фиброза, а в периферических сосудах способствует прогрессированию атеросклероза и нарушению целостности эндотелия. Взаимодействие альдостерона с рецепторами фибробластов и эндотелиоцитов приводит к усилению синтеза коллагена, развитию фиброза, эндотелиальной пролиферации, ремоделированию сосудов и миокарда, а также стимулирует апоптоз кардиомиоцитов [122].

Получены убедительные данные о роли альдостерона в структурной перестройке сердца и сосудов, что имеет особое значение в процессах ремоделирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической

сердечной недостаточностью [65; 107].

Таким образом, неблагоприятное влияние повышенных концентраций альдостерона на прогноз больных ХСН связано с прогрессированием ремоделирования миокарда, нарастанием недостаточности кровообращения, развитием электролитных нарушений, аритмий и повышением риска внезапной сердечной смерти.

В настоящее время большое значение в патогенезе ХСН придаётся натрийуретическим факторам, поскольку именно они являются основной системой, противодействующей негативным эффектам РААС, симпато-адреналовой системы и вазопрессина [75].

Экспериментально установлено, что хроническое повышение объёма и давления в полостях сердца приводит к усилению секреции натрийуретических пептидов вследствие активации экспрессии соответствующих генов в кардиомиоцитах [128]. Классической клинической моделью данного явления является сердечная недостаточность, при которой концентрация натрийуретических пептидов в сыворотке крови тесно связана со степенью гемодинамического стресса [70].

Помимо предсердного натрийуретического пептида (ANP), состоящего из 28 аминокислот и синтезируемого преимущественно в предсердиях, существует мозговой натрийуретический пептид (BNP), состоящий из 32 аминокислот и секретируемый главным образом миокардом желудочков. Кроме того, выделяют натрийуретический пептид типа С (CNP), состоящий из 22 или 53 аминокислот, который синтезируется эндотелиоцитами и эпителиальными клетками собирательных трубочек почек [116].

Натрийуретический пептид типа В (BNP) признан важным диагностическим биомаркером сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний [52].

Семейство натрийуретических пептидов включает три основных

представителя: предсердный натрийуретический пептид (ANP), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и натрийуретический пептид типа С (CNP). BNP секретируется в виде прогормона proBNP, состоящего из 108 аминокислот. В дальнейшем он расщепляется на две части: N-концевой фрагмент proBNP (NT-proBNP, аминокислотные остатки 1–76) и биологически активный BNP (аминокислотные остатки 77–108) [16].

Натрийуретические пептиды представляют собой группу гормонов, обладающих вазодилатирующими, симпатолитическими, натрийуретическими, диуретическими и антипролиферативными свойствами. Они являются важнейшей контррегуляторной системой при хронической сердечной недостаточности и выступают физиологическими антагонистами ангиотензина II в отношении стимуляции секреции альдостерона [124].

Основным стимулом для секреции натрийуретических пептидов является повышение давления в полостях сердца и увеличение напряжения миокарда. Главным пусковым механизмом их высвобождения считается повышение конечно-диастолического давления в левом желудочке.

При сердечно-сосудистой патологии уровень натрийуретических пептидов отражает состояние сократительной функции сердца, поэтому их определение может использоваться для диагностики сердечной недостаточности ещё до проведения инструментальных методов исследования [113].

Первые результаты выбора терапии под контролем уровня натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности оказались обнадёживающими, что послужило основанием для проведения дальнейших рандомизированных исследований [108].

Результаты многоцентрового исследования «BNP Study» (2002) показали, что определение уровня BNP позволяет не только исключить сердечную недостаточность, но и подтвердить данный диагноз [58].

Активное высвобождение BNP из секреторных гранул кардиомиоцитов

обусловлено главным образом механическими факторами (дилатацией и гипертрофией предсердий и желудочков, повышением конечно-диастолического давления в желудочках, развитием лёгочной гипертензии и др.), а также нейрогуморальными (ренин, норадреналин, ангиотензин II и др.) и ишемическими воздействиями [114].

Для усиления секреции BNP необходимо достоверное повышение транскрипционной активности соответствующей мРНК. Уровень практически всех представителей семейства натрийуретических пептидов достоверно возрастает по мере формирования и прогрессирования сердечной недостаточности и рассматривается как предиктор неблагоприятного прогноза заболевания [75].

Многочисленные исследования показали преимущества определения NT-proBNP, который обладает значительно большей стабильностью в кровотоке по сравнению с BNP. Период полувыведения BNP составляет около 20 минут, тогда как для NT-proBNP этот показатель достигает 60–120 минут. В связи с этим концентрация NT-proBNP в сыворотке крови обычно в 3–5 раз превышает уровень BNP.

Кроме того, NT-proBNP сохраняет стабильность при комнатной температуре около 72 часов, тогда как BNP остаётся стабильным лишь около 4 часов [102].

Повышенные уровни NT-proBNP и BNP в сыворотке крови позволяют диагностировать дисфункцию левого желудочка ещё до появления клинических проявлений заболевания и инструментально выявляемых изменений, включая начальные эхокардиографические признаки [127;104].

В последние годы особый интерес вызывает изучение динамики уровня BNP у пациентов с острым инфарктом миокарда и бессимптомной дисфункцией левого желудочка [128].

В крупных европейских и американских рандомизированных исследованиях BATTLESCARRED и CONSENSUS II было показано, что у пациентов с повышенным уровнем натрийуретических пептидов в остром периоде инфаркта

миокарда наблюдается значительно более высокий уровень смертности.

Результаты многоцентровых исследований The STARS-BNP Trial, PRIMA и HABIT Trial показали, что определение уровня BNP позволяет не только исключить наличие сердечной недостаточности, но и подтвердить данный диагноз [38;79].

Одним из важных диагностических признаков хронической сердечной недостаточности является повышение уровня BNP и NT-proBNP в сыворотке крови, начиная уже со стадии бессимптомной дисфункции левого желудочка [113]. Повышение концентрации NT-proBNP более 300 пг/мл в сочетании с умеренной или выраженной диастолической дисфункцией левого желудочка по данным эхокардиографии, изолированное повышение NT-proBNP более 600 пг/мл либо повышение BNP более 100 пг/мл достоверно ухудшают прогноз у данной категории пациентов [71].

Уровень NT-proBNP в сыворотке крови является независимым предиктором прогноза при сердечной недостаточности [74]. Наряду с возрастом, сахарным диабетом, перенесённым инфарктом миокарда, электрокардиографическими изменениями, наличием хронической сердечной недостаточности, а также уровнями тропонина Т, С-реактивного белка, интерлейкина-6 и клиренсом креатинина, данный показатель рассматривается как предиктор ближайшей и отдалённой выживаемости у пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST [90,102].

Диагностическое значение определения уровня BNP впервые стало активно обсуждаться после анализа данных исследования, проведённого на базе приёмного отделения медицинского центра La Jolla Veterans Affairs Medical Center в Сан-Диего, США. В исследовании приняли участие 250 мужчин, поступивших в отделение неотложной помощи с жалобами на выраженную одышку. Результаты показали достоверные различия уровня BNP между пациентами с хронической сердечной недостаточностью и больными без признаков сердечной

недостаточности, что подтвердило целесообразность определения BNP в плазме крови уже на этапе приёмного отделения.

Кроме того, было установлено, что при использовании исходного уровня BNP в качестве диагностического порогового значения правильный диагноз мог быть установлен у 29 из 30 пациентов [102].

Несколько лет спустя A.S. Maisel и соавторы провели многонациональное исследование «Breathing Not Properly», в котором приняли участие 1586 пациентов с основной жалобой на одышку [98]. Основное внимание в данном исследовании было уделено определению оптимального уровня BNP для диагностики декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

Оптимальным диагностическим порогом BNP был признан уровень 100 пг/мл, в отличие от ранее применявшегося значения 80 пг/мл. При этом чувствительность метода составила 90 %, специфичность — 76 %, а прогностическая ценность отрицательного результата — 89 %.

По результатам исследования было установлено, что при использовании порогового значения BNP 100 пг/мл у 47 % пациентов с одышкой объективно диагностировалась сердечная недостаточность, при этом средний уровень BNP составил 675 ± 450 пг/мл. У 97 % пациентов диагноз сердечной недостаточности был подтверждён другими методами исследования, включая рентгенографию органов грудной клетки, эхокардиографию, радионуклидное определение фракции выброса левого желудочка и внутрисердечную катетеризацию.

Если бы врачи не использовали определение уровня BNP, диагноз хронической сердечной недостаточности вызывал бы сомнения у 43 % пациентов. Однако при применении диагностического порога BNP 100 пг/мл и выше сомнения сохранялись только в 11 % клинических случаев.

В популяции пациентов с хронической сердечной недостаточностью основными клиническими прогностическими факторами были увеличение размеров камер сердца по данным рентгенографии органов грудной клетки с

точностью 81 % и наличие признаков сердечной недостаточности в анамнезе с точностью 75 %. В то же время определение уровня BNP оказалось единственным достоверным прогностическим фактором с точностью 83 %. Для сравнения, наиболее часто используемые диагностические алгоритмы сердечной недостаточности — National Health and Nutrition Examination Survey и Framingham — имели точность 67 % и 73 % соответственно [115].

N-концевой фрагмент натрийуретического пептида типа B (NT-proBNP) рассматривается как потенциальный биомаркер для мониторинга состояния пациентов с сердечной недостаточностью. Однако оптимальный интервал мониторинга NT-proBNP до конца не определён. В одном из исследований была изучена минимальная информативная периодичность мониторинга NT-proBNP у пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью. У 368 включённых в исследование пациентов уровень NT-proBNP измерялся в среднем 6 раз. Было установлено, что минимальный информативный интервал мониторинга NT-proBNP у пациентов со стабильной ХСН в общей популяции составляет 7,9 месяца и может варьировать в зависимости от исходного риска. У пациентов с низким риском оптимальный интервал мониторинга может быть увеличен [Dai Z., 2020].

Приведённые данные были получены при обследовании пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка и декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Однако у части пациентов при наличии клинических проявлений декомпенсации ХСН функция левого желудочка остаётся сохранённой, что соответствует диастолической дисфункции. По данным ряда исследований, такие пациенты составляют значительную часть европейской популяции больных ХСН. Аналогичные результаты были получены и в российском исследовании ЭПОХА-О-ХСН [19,94].

В 2005 году были опубликованы результаты исследования, целью которого было подтверждение диагностической значимости лабораторного определения

BNP при выявлении диастолической дисфункции у пациентов с признаками сердечной недостаточности [89]. В исследовании приняли участие 204 пациента со стабильной сердечной недостаточностью. Было установлено, что уровень BNP в плазме крови коррелирует с эхокардиографическими параметрами диастолической дисфункции: высокий уровень BNP соответствовал псевдонормальному или рестриктивному типу нарушения наполнения миокарда.

Таким образом, определение уровня BNP является достоверным методом выявления и оценки степени тяжести диастолической дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

В связи с этим Европейское общество кардиологов включило лабораторное определение уровня натрийуретических пептидов в перечень необходимых обследований пациентов с хронической сердечной недостаточностью [99,107].

Следовательно, в патогенезе хронической сердечной недостаточности важную роль играет каскад нейрогуморальных процессов, включающий активацию симпато-адреналовой системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и других нейрогормонов [13,49].

1.2. Роль генетических факторов в развитии хронической сердечной недостаточности и дисфункции почек

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений во многом определяется процессами ремоделирования сердца и сосудов, в частности гипертрофией левого желудочка, его диастолической дисфункцией, а также развитием эндотелиальной дисфункции, детерминированной на молекулярно-генетическом уровне. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что реализация патологических процессов происходит под влиянием факторов окружающей среды в зависимости от генотипических особенностей индивидуума. Проблема заключается в том, что особенности генотипа, ранее не проявлявшиеся в иных условиях жизни, в изменившихся социально-бытовых условиях могут реализовать

свой потенциальный патогенетический эффект и превратиться в индивидуальные генетические факторы риска. В связи с этим изучение генетических аспектов сердечно-сосудистых заболеваний имеет большое теоретическое и практическое значение [41,95].

Исследование генома человека сделало возможной не только диагностику наследственных заболеваний, но и раннее, доклиническое выявление многих мультифакториальных патологий. В 2000 году были завершены независимые исследования генома человека, позволившие расшифровать структуру и последовательность молекулы ДНК. При этом широкое распространение получили современные методы молекулярной биологии и генетики, прежде всего полимеразная цепная реакция (ПЦР). Данный метод обеспечивает амплификацию нуклеиновых кислот in vitro и позволяет многократно увеличивать количество исследуемых фрагментов ДНК с помощью ДНК-полимеразы. Методы молекулярной биологии широко применяются в клинической практике для анализа генотипа, диагностики вирусных и бактериальных инфекций, а также для выявления специфических участков ДНК в крови.

Таким образом, современные достижения молекулярной генетики позволяют не только выявлять основные генетические механизмы развития заболеваний, но и прогнозировать эффективность лекарственной терапии и вероятность развития побочных эффектов. На практике такие задачи решаются посредством молекулярного тестирования генов-кандидатов [89].

«Генетизация» медицины привела к формированию новой области знаний — молекулярной медицины. Одним из её перспективных направлений является предиктивная медицина, ориентированная на раннее выявление потенциальной патологии и своевременную коррекцию факторов риска ещё до клинической манифестации заболевания [15,90].

Идентификация генетических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и оценка их вклада в развитие патологии являются одной из

основных задач молекулярной кардиологии. Генетические факторы риска представляют собой полиморфные аллели генов, участвующих в метаболических процессах патогенеза заболевания, а также кодируемые ими белки. Основным принципом поиска генетических факторов риска является более высокая частота встречаемости соответствующих аллелей среди больных по сравнению с общей популяцией. С этой целью в научных исследованиях проводится сравнительный анализ групп пациентов и контрольных групп. В отличие от клинических, биохимических и внешнесредовых факторов риска, генетические факторы являются немодифицируемыми [88,122].

Выявление генов предрасположенности позволяет формировать группы лиц высокого сердечно-сосудистого риска для проведения профилактических и лечебных мероприятий под наблюдением врача. Определение генетической предрасположенности к заболеванию возможно ещё до появления клинических симптомов, что создаёт условия для эффективной профилактики либо отсрочки клинической манифестации заболевания.

Кроме того, молекулярно-генетическое обследование позволяет определить особенности течения и этиопатогенеза наиболее распространённых сердечно-сосудистых заболеваний у конкретного пациента. Известно, что каждый человек обладает индивидуальной наследственной конституцией, обусловленной разнообразием полиморфизмов и мутаций большого количества генов. Изменения в структуре генов приводят к изменению активности кодируемых белков, что при воздействии факторов риска способствует формированию предрасположенности к развитию патологического процесса [114].

Для каждого мультифакториального заболевания на основании современных представлений об этиологии и патогенезе возможно построение генетической сети, включающей центральные гены и гены-модификаторы, изучение межгенных взаимодействий и взаимодействий «ген–среда», а также разработку индивидуализированных профилактических и лечебных программ. Такой подход

является стратегической основой быстро развивающегося направления предиктивной медицины [116,110].

При изучении генов, участвующих в формировании хронической сердечной недостаточности, особый интерес представляют полиморфизмы генов симпато-адреналовой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, играющих ведущую роль в патогенезе основных заболеваний, лежащих в основе развития ХСН, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и сахарный диабет 2 типа [19,86,107].

В развитии сердечно-сосудистых заболеваний, особенно хронической сердечной недостаточности, важную роль играет эндотелиальная дисфункция. В её формировании участвуют повышение активности циркулирующей и тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпато-адреналовой системы, снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, хроническое уменьшение кровотока и нарушение сосудистой реакции на напряжение сдвига, повышение уровня провоспалительных цитокинов, увеличение концентрации свободных радикалов и липопротеинов низкой и очень низкой плотности [78,81,102].

Во многих исследованиях, посвящённых влиянию полиморфизма гена NO-синтазы на сосудистую патологию, было показано, что наличие полиморфизма гена eNOS связано с наследственными особенностями синтеза оксида азота и может объяснять различную предрасположенность к развитию атеросклероза.

Изучение полиморфизма гена eNOS показало, что у лиц, гомозиготных по аллелю 4a, наблюдается повышение концентрации нитратов и нитритов в крови, что непосредственно связано со скоростью продукции оксида азота эндотелием сосудов [19,46].

Генотип 4a/4a рассматривается как потенциальный фактор риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и патологических состояний, связанных с нарушением нормальной продукции оксида азота. В

европейской популяции наиболее распространённым является аллель b, а частота генотипов составляет: bb — 0,41; ab — 0,46; aa — 0,13 [5].

По данным различных исследований, максимальный уровень базальной продукции NO наблюдается у носителей генотипа aa, тогда как у носителей генотипа bb концентрация оксида азота примерно в два раза ниже; у гетерозиготных носителей (ab) показатели занимают промежуточное положение.

Носительство аллеля 4a (генотипы 4a/4a и 4a/4b) ассоциировано с развитием острого нарушения мозгового кровообращения и инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, тогда как аллель b и генотип bb обладают определённым защитным эффектом [12,34].

У пациентов с ишемической болезнью сердца наличие генотипов 4a/4a и 4a/4b сопровождается усиленной вазоконстрикцией коронарных сосудов в ответ на введение ацетилхолина и менее выраженной вазодилатацией при использовании нитроглицерина по сравнению с носителями генотипа 4b/4b [99,112].

На основании полученных данных исследователи пришли к выводу, что полиморфизм 4a/4b гена eNOS тесно связан с развитием эндотелиальной дисфункции коронарных артерий.

Результаты ассоциативных исследований показали, что в японской популяции аллель 4a является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда, а в китайской популяции — ишемического инсульта [101].

В другом исследовании у пациентов с ишемической болезнью сердца по сравнению со здоровыми лицами было выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости аллеля 4a, а также генотипов 4a/4a и 4a/4b. Мини-сателлит 4a/4b в 4-м интроне гена eNOS представлен двумя аллелями, состоящими из четырёх или пяти тандемных повторов по 27 пар нуклеотидов. Аллель 4a содержит четыре повтора и является более коротким по сравнению с аллелем 4b, включающим пять повторов.

Установлено, что в европейской популяции аллель 4b встречается значительно чаще, чем аллель 4a. Частота генотипов составляет соответственно: 4b/4b — 0,41; 4b/4a — 0,46; 4a/4a — 0,13 [97]. Нормальным вариантом считается наличие пяти повторов (аллель 4b), тогда как мутантный вариант содержит четыре повтора (аллель 4a). Влияние варианта 4a связано с нарушением экспрессии гена NOS3, что приводит к снижению продукции оксида азота (NO). Данный вариант ассоциирован с развитием атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. У курильщиков наличие аллеля 4a сопровождается более высоким риском атеросклеротического поражения коронарных артерий. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа вариант 4a рассматривается как фактор риска развития артериальной гипертензии.

В последние годы завершён ряд исследований, посвящённых изучению взаимосвязи между уровнем N-концевого фрагмента натрийуретического пептида типа B (NT-proBNP), сердечно-сосудистыми и несердечно-сосудистыми событиями. Ген мозгового натрийуретического пептида (NPPB) локализован на первой хромосоме и состоит из трёх экзонов и двух интронов. Одним из его функционально значимых полиморфизмов является замена тимина на цитозин в позиции –381 (T-381C), соответствующая однонуклеотидному полиморфизму rs198389.

Результаты исследований по оценке взаимосвязи между уровнем NT-proBNP и терапевтическим эффектом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, имеющих сохранённую, умеренно сниженную и сниженную фракцию выброса, показали, что NT-proBNP может служить полезным инструментом для определения прогностических критериев у различных категорий пациентов и оценки эффективности лечения в отношении сердечно-сосудистых событий. Однако его роль в прогнозировании ответа на терапию остаётся окончательно не установленной [Savarese G., 2018].

Сердечная недостаточность становится всё более серьёзной проблемой в Азиатско-Тихоокеанском регионе. NT-proBNP является хорошо валидированным биомаркером для диагностики сердечной недостаточности, однако его прогностический потенциал используется относительно редко. Многочисленные исследования продемонстрировали важную прогностическую роль NT-proBNP при сердечной недостаточности.

У госпитализированных пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса значение NT-proBNP более 5000 пг/мл является предиктором неблагоприятных исходов. У стабильных амбулаторных пациентов со сниженной фракцией выброса уровень NT-proBNP более 1000 пг/мл также ассоциирован с неблагоприятным прогнозом. У пациентов с сохранённой фракцией выброса NT-proBNP обладает аналогичной прогностической ценностью [Lam C.S.P., 2019].

Некоторые полиморфизмы генов натрийуретических пептидов связаны с сердечно-сосудистыми факторами риска, однако их связь с клиническими исходами долгое время оставалась неясной. С целью изучения взаимосвязи между генетическими вариантами основных генов системы натрийуретических пептидов и исходами сердечно-сосудистых заболеваний были обследованы 1810 пациентов с ишемической болезнью сердца. Генотипирование проводилось по полиморфизмам генов NPPA, NPPB, NPPC, NPR1 и NPR2.

В течение среднего периода наблюдения 2,8 года регистрировались данные анамнеза, концентрации натрийуретических пептидов, эхокардиографические показатели, общая смертность и повторные госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний.

Минорные аллели NPPA rs5068, rs5065 и rs198358 были связаны с меньшей распространённостью артериальной гипертензии в анамнезе. Минорные аллели rs5068 и rs198358 также ассоциировались с более высокими концентрациями натрийуретических пептидов в крови ($p = 0,003–0,04$).

Минорные аллели NPPB rs198388, rs198389 и rs632793 были связаны с более высокими уровнями BNP и NT-proBNP (p = 0,001–0,03), снижением показателя E/E′ (p = 0,011), уменьшением индекса конечно-систолического объёма левого желудочка (LVESVI; p = 0,001) и индекса конечно-диастолического объёма левого желудочка (LVEDVI; p = 0,004).

Полиморфизмы NPPC rs11079028 и rs479651 также ассоциировались с более высокими уровнями NT-proBNP и CNP (p = 0,01–0,03), а rs479651 был связан со снижением LVESVI (p = 0,008) и LVEDVI (p = 0,018).

Для полиморфизма NPR2 rs10758325 была установлена связь с меньшим индексом массы миокарда левого желудочка (p < 0,02).

У носителей минорных аллелей NPPA rs5065 (p < 0,0001), NPPB rs632793 (p < 0,0001), rs198388 (p < 0,0001), rs198389 (p < 0,0001) и NPR2 rs10758325 (p < 0,0001) отмечалось снижение частоты повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Связи с общей смертностью выявлено не было.

Таким образом, полиморфизмы генов системы натрийуретических пептидов ассоциированы с уровнями натрийуретических пептидов, артериальной гипертензией, эхокардиографическими показателями и частотой повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний [Ellis K.L., 2011].

Также была изучена связь между полиморфизмами гена мозгового натрийуретического пептида NPPB (rs198389 и rs198388) и предрасположенностью к врождённым порокам сердца. Частота генотипов CC, CT и TT по локусу rs198388 составила среди пациентов соответственно 60,7 %, 17,3 % и 22,0 %, что достоверно отличалось от контрольной группы (p < 0,001). Было показано, что аллель C может увеличивать риск развития заболевания (OR = 1,92; 95 % ДИ 1,48–2,48). Авторы пришли к выводу, что локусы rs198389 и rs198388 гена NPPB связаны с генетической предрасположенностью к сердечно-сосудистой патологии [Zhang Q., 2015].

В европейских популяциях однонуклеотидный полиморфизм NPPB rs198389 ассоциирован со снижением риска развития сахарного диабета 2 типа. При изучении взаимосвязи между NPPB rs198389, риском сахарного диабета 2 типа и метаболическими характеристиками населения Алжира было установлено, что данный полиморфизм способен модифицировать уровень инсулина натощак [Meroufel D.N., 2015].

Исследования XX века, проведённые De Bold и другими учёными, позволили рассматривать сердце как эндокринный орган, участвующий в регуляции водно-солевого баланса. Последующие исследования подтвердили, что предсердный натрийуретический пептид (ANP) и мозговой натрийуретический пептид (BNP) выделяются кардиомиоцитами в ответ на дилатацию камер сердца, как это наблюдается при сердечной недостаточности. У пациентов с сердечной недостаточностью концентрация BNP в плазме крови обычно превышает 100 пг/мл [Wong P.C., 2015].

NT-proBNP рассматривается как перспективный биомаркер для мониторинга течения сердечной недостаточности. В исследовании Dai Z. (2020) у 368 пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью уровень NT-proBNP измерялся в среднем шесть раз. Было установлено, что минимальный информативный интервал мониторинга NT-proBNP составляет 7,9 месяца, причём данный показатель зависит от исходного риска пациента. У лиц с низким риском этот интервал может быть увеличен.

Показана также значимая связь между генетическими вариантами NPPB и уменьшением индекса массы миокарда левого желудочка у новорождённых. У носителей аллеля C гена NPPB наблюдалось достоверное снижение показателей LVM/BSA и LVM/BW. Данный эффект может быть обусловлен различиями концентрации натрийуретических пептидов в сыворотке крови.

Полиморфизм T(-381)C (rs198389) локализован в промоторной области гена NPPB. Ранее было показано, что аллель C ассоциирован с более высокой

активностью промотора BNP и повышенной концентрацией BNP в плазме крови. Формы промотора NPPB являются одним из основных источников индивидуальной вариабельности уровня BNP и могут влиять на клиническую интерпретацию результатов его определения. Ограничением данного исследования является отсутствие прямого измерения концентрации натрийуретических пептидов [Iwona Gorący, 2020].

Циркулирующий BNP служит компенсаторным механизмом, направленным на противодействие чрезмерной вазоконстрикции при снижении насосной функции сердца. Уровень NT-proBNP в клинической практике используется для прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний, диагностики сердечной недостаточности и мониторинга прогноза других сердечно-сосудистых патологий.

В исследование наследуемости, проведённое в рамках Framingham Heart Study, были включены 1914 участников. Наследуемость уровня NT-proBNP после поправки на возраст, пол и клинические переменные была оценена как 0,35 [13]. Было показано, что уровень NT-proBNP обладает значимой наследуемостью (h^2 = 0,21; $P = 4\times10^{-14}$), а минорные аллели rs632793 ($p < 0,001$) и rs41300100 ($p = 0,05$) независимо ассоциированы с более высокими уровнями NT-proBNP в сыворотке крови. Кроме того, минорные аллели rs632793, независимо от уровня NT-proBNP, были значимо и последовательно связаны с меньшей распространённостью сердечно-сосудистых заболеваний, включая показатели артериального давления (во всех случаях $p < 0,05$).

В исследовании Yang Y. и соавторов (2021) была выявлена достоверная связь между поколениями внутри семей не столько по уровню NT-proBNP, сколько по распространённости сердечно-сосудистых заболеваний в целом. Кроме того, уровень NT-proBNP находился в прямой связи с возрастом и мужским полом, однако был обратно связан с индексом массы тела, артериальным давлением, фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда. Минорный аллель rs632793 был обратно связан с систолическим и диастолическим артериальным давлением в

анамнезе, а также с фибрилляцией предсердий. Значимая связь данного SNP с артериальным давлением сохранялась независимо от уровня NT-proBNP, что свидетельствует о том, что не все генетические ассоциации опосредованы NT-proBNP. Однако для окончательного подтверждения этого положения необходимы продольные исследования [Yang Y., 2021].

Натрийуретический пептид типа B (BNP) обладает гипотензивными, антифибротическими и альдостерон-супрессирующими свойствами. На стадиях A и B сердечной недостаточности носители минорного аллеля C генетического варианта BNP rs198389 имеют более высокие уровни циркулирующего BNP, а также более низкий риск артериальной гипертензии, впервые возникшей систолической дисфункции левого желудочка и госпитализации вследствие серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Аллель C rs198389 также ассоциирован с меньшим риском артериальной гипертензии, впервые возникшей систолической дисфункции левого желудочка и серьёзных сердечно-сосудистых событий. Эти данные подтверждают возможную роль генетического тестирования BNP и BNP-ориентированной терапии в профилактике сердечной недостаточности.

В недавно проведённом полногеномном ассоциативном исследовании популяции FINRISK развитие сердечной недостаточности не было связано с rs198389. Однако в данном исследовании не оценивались структура и функция миокарда с использованием визуализирующих методов. В последующем исследовании в рамках программы наблюдения STOP-HF была проведена генотипизация когорты по rs198389, а также проанализированы уровни циркулирующего BNP и клинические характеристики, связанные с генотипами rs198389.

В этой когорте изучали впервые возникшую систолическую дисфункцию левого желудочка (LVSD), которая определялась как снижение фракции выброса менее 50 % и уменьшение более чем на 5 %. За средний период наблюдения 4,95

года (Q1–Q3: 3,26–6,61) частота LVSD была достоверно ниже у гомозигот по минорному аллелю C по сравнению с гомозиготами по основному аллелю T: CC — 1 случай (0,67 %) против TT — 16 случаев (4,5 %); скорректированное OR = 0,10; 95 % ДИ 0,01–0,82; P = 0,032. После поправки на количество антигипертензивных препаратов данная ассоциация сохраняла значимость (P = 0,049), однако после поправки на терапию, модифицирующую PAAC, статистическая значимость была пограничной (P = 0,054). Между генотипом TC (n = 10; 2,2 %) и другими генотипами достоверных различий выявлено не было.

Что касается впервые госпитализированной симптоматической сердечной недостаточности, малое число событий — 4 случая у носителей генотипа TT и отсутствие событий у носителей TC или CC — не позволило оценить риск, связанный с генотипами rs198389. Показатели смертности, впервые возникшей диастолической дисфункции и гипертрофии левого желудочка между генотипами не различались.

Для повышения статистической мощности также был проведён анализ с объединением генотипов TC + CC и сравнением их с генотипом TT. Согласно результатам анализа, серьёзные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, включая аритмии, транзиторные ишемические атаки, инсульт, инфаркт миокарда, периферический или лёгочный тромбоз, эмболию либо госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, встречались значительно реже среди носителей аллеля C: TC + CC — 24 случая (4 %) против TT — 26 случаев (7,1 %); P = 0,040. Соответственно, их частота была выше у носителей генотипа TT [Cannone V., 2021].

Для оценки эффективности программы скрининга мозгового натрийуретического пептида (BNP) и её способности снижать распространённость впервые диагностированной сердечной недостаточности, а также систолической и/или диастолической дисфункции левого желудочка у лиц групп риска было проведено исследование BNP-ориентированного скрининга и совместного ведения

пациентов. Было показано, что у пациентов с риском сердечной недостаточности такой подход способствует снижению общей частоты систолической дисфункции левого желудочка, диастолической дисфункции и сердечной недостаточности [Ledwidge M., 2013].

В последние годы было показано, что три распространённых генетических варианта, расположенных внутри или рядом с локусом гена BNP (NPPB), — rs5068, rs198358 и rs632793 — достоверно связаны с уровнем BNP как в общей популяции, так и в когортах пациентов с сердечной недостаточностью. Наличие соответствующих аллелей риска сопровождалось повышением уровня BNP на 0,17–0,22 SD. Кроме того, один из этих вариантов — rs632793, рассматриваемый как прокси для rs198389, — в экспериментальных исследованиях был последовательно связан с повышенной активностью промотора BNP и более высокими уровнями BNP.

Была выдвинута гипотеза, что генетическая предрасположенность к повышенному уровню гормона BNP может обладать защитным эффектом в отношении сердечной недостаточности. EPIC-Norfolk представляет собой проспективное популяционное исследование, включавшее 25 639 мужчин и женщин в возрасте 39–79 лет, проживающих в Норфолке, Великобритания. Для генотипирования использовались образцы ДНК, полученные во время исходного визита в 1994–1997 годах; по крайней мере один из трёх генотипов был доступен у 23 368 участников.

Физиологические эффекты BNP противодействуют нарушениям, характерным для сердечной недостаточности, поэтому BNP рассматривается как одна из ключевых нейрогормональных систем, способных замедлять развитие и прогрессирование сердечной недостаточности. Однако в данной крупной популяционной когорте достоверной связи между тремя генетическими вариантами, ассоциированными с уровнем BNP, и риском сердечной недостаточности выявлено не было [Roman Pfister].

Результаты исследований, посвящённых гену мозгового натрийуретического пептида, свидетельствуют о том, что изучение генетического полиморфизма при хронической сердечной недостаточности должно проводиться с обязательным учётом уровня BNP.

ГЛАВА II. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Цель и задачи исследования

Цель исследования Определение клинико-генетических предикторов для ранней диагностики хронической сердечной недостаточности и совершенствование методов прогнозирования её развития и течения.

Задачи исследования

проанализировать взаимосвязь клинического течения заболевания и процессов ремоделирования сердца с уровнем мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью;

оценить особенности полиморфизма гена мозгового натрийуретического пептида NPPB (rs198389) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью;

определить предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с учётом уровня мозгового натрийуретического пептида и полиморфизма гена NPPB (rs198389);

усовершенствовать методы прогнозирования развития и течения хронической сердечной недостаточности.

2.2. Материалы и методы исследования

В исследование были включены 152 пациента узбекской национальности в возрасте от 35 до 65 лет с хронической сердечной недостаточностью, проходившие стационарное лечение в Республиканском специализированном

научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации. Средний возраст обследованных составил 53,9±7,4 года.

Пациенты с ХСН были распределены по функциональным классам (ФК) в соответствии с классификацией NYHA. В I функциональный класс вошёл 31 пациент со средним возрастом 55,8±6,1 года. II функциональный класс составили 62 пациента со средним возрастом 56,2±4,9 года. В III функциональный класс вошли 59 пациентов, средний возраст которых составил 57,2±4,98 года.

Контрольную группу для молекулярно-генетических исследований составили 75 практически здоровых лиц узбекской национальности, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

Все пациенты были обследованы в условиях стационара. Проводилась оценка клинико-анамнестических данных, включая наличие стенокардии, сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний.

Основная медикаментозная терапия пациентов включала:

ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) — у 91 % пациентов;

блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) — у 9 %, β-адреноблокаторы — у 97 %, диуретики — у 42 %, спиронолактон — у 51 %, эплеренон — у 40 %, ацетилсалициловую кислоту (аспирин) — у 100 %, нитраты — у 29 %, статины — у 91 % пациентов.

Всем обследованным проводился комплекс клинических и биохимических исследований, электрокардиография, оценка клинического состояния по шкале оценки клинического состояния (ШОКС), определение параметров качества жизни, эхокардиография с допплерографией.

У 152 пациентов с хронической сердечной недостаточностью исследовали нейрогуморальный статус путём определения концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием реактивов фирмы «Biomedica».

С помощью молекулярно-генетических методов исследования изучали полиморфизм rs198389 гена NPPB.

Критерии исключения. Из исследования исключались пациенты при наличии следующих состояний: заболевания лёгких, печени и почек, сопровождающиеся выраженным нарушением их функции, сложные нарушения сердечного ритма, синоатриальная или атриовентрикулярная блокада II–III степени, постоянная форма фибрилляции предсердий, сахарный диабет, перенесённые в анамнезе острые нарушения мозгового кровообращения.

МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

1. Электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях.

2. Определение функционального класса хронической сердечной недостаточности и толерантности к физической нагрузке с помощью теста шестиминутной ходьбы (ТШХ).

Тест шестиминутной ходьбы был предложен в 1985 году и основан на определении расстояния, которое обследуемый способен пройти в течение 6 минут после ознакомления с условиями проведения теста (таблица 2.2).

Таблица 2.2

Стандартные показатели теста шестиминутной ходьбы в зависимости от функционального класса.

Функциональный класс (NYHA)	Дистанция 6-минутной ходьбы, м
ХСН нет	>551
ХСН ФК I	426-550
ХСН ФК II	301-425
ХСН ФК III	151-300
ХСН ФК IV	<150

Для оценки клинического состояния пациентов использовалась шкала оценки клинического состояния (ШОКС), модифицированная В.Ю. Мареевым в 2000 году. Данная шкала позволяет оценить как основные жалобы пациента, так и объективные симптомы хронической сердечной недостаточности в балльной системе.

Таблица 2.3

Показатели шкалы оценки клинического состояния (ШОКС), модификация В.Ю. Мареева, 2000 г.

1. **Одышка:**
    1. 0 баллов — отсутствует;
    2. 1 балл — при физической нагрузке;
    3. 2 балла — в покое.
2. **Изменение массы тела за последнюю неделю:**
    1. 0 баллов — отсутствует;
    2. 1 балл — увеличение массы тела.
3. **Жалобы на нарушения сердечной деятельности:**
    1. 0 баллов — отсутствуют;
    2. 1 балл — имеются.
4. **Положение пациента в постели:**
    1. 0 баллов — горизонтальное положение;
    2. 1 балл — сон с приподнятым головным концом (на двух и более подушках);
    3. 2 балла — пробуждение из-за приступов удушья;
    4. 3 балла — вынужденное положение сидя.
5. **Набухание шейных вен:**
    1. 0 баллов — отсутствует;
    2. 1 балл — в положении лёжа;
    3. 2 балла — в вертикальном положении.
6. **Хрипы в лёгких:**
    1. 0 баллов — отсутствуют;

2. 1 балл — в нижних отделах лёгких (до 1/3 поверхности);
3. 2 балла — до уровня лопаток (до 2/3 поверхности);
4. 3 балла — по всей поверхности лёгких.

7. **Наличие ритма галопа:**

    1. 0 баллов — отсутствует;
    2. 1 балл — присутствует.

8. **Размеры печени:**

    1. 0 баллов — не увеличена;
    2. 1 балл — увеличение до 5 см;
    3. 2 балла — увеличение более 5 см.

9. **Отёки:**

    1. 0 баллов — отсутствуют;
    2. 1 балл — пастозность;
    3. 2 балла — выраженные отёки;
    4. 3 балла — анасарка.

10. **Уровень систолического артериального давления (САД):**

    0 баллов — более 120 мм рт.ст.;
    1 балл — 100–120 мм рт.ст.;
    2 балла — менее 100 мм рт.ст.

ҚҲБШга киритилган барча пунктларни аниқлаш учун инструментал усуллардан фойдаланиш шарт эмас, барча саволларга жавобни анамнез йиғиш ва оддий физикал текширувлар ёрдамида олиш мумкин. Энг яхши вариант 0 балл, ёмони эса 1-3балл. Якуний натижа барча баллар йиғиндиси асосида шакллантирилади. Ҳаммаси бўлиб бемор максимал 20 балл тўплаши мумкин (терминал СЮЕ), 0 – балл СЮЕ йўқлиги белгисидир. КҲБШ баллари қуйидагича мос келади: ФС I - ≤ 3балл, ФС II 4-6 балл; ФС III 7- 9 балл ва ФС IV >9 балл (2.4-жадвал).

Для определения всех показателей, включённых в ШОКС, применение инструментальных методов исследования не является обязательным. Ответы на все вопросы могут быть получены на основании сбора анамнеза и проведения стандартного физикального обследования.

Наиболее благоприятному состоянию соответствует 0 баллов, а максимальная выраженность симптомов оценивается от 1 до 3 баллов. Итоговый показатель формируется как сумма баллов по всем критериям.

Максимально пациент может набрать 20 баллов, что соответствует терминальной стадии хронической сердечной недостаточности. Нулевое значение свидетельствует об отсутствии признаков ХСН.

Соответствие суммарного балла функциональным классам ХСН по NYHA представлено следующим образом:

I ФК — ≤ 3 баллов;

II ФК — 4–6 баллов;

III ФК — 7–9 баллов;

IV ФК — > 9 баллов. Данные представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4

Соответствие суммарного балла по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) функциональным классам хронической сердечной недостаточности по NYHA

Суммарный балл по ШОКС	**Функциональный класс ХСН (NYHA)**	**Клиническая характеристика**
≤ 3 баллов	I ФК	Легкая степень ХСН, минимальные клинические проявления
4–6 баллов	II ФК	Умеренно выраженные симптомы ХСН
7–9 баллов	III ФК	Значительно выраженные симптомы ХСН,

		ограничение физической активности
> 9 баллов	IV ФК	Тяжелая (терминальная) стадия ХСН с выраженными клиническими проявлениями

Примечание: *минимальное значение по шкале ШОКС составляет 0 баллов и свидетельствует об отсутствии признаков хронической сердечной недостаточности. Максимальное значение — 20 баллов, что соответствует терминальной стадии заболевания.*

4. Оценка структурно-функционального состояния миокарда и процессов ремоделирования левого желудочка. Структурно-функциональное состояние миокарда и процессы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) оценивались с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) с допплерографией. Исследование проводилось на аппарате «MEDISON ACCUVIX V20» (Корея) с использованием датчика частотой 3,25 МГц в стандартных эхокардиографических позициях трансторакальным методом в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии (ASE) в М- и В-режимах. Обследование выполнялось в положении пациента лёжа на спине и на левом боку. При проведении ЭхоКГ оценивались следующие структурные показатели сердца: конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ); конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ); толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ); толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП); размер левого предсердия (ЛП); продольный размер левого желудочка; конечный диастолический объём (КДО); конечный систолический объём (КСО); фракция

выброса (ФВ); ударный объём (УО); фракция укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу (FS); индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ); относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС); продольный размер ЛЖ от основания сосочковых мышц до верхушки сердца в систолу и диастолу (Ls и Ld); систолический и диастолический индексы сферичности (ИСs и ИСd); конечный систолический меридиональный миокардиальный стресс.

Фракция выброса рассчитывалась по методу Simpson на основании значений конечного диастолического и конечного систолического объёмов. Масса миокарда левого желудочка определялась по формуле Devereux R.B. Ударный объём рассчитывался как разность между конечным диастолическим и конечным систолическим объёмами. Среднее гемодинамическое артериальное давление определялось по формуле Hickam. Для оценки диастолической функции анализировались следующие показатели: максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка (Е); максимальная скорость позднего наполнения, обусловленного сокращением предсердия (А); соотношение Е/А; время замедления потока раннего диастолического наполнения (DT, мс); время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT, мс).

Согласно современным рекомендациям выделяют три типа нарушения диастолической функции левого желудочка:

I тип — нарушение расслабления (гипертрофический тип): снижение пика Е, отношение Е/А < 1, DT > 200 мс.

II тип — псевдонормальный тип: Е > А, отношение Е/А > 1, DT 150–200 мс.

III тип — рестриктивный тип наполнения левого желудочка: отношение Е/А > 2, DT < 150 мс, IVRT < 60 мс.

5. Определение мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме крови. Концентрация мозгового натрийуретического пептида (BNP) определялась у 24 пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса и у 22 пациентов с ХСН III функционального класса. Определение уровня BNP

проводилось методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием реактивов соответствующего набора на иммуноферментном анализаторе «Humareader Single». Контрольную группу составили 14 практически здоровых мужчин соответствующего возраста.

Для исследования производился забор 3–5 мл венозной крови из локтевой вены. BNP сохраняет стабильность в сыворотке и плазме крови при комнатной температуре в течение нескольких часов. Рекомендуемые образцы подвергались центрифугированию. Пробы могли храниться при температуре –20 °C до 6 месяцев и выдерживали до пяти циклов замораживания и размораживания.

Метод исследования основан на конкурентной реакции между пептидом, содержащимся в стандартах и исследуемых образцах, и конъюгированным реагентом. По мере увеличения концентрации BNP в стандарте связывание конкурирующего конъюгата пропорционально уменьшается.

Количество связанного конъюгата в лунках микропланшета определялось по интенсивности окрашенной реакции с использованием стандартного ИФА-ридера. Интенсивность окраски обратно пропорциональна концентрации BNP в исследуемом образце или стандарте.

На основании значений оптической плотности стандартных растворов строилась калибровочная кривая, по которой определялась концентрация BNP в исследуемых образцах.

Молекулярно-генетические методы исследования

Все этапы молекулярно-генетических исследований проводились в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий Научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (руководитель — профессор Х.Я. Каримов).

Молекулярно-генетическое исследование включало следующие этапы: Получение биологического материала. Выделение геномной ДНК из лимфоцитов

периферической крови. Детекция полиморфизма -381T/C гена NPPB методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Выделение геномной ДНК

Для выделения геномной ДНК из лимфоцитов периферической крови использовали модифицированный метод фенол-хлороформной экстракции, а также набор «РНК/ДНК-Сорб» (ООО «ИнтерЛабСервис», Россия).

Забор венозной крови проводили в вакуумные пробирки «Vacutainer Becton Dickinson International» (США), содержащие антикоагулянт ЭДТА-К3.

Концентрацию и качество очищенной ДНК определяли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (NanoDrop Technologies, США) при длине волны А260/280 нм. Показатель чистоты образцов ДНК как в группе пациентов, так и в контрольной группе составлял 1,7–1,8.

Детекция полиморфизма -381T/C (rs198389) гена NPPB методом ПЦР. Генотипирование полиморфизма -381T/C (rs198389) гена NPPB проводилось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) на амплификаторе Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия).

Для исследования использовали набор реагентов компании «ГеноТехнология» (Москва, Россия), разработанный на основе праймеров и аллель-специфических гибридизационных зондов фирмы Applied Biosystems (США). Амплификация проводилась в соответствии с протоколом производителя с использованием следующих программных параметров амплификации: **Амплификация осуществлялась при следующих условиях**

Степень	Температура	Время	Детекция	Повтор
	95	5 мин	No acquiring	1
1 Цикл	95	20 сек	No acquiring	10
	58	20 сек	No acquiring	
	61	30 сек	No acquiring	
2 Цикл	95	20 сек	No acquiring	35
	58	20 сек	No acquiring	

	61	30 сек	Acquiring on Green, Yellow	

Сагласно рекомендациям производителя, при исследовании полиморфизма 381T/C гена NPPB определялись мутантный и нормальный (дикий, wild-type) аллели. На основании интенсивности сигнала гибридизационных зондов идентифицировались генотипы, классифицируемые как «норма» или «патология», а именно: гомозиготный дикий (нормальный) генотип, а также неблагоприятные гетерозиготные и гомозиготные варианты (табл. 2.5 и 2.6).

Статистическая обработка результатов проведённых генетических исследований выполнялась на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 6.0 for Windows (2017).

Сравнение качественных показателей между исследуемыми группами проводилось с использованием критерия Пирсона (χ^2). Для анализа таблиц сопряжённости 2×2 применялся точный критерий Фишера.

Для оценки взаимосвязей между изучаемыми признаками рассчитывался коэффициент парной корреляции Пирсона (r).

Таблица 2.5

Результаты определения полиморфизма 381T/C гена NPPB (rs198389) методом ПЦР в режиме Real-Time (генотип дикого типа — норма).

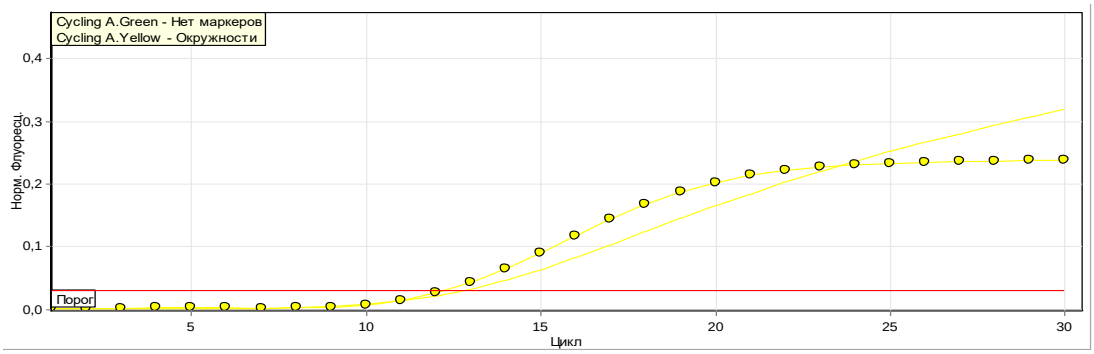


Таблица 2.6

Олигонуклеотидные праймеры, использованные для проведения ПЦР при генотипировании полиморфизма NPPB (rs198389)

Ген, локализация	Полиморфизм	Структура использованных олигонуклеотидных праймеров	Источник *
NPPB rs 198389	381T/C	5′-CTG TGA GTC ACC CCG TGC TC-3′ 5′-GGC AGG AAC GCG CTG GAG AC-3′	Дастур «Oligo v.6.31»

Примечание. *Подбор последовательностей праймеров осуществлялся с использованием программного обеспечения Oligo v.6.31 для обеспечения специфической амплификации участка гена NPPB, содержащего полиморфизм rs198389 (381T/C).*

При оценке качественных и количественных признаков рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Критерием статистической значимости считалось значение $p < 0,05$.

Соответствие распределения генотипов изучаемых полиморфизмов ДНК закону Харди–Вайнберга оценивали с использованием специализированных компьютерных программ для генетического анализа. Обработка результатов молекулярно-генетических исследований проводилась с применением пакета программ OpenEpi version 9.2.

Частоты аллелей и генотипов (f) рассчитывались по формулам:

$f = n/2N$ и $f = n/N$,

n – вариантнинг учраши (аллел ёки генотип), N – танловнинг хажми.

для аллелей и

$p=(2N|+N2)/2N$, $q=(2N3+N2)/2N$, для генотипов, где: n — число встречаемости аллеля или генотипа; N — объём выборки.

N=N|+N2+N3, где N|, N2, N3 – AA, Aa где: p — частота аллеля A; q — частота аллеля a; N — общий объём выборки ((N=N_1+N_2+N_3)); N_1 — число лиц с генотипом AA; N_2 — число лиц с генотипом Aa; N_3 — число лиц с генотипом aa.

Для расчёта отношения шансов (OR — Odds Ratio) с 95%-ным доверительным интервалом (CI — Confidence Interval), а также показателей χ^2 и p использовался статистический пакет OpenEpi 2009, Version 2.3. Прогностическая эффективность изучаемых генетических маркеров (AUC-классификатор) определялась по стандартной формуле: AUC = (Se + Sp)/2; Se и Sp. Где, Se — чувствительность генетического маркера; Sp — специфичность генетического маркера. Интерпретация значений AUC проводилась следующим образом.

AUC < 0,5 — случайный классификатор;

AUC = 0,5–0,6 — неудовлетворительный классификатор;

AUC = 0,6–0,7 — классификатор средней точности;

AUC = 0,7–0,8 — хороший классификатор;

AUC > 0,8 — высокоточный (отличный) классификатор.

Статистические методы исследования

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета Microsoft Office Excel 2012.

Для анализа данных применялись методы параметрической и непараметрической вариационной статистики с расчётом следующих показателей:

средней арифметической величины (M); среднего квадратического отклонения (σ); стандартной ошибки средней величины (m); относительных показателей (%).

Статистическая значимость различий между средними значениями определялась с использованием критерия Стьюдента (t) с расчётом вероятности ошибки (p) и критерия Фишера (F) для оценки равенства генеральных дисперсий.

Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$. Для анализа качественных признаков статистическая значимость оценивалась с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) и z-критерия Гланца.

Для изучения взаимосвязей между исследуемыми показателями рассчитывался коэффициент парной корреляции Пирсона (r).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Изучение взаимосвязи функционального состояния почек, клинического течения заболевания и процессов ремоделирования сердца с уровнем мозгового натрийуретического пептида у

У обследованных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I функционального класса толерантность к физической нагрузке по результатам теста шестиминутной ходьбы составила 428,5±19,4 м.

У пациентов с ХСН II и III функциональных классов отмечалось снижение толерантности к физической нагрузке по сравнению с пациентами I функционального класса на 18 % и 44 % соответственно. Показатели теста шестиминутной ходьбы в этих группах составили 358,8±23,3 м и 226,6±26,5 м соответственно (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Показатели теста шестиминутной ходьбы и гемодинамические параметры у пациентов с ХСН I–III функционального класса (M±SD)

Показатели	**ХСН I ФК (n=31)**	**ХСН II ФК (n=62)**	**ХСН III ФК (n=59)**

Тест шестиминутной ходьбы (м)	428,5±19,4	358,8±23,3*	226,6±26,5**
Среднее артериальное давление, мм рт.ст.	128,2±10,4	119,5±12,8	105,5±12,4
Частота сердечных сокращений, уд/мин	82,4±7,4	85,3±11,4	89,7±14,1

Примечание: **различия достоверны по сравнению с пациентами I функционального класса (p<0,05); ** — различия достоверны по сравнению с пациентами I функционального класса (p<0,01).*

Клиническое состояние пациентов оценивалось с использованием шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I функционального класса исходное значение ШОКС составило 4,7±1,29 балла. У больных ХСН II функционального класса отмечалось ухудшение клинического состояния, что проявлялось увеличением показателя ШОКС на 25 % по сравнению с пациентами I функционального класса (P<0,05) и составило 6,7±0,96 балла (рис. 1).

У пациентов с ХСН III функционального класса данный показатель достигал 8,8±0,92 балла (P<0,001), что было на 90 % выше, чем у больных ХСН I функционального класса.

Полученные результаты свидетельствуют о прогрессирующем ухудшении клинического состояния пациентов по мере увеличения функционального класса хронической сердечной недостаточности, что подтверждается достоверным ростом показателей ШОКС.

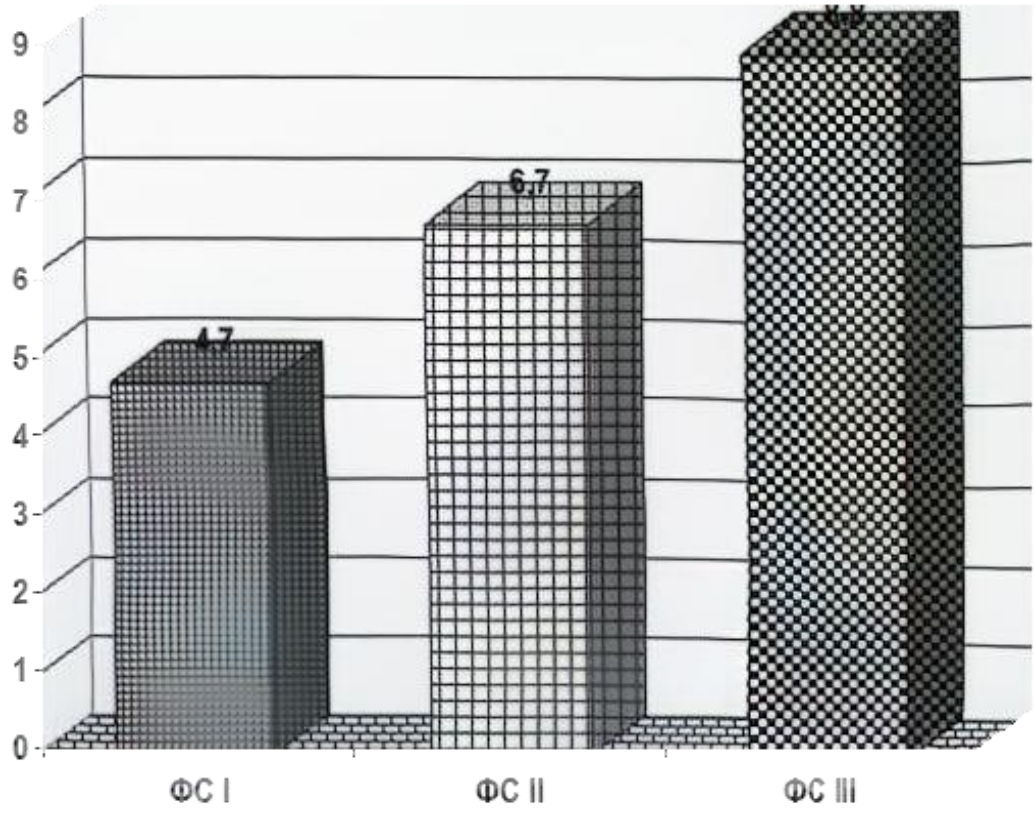


Рисунок 3.1. Показатели шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) у пациентов с ХСН I–III функционального класса, баллы

Примечание: ** — p<0,05; ** — p<0,001 по сравнению с показателями пациентов I функционального класса.*

Анализ показателей нейрогуморального статуса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью показал наличие активации нейрогуморальных факторов, что проявлялось повышением концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP) у всех обследованных больных.

У пациентов с ХСН I функционального класса уровень BNP превышал показатели контрольной группы на 121 % (P<0,001). У больных ХСН II функционального класса концентрация BNP была выше показателей контрольной группы на 181,8 % (P<0,001), тогда как у пациентов III функционального класса данный показатель увеличивался на 319,34 % (P<0,001). Таким образом, по

сравнению с контрольной группой уровень BNP был повышен, в 2,2 раза у пациентов I функционального класса в 3,0 раза у пациентов II функционального класса в 4,2 раза у пациентов III функционального класса (табл. 3.2).

Анализ распределения пациентов III функционального класса по степени повышения нейрогуморальных факторов показал, что в данной группе умеренно выраженное и значительное повышение концентрации BNP выявлялось в 54,6 % случаев.

Полученные данные свидетельствуют о прогрессирующей активации нейрогуморальных механизмов по мере утяжеления хронической сердечной недостаточности и подтверждают важную роль мозгового натрийуретического пептида как маркера тяжести заболевания.

Таблица 3.2

Концентрация мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью (M±SD)

Показатель	Контрольная группа, n=15	ФК I, n=31	ФК II, n=62	ФК III, n=59
МНУП (BNP) (фмоль/мл)	218,1±5,41	435,2±41,4***	648,5±69,9***	818,3±53,6***

*Примечание: *** — различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой (P<0,001).*

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) варьировал от 430,5 до 1045,5 фмоль/мл. С учётом полученных значений данный показатель был разделён на две категории: умеренно повышенный уровень — менее 400 фмоль/мл и высокий уровень — более 400 фмоль/мл. Доля пациентов с умеренно повышенным уровнем BNP составила 53,9 %.

Анализ результатов исследования показал, что среди пациентов с ХСН II функционального класса умеренно повышенный уровень BNP выявлялся у 53,2 % больных, тогда как высокий уровень BNP отмечался у 46,8 % пациентов. Среди больных ХСН III функционального класса умеренно повышенный уровень BNP был зарегистрирован у 42,4 % пациентов, а у 57,5 % обследованных концентрация BNP превышала 400 фмоль/мл.

При анализе показателей клинического течения заболевания — результатов теста шестиминутной ходьбы и шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) — в зависимости от уровня BNP установлено, что у пациентов с ХСН и концентрацией BNP менее 400 фмоль/мл дистанция шестиминутной ходьбы составила 358,9±49,9 м, тогда как у больных с уровнем BNP более 400 фмоль/мл данный показатель был достоверно ниже и составил 306,8±61,2 м.

Показатель ШОКС у пациентов с уровнем BNP менее 400 фмоль/мл составил 5,8±1,8 балла, тогда как при концентрации BNP более 400 фмоль/мл он достигал 7,2±2,1 балла (рис. 3.2).

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и уровнем BNP более 400 фмоль/мл показатель теста шестиминутной ходьбы был в 1,2 раза ниже, чем у больных с концентрацией BNP менее 400 фмоль/мл. В то же время показатель ШОКС оказался в 1,25 раза выше, что свидетельствует о более тяжёлом клиническом состоянии данной категории пациентов.

Корреляционный анализ выявил статистически значимую взаимосвязь между уровнем BNP и исследуемыми клиническими показателями. Между уровнем BNP и показателем ШОКС установлена прямая корреляционная связь ($r = 0,62$), тогда как между уровнем BNP и дистанцией шестиминутной ходьбы выявлена обратная корреляция ($r = –0,53$). Полученные данные подтверждают, что повышение концентрации BNP ассоциировано с ухудшением функционального состояния пациентов и снижением толерантности к физической нагрузке.

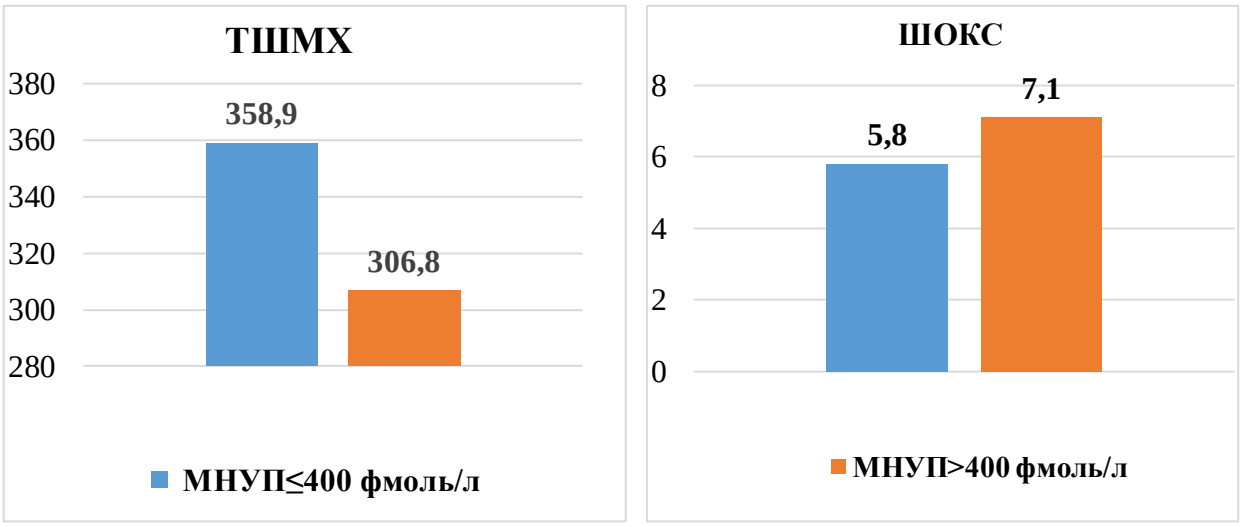


Рисунок 3.2. Взаимосвязь показателей теста шестиминутной ходьбы и шкалы оценки клинического состояния с уровнем мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Согласно результатам эхокардиографического исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью, систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса менее 40 %) была выявлена у 48 (31,6 %) больных. У 61 (40,1 %) пациента отмечалось умеренное снижение сократительной функции левого желудочка (фракция выброса 40–49 %). У остальных 43 (28,2 %) пациентов фракция выброса левого желудочка превышала 50 %.

Нарушение диастолической функции было выявлено у 134 (88,1 %) пациентов. При этом диастолическая дисфункция I типа (нарушение релаксации) диагностирована у 52 (38,8 %) больных, II типа (псевдонормальный тип) — у 45 (33,6 %) пациентов, а III типа (рестриктивный тип) — у 37 (27,6 %) обследованных.

Анализ взаимосвязи между уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP) и показателями фракции выброса у пациентов с хронической сердечной

недостаточностью выявил наличие статистически значимой ассоциации между данными параметрами (табл. 3.3).

Изучение взаимосвязи показателей систолической и диастолической функции левого желудочка с концентрацией BNP показало, что у пациентов с уровнем BNP более 400 фмоль/мл отмечались достоверно более низкие значения фракции выброса и более высокие показатели конечного диастолического объёма (КДО) и конечного систолического объёма (КСО) по сравнению с пациентами, у которых уровень BNP был менее 400 фмоль/мл (табл. 3.4).

Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение концентрации BNP сопровождается ухудшением насосной функции сердца и прогрессированием процессов ремоделирования левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Таблица 3.3

Взаимосвязь между фракцией выброса левого желудочка и уровнем мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Показатель	ФВ>50%(n=48)	ФВ<40-49%(n=61)	ФВ<40%(n=43)
МНУП (фмоль/мл)	461,6±29,8	689,5±44,8	781,4±32,9

Таблица 3.4

Взаимосвязь показателей систолической и диастолической функции левого желудочка с уровнем мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (M±SD)

Показатели	Количества пациенов (n=152)		
	МНУП≤400 фмоль/мл (n=83)	МНУП>400 фмоль/мл (n=69)	p
КДО, мл (конечный диастолический объём)	159,6±18,3	185,4±19,9	p<0,05

КСО, мл (конечный систолический объём)			p<0,05
ФВ, % (фракция выброса)			p<0,05
МС, дин/см² (меридиональный миокардиальный стресс)			
E, см/с (максимальная скорость раннего диастолического наполнения)	62,5±9,03	58,8±12,1	p<0,05
A, см/с (максимальная скорость позднего диастолического наполнения)	64,6±10,3	60,9±13,8	p>0,05
E/A	1,231±0,338	0,902±0,328	p>0,05
IVRT, мс (время изоволюмического расслабления левого желудочка)	84,3±11,9	85,04±14,97	p>0,05
DT, мс (время замедления раннего диастолического наполнения)	182,5±23,8	188,4±21,7	p>0,05

Примечание: ** – различия достоверны по сравнению с показателями между группами (p<0,05).*

Таким образом, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью было выявлено достоверное повышение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP), при этом его концентрация ассоциировалась с функциональным классом заболевания. У больных с ХСН II функционального класса преимущественно отмечались умеренно повышенные значения BNP, тогда как у пациентов с ХСН III функционального класса регистрировались высокие показатели данного биомаркера.

Установлена достоверная корреляционная связь между уровнем BNP и показателями ремоделирования сердца. Так, между концентрацией BNP и фракцией выброса левого желудочка выявлена выраженная обратная корреляционная зависимость (r = -0,73), тогда как с конечным диастолическим объёмом левого желудочка отмечена прямая корреляционная связь (r = 0,70). Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение уровня BNP сопровождается прогрессированием структурно-функционального ремоделирования сердца и ухудшением сократительной способности миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

3.2. Особенности полиморфизма гена натрийуретического пептида NPPB (rs198389) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

В данном разделе представлены результаты исследования полиморфизма гена мозгового натрийуретического пептида NPPB (rs198389), локализованного на 1-й хромосоме и характеризующегося заменой нуклеотида тимина на цитозин (T/C).

Изучение частоты распределения аллелей T и C полиморфного варианта гена NPPB (rs198389) в контрольной группе (n=102) показало, что аллель T встречался в 59,8% случаев (n=122), тогда как аллель C выявлялся в 40,2% случаев (n=82).

Анализ генотипического распределения данного полиморфизма показал, что генотип T/T определялся у 36,3% обследованных (n=37), генотип T/C — у 47,1% (n=48), а генотип C/C — у 16,7% (n=17) лиц контрольной группы (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Распределение полиморфизма гена NPPB rs198389 в контрольной группе согласно закону Харди–Вайнберга

Аллеллар	**Частота аллелей**				
T	0.6				
C	0.4				
Генотипы	**Частота генотипов**		χ^2	**p**	**df**
	Наблюдаемая частота (Ho)	Ожидаемая частота (He)			
	0.36	0.36	0.007	0.8	1
T/T	0.47	0.48	0.022		
T/C	0.17	0.16	0.016		
C/C	1.0	1.0	0.046		

Примечание. Распределение генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB в контрольной группе соответствует равновесию Харди–Вайнберга (χ^2=0,007; p=0,8), что свидетельствует о репрезентативности исследуемой выборки и отсутствии статистически значимых отклонений от ожидаемого распределения генотипов.

В общей группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (n = 134) доля аллеля T составила 51,1% (n = 137), тогда как частота аллеля C увеличилась до 48,9% (n = 131).

Наряду с этим были выявлены изменения в распределении генотипов: частота генотипа T/T снизилась до 25,4% (n = 34), тогда как частота гетерозиготного генотипа T/C возросла до 51,5% (n = 69), а генотипа C/C — до 23,1% (n = 31).

Полученные данные свидетельствуют о возможной связи полиморфизма rs198389 гена NPPB, в частности генотипа C/C, с повышенным риском развития хронической сердечной недостаточности.

Оценка частоты распределения генотипов полиморфного варианта rs198389 гена NPPB в группе пациентов с ХСН показала соответствие наблюдаемых частот ожидаемому распределению согласно закону Харди–Вайнберга: для генотипа T/T — 0,25 и 0,26 ($\chi^2 = 0,03$), для генотипа T/C — 0,51 и 0,50 ($\chi^2 = 0,06$), для генотипа C/C — 0,23 и 0,24 ($\chi^2 = 0,03$), при $p = 0,7$.

Аналогично в контрольной группе распределение генотипов также соответствовало равновесию Харди–Вайнберга: для генотипа T/T — 0,36 и 0,36 ($\chi^2 = 0,007$), для генотипа T/C — 0,47 и 0,48 ($\chi^2 = 0,022$), для генотипа C/C — 0,17 и 0,16 ($\chi^2 = 0,016$), при $p = 0,8$.

Таким образом, как в группе пациентов с ХСН, так и в контрольной группе наблюдаемое распределение генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB соответствовало ожидаемому распределению по закону Харди–Вайнберга, что подтверждает репрезентативность исследуемых выборок и корректность проведённого генотипирования.

Таблица 3.6

Распределение полиморфизма rs198389 гена NPPB в группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью согласно закону Харди–Вайнберга

Аллеллы	**Частота аллелов**				
T	0.51				
C	0.49				
Генотипы	**Частота генотипов**		**χ^2**	**p**	**df**
	Наблюдаемая частота (Но)	Ожидаемая частота (Не)			
T/T	0.25	0.26	0,03	0.7	1

T/C	0.51	0.5	0.06		
C/C	0.24	0.24	0.03		

Примечание. Распределение генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB у пациентов с хронической сердечной недостаточностью соответствует равновесию Харди–Вайнберга (p>0,05).

Кроме того, в общей группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью наблюдался умеренный уровень гетерозиготности по локусу rs198389 гена NPPB. Так, показатель наблюдаемой гетерозиготности составил 0,51 при ожидаемом значении 0,50. В контрольной группе соответствующие показатели составили 0,47 и 0,48 соответственно. Значения коэффициента отклонения (D) были равны +0,04 и −0,02, что свидетельствует об отсутствии существенных нарушений генетического равновесия и подтверждает средний уровень гетерозиготности исследуемого локуса в обеих группах.

Изучение взаимосвязи уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) с аллелями и генотипами полиморфизма rs198389 гена NPPB показало наличие выраженных различий между генетическими вариантами. У носителей аллеля T концентрация BNP составила 435,2±41,4 фмоль/мл, тогда как у носителей аллеля C данный показатель был значительно выше и достигал 843,9±67,5 фмоль/мл.

При анализе генотипов установлено, что у пациентов с генотипом T/T уровень BNP составил 417,7±53,4 фмоль/мл, у носителей генотипа T/C — 604,8±71,7 фмоль/мл, а максимальные значения наблюдались у пациентов с генотипом C/C — 896,8±82,7 фмоль/мл. Полученные результаты свидетельствуют о дозозависимом влиянии аллеля C на концентрацию BNP в крови.

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB в зависимости от функционального класса ХСН выявил определённые особенности. У пациентов с ХСН I функционального класса (n=46) частота

аллелей практически не отличалась от показателей контрольной группы. Частота аллеля Т составила 59,8% (n=55) против 59,8% (n=122) в контроле, а аллеля С — 40,2% (n=37) против 40,2% (n=82) соответственно.

Аналогичная картина наблюдалась и при анализе генотипического распределения. Частота генотипа Т/Т у пациентов с ХСН I ФК составила 37,0% (n=17) против 36,3% (n=37) в контрольной группе, генотипа Т/С — 45,6% (n=21) против 47,1% (n=48), а генотипа С/С — 17,4% (n=8) против 16,7% (n=17) соответственно (рис. 3.3 и 3.4).

Таким образом, у пациентов с ХСН I функционального класса распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB практически не отличалось от контрольной группы, тогда как повышение уровня BNP было наиболее выражено у носителей аллеля С и особенно у пациентов с генотипом С/С, что может свидетельствовать о его возможной роли в прогрессировании хронической сердечной недостаточности.

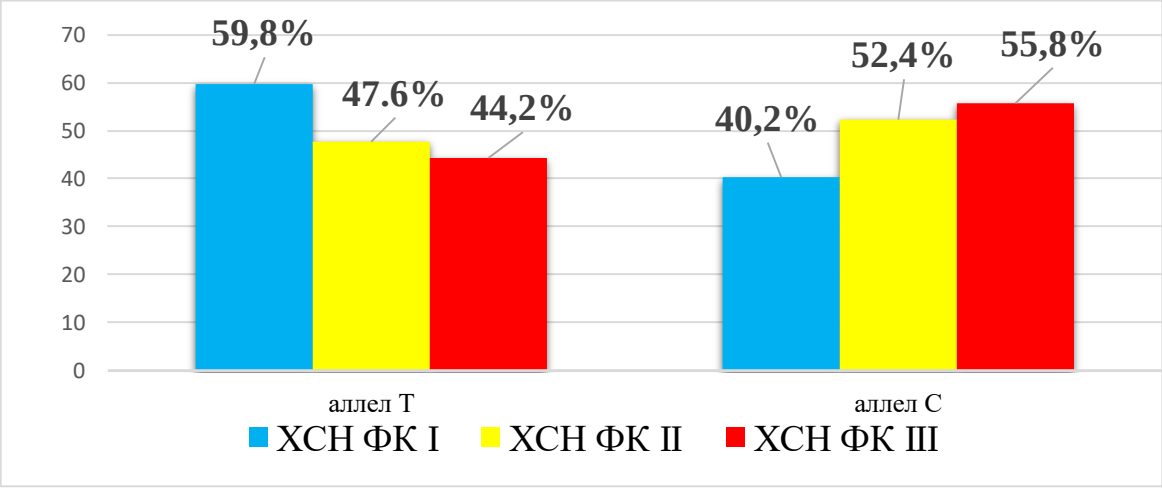


Рисунок 3.3. Распределение частоты встречаемости аллелей полиморфизма rs198389 гена NPPB в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности

Начиная с группы пациентов с ХСН II функционального класса (n=62), были выявлены изменения в распределении аллелей полиморфизма rs198389 гена NPPB. Частота аллеля T снизилась до 47,6% (n=59), тогда как частота аллеля C увеличилась до 52,4% (n=65).

Соответственно изменилось и распределение генотипов: доля генотипа T/T снизилась до 19,3% (n=12), тогда как частота генотипов T/C и C/C возросла до 56,4% (n=35) и 24,2% (n=15) соответственно.

Наиболее выраженные изменения были зарегистрированы у пациентов с ХСН III функционального класса (n=26). В данной группе частота аллеля T составила 44,2% (n=23), тогда как частота аллеля C достигла 55,8% (n=29). Распределение генотипов характеризовалось дальнейшим уменьшением доли генотипа T/T до 19,2% (n=5) и увеличением частоты генотипов T/C и C/C, которые составили 50,0% (n=13) и 30,8% (n=8) соответственно.

Таким образом, по мере прогрессирования хронической сердечной недостаточности от I к III функциональному классу отмечалось постепенное увеличение частоты аллеля C и генотипа C/C полиморфизма rs198389 гена NPPB, сопровождавшееся снижением частоты аллеля T и генотипа T/T. Полученные данные свидетельствуют о возможной ассоциации аллеля C с более тяжёлым течением хронической сердечной недостаточности и прогрессированием заболевания.

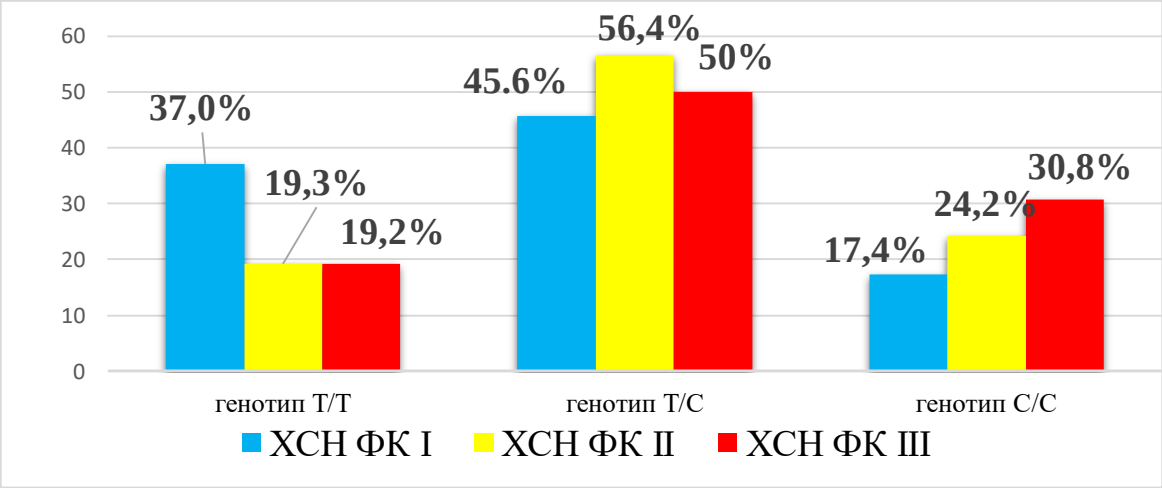


Рисунок 3.4.

Распределение частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от функционального класса

Таким образом, как в общей группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью, так и среди больных с ХСН II и III функционального класса отмечалось снижение частоты благоприятного аллеля Т и генотипа Т/Т. Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB между группой пациентов с ХСН и контрольной группой показал, что развитие заболевания ассоциировано с увеличением частоты носительства неблагоприятного аллеля С, а также генотипов Т/С и С/С. Кроме того, частота встречаемости указанных генетических вариантов возрастала по мере увеличения тяжести хронической сердечной недостаточности.

В общей группе пациентов с ХСН частота неблагоприятного аллеля С была выше по сравнению с контрольной группой в 1,4 раза (χ^2=3,5; P=0,06; OR=1,4; 95% ДИ: 0,98–2,06). Одновременно в группе пациентов с ХСН отмечалось снижение частоты благоприятного генотипа Т/Т (χ^2=3,2; P=0,07; OR=0,6; 95% ДИ: 0,34–1,04), а также увеличение частоты генотипов Т/С (χ^2=0,4; P=0,5; OR=1,2; 95% ДИ: 0,71–2,0) и С/С (χ^2=1,5; P=0,2; OR=1,5; 95% ДИ: 0,77–2,90). Частота генотипов

T/C и C/C у пациентов с ХСН превышала показатели контрольной группы соответственно в 1,2 и 1,5 раза (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Особенности распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB у лиц узбекской национальности и пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Аллель и генотиплар	Показатель				χ^2	P	OR	95% CI
	ХСН n=134		Контрольная группа n=102					
	n	%	n	%				
T	137	51.1	122	59.8	3.5	0.06	1.4	0.98-2.06
C	131	48.9	82	40.2				
T/T	34	25.4	37	36.3	3.2	0.07	0.6	0.34- 1.04
T/C	69	51.5	48	47.1	0.4	0.5	1.2	0.71-2.0
C/C	31	23.1	17	16.7	1.5	0.2	1.5	0.77- 2.90

Примечание: χ^2 — критерий Пирсона; OR — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

В общей группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью по сравнению с контрольной группой отмечалось снижение частоты гомозиготного носительства аллеля T (51,1% против 59,8%) и генотипа T/T (25,4% против 36,3%), что может свидетельствовать об уменьшении их потенциального защитного влияния в отношении развития ХСН.

Одновременно у пациентов с ХСН наблюдалось увеличение частоты гомозиготного генотипа C/C в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой (23,1% против 16,7%; χ^2=1,5; P=0,2; OR=1,5; 95% ДИ 0,77–2,90), что указывает на

наличие тенденции к ассоциации данного генотипа с повышенным риском возникновения и прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

В отличие от общей группы пациентов с ХСН, характеризующейся тенденцией к увеличению частоты неблагоприятного аллеля С и генотипа С/С, у больных с ХСН I функционального класса каких-либо изменений в распределении аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB по сравнению с контрольной группой выявлено не было.

Так, частота аллеля Т у пациентов с ХСН I ФК составила 59,8%, что полностью соответствовало показателю контрольной группы (59,8%). Аналогичная картина наблюдалась и для аллеля С — 40,2% против 40,2% соответственно ($\chi^2<3,85$; $p>0,05$; OR=1,0; 95% ДИ 0,61–1,65).

Частота генотипов Т/Т (37,0% против 36,3%; $\chi^2<3,85$; $p>0,05$; OR=1,0; 95% ДИ 0,50–2,10), Т/С (45,6% против 47,1%; $\chi^2<3,85$; $p>0,05$; OR=0,9; 95% ДИ 0,40–1,90) и С/С (17,4% против 16,7%; $\chi^2<3,85$; $p>0,05$; OR=1,0; 95% ДИ 0,42–2,65) также достоверно не отличалась от показателей контрольной группы (табл. 3.8).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об отсутствии статистически значимой связи между полиморфизмом rs198389 гена NPPB и развитием хронической сердечной недостаточности I функционального класса. Это позволяет предположить, что влияние данного генетического варианта становится более выраженным по мере прогрессирования заболевания и увеличения функционального класса ХСН.

Таблица 3.8

Особенности распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB у пациентов с хронической сердечной недостаточностью I функционального класса

Аллель и генотипы	Показатель		χ^2	P	OR	95% CI
	ХСН I ФК n=46	Контрольная				

			группа n=102					
	n	%	n	%				
T	55	59.8	122	59.8	<3.85	>0.05	1.0	0.61- 1.65
C	37	40.2	82	40.2				
T/T	17	37.0	37	36.3	<3.85	>0.05	1.0	0.50-2.1
T/C	21	45.6	48	47.1	<3.85	>0.05	0.9	0.4-1.9
C/C	8	17.4	17	16.7	<3.85	>0.05	1.0	0.42- 2.65

Примечание: χ^2 — критерий Пирсона; OR — отношение шансов (Odds Ratio); CI — 95% доверительный интервал.

Сравнительная оценка частоты встречаемости аллеля С и генотипа Т/Т относительно контрольной группы выявила наличие признаков генетической ассоциации между риском развития хронической сердечной недостаточности II функционального класса и полиморфизмом rs198389 гена NPPB (табл. 3.9).

Частота встречаемости минорного аллеля С у пациентов с ХСН II ФК была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой и увеличивалась в 1,6 раза (52,4% против 40,2%; χ^2=4,7; p=0,03; OR=1,6; 95% ДИ: 1,04–2,57).

Одновременно у пациентов с ХСН II ФК отмечалось достоверное снижение частоты благоприятного генотипа Т/Т (19,3% против 36,3%; χ^2=5,3; p=0,02; OR=0,4; 95% ДИ: 0,19–0,89).

Несмотря на увеличение частоты генотипов Т/С и С/С среди пациентов с ХСН II ФК соответственно в 1,5 раза (56,4% против 47,1%; χ^2=1,4; p=0,2; OR=1,5; 95% ДИ: 0,77–2,75) и 1,6 раза (24,2% против 16,7%; χ^2=1,4; p=0,2; OR=1,6; 95% ДИ: 0,73–3,48), статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой выявлено не было.

Таким образом, развитие хронической сердечной недостаточности II функционального класса ассоциировано с повышенной частотой носительства аллеля C и снижением частоты генотипа T/T полиморфизма rs198389 гена NPPB, что свидетельствует о возможном участии данного генетического варианта в прогрессировании заболевания (табл. 3.9).

Таблица 3.9

Особенности распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB у пациентов с ХСН II функционального класса

Аллель и генотипы	Показатель				χ^2	P	OR	95% CI
	ХСН II ФК n=46		Контрольная группа n=102					
	n	%	n	%				
T	59	47.6	122	59.8	4.7	0.03	1.6	1.04-2.57
C	65	52.4	82	40.2				
T/T	12	19.3	37	36.3	5.3	0.02	0.4	0.19-0.89
T/C	35	56.4	48	47.1	1.4	0.2	1.5	0.77-2.75
C/C	15	24.2	17	16.7	1.4	0.2	1.6	0.73-3.48

Примечание: χ^2 — критерий Пирсона; OR (Odds Ratio) — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Результаты сравнительной оценки частоты встречаемости C-аллеля и генотипа T/T относительно контрольной группы свидетельствуют о наличии признаков генетической ассоциации между риском развития ХСН II функционального класса и полиморфизмом rs198389 гена NPPB.

Частота встречаемости минорного C-аллеля у пациентов с ХСН II ФК была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой и составила 52,4% против 40,2% соответственно (χ^2=4,7; p=0,03; OR=1,6; 95% ДИ: 1,04–2,57).

Это указывает на возможную связь данного аллеля с повышенным риском развития ХСН II ФК.

Одновременно у пациентов с ХСН II ФК отмечалось достоверное снижение частоты встречаемости генотипа T/T по сравнению с контрольной группой — 19,3% против 36,3% соответственно (χ^2=5,3; p=0,02; OR=0,4; 95% ДИ: 0,19–0,89), что позволяет предположить его потенциальный протективный эффект.

Несмотря на увеличение частоты генотипов T/C (56,4% против 47,1%) и C/C (24,2% против 16,7%) у больных ХСН II ФК, статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой выявлено не было (p>0,05).

Таким образом, развитие ХСН II функционального класса ассоциировано с носительством C-аллеля полиморфизма rs198389 гена NPPB, тогда как генотип T/T может обладать защитным эффектом в отношении прогрессирования заболевания (табл. 3.9).

Аналогичная закономерность была подтверждена и при сравнительном анализе распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB у пациентов с ХСН II функционального класса по сравнению с больными ХСН I функционального класса. Полученные данные характеризовались тенденцией к увеличению частоты встречаемости C-аллеля (52,4% против 40,2%; χ^2=3,1; p=0,07; OR=1,6; 95% ДИ: 0,95–2,82) и достоверным снижением частоты генотипа T/T (19,3% против 37,0%; χ^2=4,2; p=0,04; OR=0,4; 95% ДИ: 0,17–0,97).

В то же время частота встречаемости генотипа T/C (56,4% против 45,6%; χ^2=1,2; p=0,3; OR=1,5; 95% ДИ: 0,71–3,32) и генотипа C/C (24,2% против 17,4%; χ^2=0,7; p=0,4; OR=1,5; 95% ДИ: 0,58–3,95) статистически значимо не различалась между группами (табл. 3.10).

Таблица 3.10

Сравнительная характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB у пациентов с хронической сердечной недостаточностью I и II функционального класса

Аллель и генотипы	Показатель				χ^2	P	OR	95% CI
	ХСН I ФК n=46		ХСН II ФК n=46					
	n	%	n	%				
T	55	59.8	59	47.6	3.1	0.07	1.6	0.95- 2.82
C	37	40.2	65	52.4				
T/T	17	37.0	12	19.3	4.2	0.04	0.4	0.17-0.97
T/C	21	45.6	35	56.4	1.2	0.3	1.5	0.71-3.32
C/C	8	17.4	15	24.2	0.7	0.4	1.5	0.58-3.95

Результаты анализа полиморфизма rs198389 гена NPPB у пациентов с ХСН II функционального класса показали, что увеличение частоты встречаемости неблагоприятного С-аллеля и снижение частоты встречаемости благоприятного генотипа Т/Т достоверно ассоциированы с повышенным риском развития ХСН II функционального класса.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB в группе пациентов с ХСН III функционального класса по сравнению с контрольной группой и пациентами с ХСН I функционального класса выявил более выраженные различия. Установлено, что носительство минорного С-аллеля было связано с достоверным увеличением риска прогрессирования заболевания в 1,9 раза (55,8% против 40,2%; χ^2=4,1; p=0,04; OR=1,9; 95% ДИ: 1,01–3,46).

Одновременно отмечалась тенденция к снижению частоты встречаемости генотипа Т/Т (19,2% против 36,3%; χ^2=2,7; p=0,1; OR=0,4; 95% ДИ: 0,14–1,20) и увеличению частоты встречаемости генотипа С/С (30,8% против 16,7%; χ^2=2,6; p=0,1; OR=2,2; 95% ДИ: 0,83–5,93). Несмотря на отсутствие статистической значимости для указанных генотипов, выявленные тенденции свидетельствуют о

возможной роли генотипа C/C в прогрессировании хронической сердечной недостаточности и развитии более тяжелых функциональных классов заболевания (табл. 3.11).

Таблица 3.11

Особенности распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса.

Аллель и генотипы	Показатель				χ^2	P	OR	95% CI
	ХСН ФК III n=26		Контрольная группа n=102					
	n	%	n	%				
T	23	44.2	122	59.8	4.1	0.04	1.9	1.01-3.46
C	29	55.8	82	40.2				
T/T	5	19.2	37	36.3	2.7	0.1	0.4	0.14-1.20
T/C	13	50.0	48	47.1	0.07	0.8	1.1	0.47- 2.6
C/C	8	30.8	17	16.7	2.6	0.1	2.2	0.83- 5.93

Пациенты с ХСН III функционального класса по сравнению с больными ХСН I функционального класса характеризовались тенденцией к почти двукратному увеличению частоты встречаемости C-аллеля полиморфизма rs198389 гена NPPB (55,8% против 40,2%; χ^2=3,2; p=0,07; OR=1,9; 95% ДИ: 0,94–3,72). Одновременно отмечалось снижение частоты встречаемости генотипа T/T (19,2% против 37,0%; χ^2=2,5; p=0,1; OR=0,4; 95% ДИ: 0,13–1,27) и увеличение доли носителей генотипа C/C в 2,1 раза (30,8% против 17,4%; χ^2=1,7; p=0,2; OR=2,1; 95% ДИ: 0,68–6,52) (табл. 3.12).

Таблица 3.12

Особенности распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB у пациентов с хронической сердечной недостаточностью I и III функционального класса

Аллель и генотипы	Показатель				χ^2	P	OR	95% CI
	ХСН I ФК n=46		ХСН ФК III n=26					
	n	%	n	%				
T	55	59.8	23	44.2	3.2	0.07	1.9	0.94-3.72
C	37	40.2	29	55.8				
T/T	17	37.0	5	19.2	2.5	0.1	0.4	0.13-1.27
T/C	21	45.6	13	50.0	0.1	0.7	1.2	0.45-3.1
C/C	8	17.4	8	30.8	1.7	0.2	2.1	0.68-6.52

Таким образом, изучение особенностей распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB и оценка их значения в риске развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) позволили установить важную роль функционально неблагоприятного С-аллеля в формировании заболевания.

В частности, увеличение частоты встречаемости С-аллеля было связано с почти двукратным повышением риска развития ХСН II и III функционального класса ($p<0,05$).

Кроме того, полученные результаты свидетельствуют о снижении протективного значения благоприятного генотипа Т/Т и увеличении частоты неблагоприятного генотипа С/С по мере прогрессирования заболевания от I к II и III функциональному классу.

Полученные данные позволяют рассматривать С-аллель локуса rs198389 гена NPPB как генетический маркер повышенного риска развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности II и III функционального класса. Носительство данного аллеля ассоциировано с более высокой вероятностью формирования тяжелых клинических форм заболевания,

что подтверждает его потенциальное значение в качестве прогностического молекулярно-генетического маркера ХСН.

3.3. Прогностическое значение полиморфизма гена натрийуретического пептида NPPB (rs198389) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

С целью оценки прогностического значения полиморфизма rs198389 гена NPPB у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) было изучено его взаимосвязь с уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP), а также показателями систолической и диастолической функции сердца.

Оценка распределения частоты генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB в зависимости от величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) показала, что у пациентов с ФВ >50% наиболее часто встречался генотип T/T — в 41,9% случаев (n=18), тогда как доля носителей генотипов T/C и C/C составила соответственно 44,2% (n=19) и 13,9% (n=6). Среди пациентов с ФВ 40–49% частота генотипов составила: T/T — 19,7% (n=12), T/C — 57,4% (n=35) и C/C — 22,9% (n=13).

Наиболее выраженные различия были выявлены в группе больных ХСН с ФВ <40%, где частота генотипа T/T снизилась до 13,3% (n=4), тогда как частота генотипа C/C увеличилась до 36,7% (n=11) (табл. 3.13).

При анализе различий в распределении генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB между пациентами с ФВ >50% и ФВ 40–49% установлено, что у больных со сниженной сократительной функцией миокарда доля носителей неблагоприятного генотипа C/C была почти в 3 раза выше, чем у пациентов с сохранённой фракцией выброса (22,9% против 13,9%). Кроме того, частота благоприятного генотипа T/T у пациентов с ФВ >50% была статистически значимо выше по сравнению с группой ФВ 40–49% (41,9% против 19,7%; χ^2=5,8; p=0,02; RR=2,1; 95% ДИ: 1,13–3,87; OR=2,9; 95% ДИ: 1,2–6,91).

Полученные данные свидетельствуют о том, что носительство генотипа C/C полиморфизма rs198389 гена NPPB ассоциировано с более выраженным снижением сократительной функции левого желудочка, тогда как генотип T/T может рассматриваться как фактор, связанный с более благоприятным функциональным состоянием миокарда.

Таблица 3.13

Особенности распределения генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB в зависимости от фракции выброса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Группы	Генотипы					
	T/T		T/C		C/C	
	n	%	n	%	n	%
ФВ> 50%, n=43	18	41.9	19	44.2	6	13.9
ФВ = 40-49%, n = 61	12	19.7	35	57.4	13	22.9
ФВ <40%, n=30	4	13.3	15	50.0	11	36.7
ХСН, n=134	34	25.4	69	51.5	31	23.1

Параллельно отмечалась тенденция к изменению частоты встречаемости генотипа T/C, однако выявленные различия не достигли уровня статистической значимости (57,4% против 44,2%; χ^2=2,0; p=0,1; RR=0,7; 95% ДИ: 0,50–1,12; OR=0,6; 95% ДИ: 0,25–1,20).

Аналогично, для генотипа C/C статистически значимых различий между сравниваемыми группами выявлено не было (22,9% против 13,9%; χ^2=1,0; p=0,3; RR=0,7; 95% ДИ: 0,64–3,70; OR=0,8; 95% ДИ: 0,59–4,92) (табл. 3.14).

Таким образом, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью снижение фракции выброса сопровождается уменьшением частоты встречаемости благоприятного генотипа T/T и увеличением доли носителей неблагоприятных генотипов T/C и C/C полиморфизма rs198389 гена NPPB, что может

свидетельствовать об их участии в прогрессировании систолической дисфункции левого желудочка.

Таблица 3.14

Особенности распределения генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB в зависимости от фракции выброса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Генотипы	Показатели				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	ФВ>50%		ФВ=40-49%							
	n	%	n	%						
T/T	18	41.9	12	19.7	5.8	0.02	2.1	1.13- 3.87	2.9	1.2- 6.91
T/C	19	44.2	35	57.4	2.0	0.1	0.7	0.50- 1.12	0.6	0.25- 1.2
C/C	6	13.9	13	22.9	1.0	0.3	0.7	0.64- 3.7	0.8	0.59- 4.92

С учетом полученных данных можно отметить, что генотипический вариант T/T выполняет защитную роль у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при снижении фракции выброса до 40–49%, тогда как генотип C/C способствует прогрессированию систолической дисфункции и дальнейшему снижению фракции выброса левого желудочка.

Сравнительный анализ носительства генотипических вариантов полиморфизма rs198389 гена NPPB у пациентов с ХСН и фракцией выброса <40% и >50% выявил статистически значимые различия. Так, у пациентов с ФВ <40% отмечалось достоверное снижение частоты встречаемости благоприятного генотипа T/T (13,3% против 41,9%; χ^2=6,8; p=0,01; RR=0,3; 95% ДИ: 0,12–0,84; OR=0,2; 95% ДИ: 0,06–0,71).

Одновременно было выявлено увеличение частоты носительства мутантного генотипа C/C в 2,6 раза (36,7% против 13,9%; χ^2=5,1; p=0,02; RR=2,6; 95% ДИ: 1,09–6,32; OR=3,6; 95% ДИ: 1,14–11,4) (табл. 3.15).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что генотип Т/Т может рассматриваться как потенциальный протективный фактор сохранения систолической функции миокарда, тогда как носительство генотипа С/С ассоциировано с более выраженным снижением фракции выброса и прогрессированием хронической сердечной недостаточности.

Таблица 3.15

Особенности распределения генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при фракции выброса <40% и >50%

Генотипы	Показатели				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	ФВ <40%		ФВ >50%							
	n	%	n	%						
Т/Т	4	13.3	18	41.9	6.8	0.01	0.3	0.12- 0.84	0.2	0.06- 0.71
Т/С	15	50.0	19	44.2	0.2	0.6	1.1	0.69- 1.84	1.3	0.49- 3.21
С/С	11	36.7	6	13.9	5.1	0.02	2.6	1.09- 6.32	3.6	1.14- 11.1

Полученные результаты свидетельствуют о снижении протективного значения благоприятного генотипа Т/Т и, напротив, об усилении влияния неблагоприятного генотипа С/С у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фракцией выброса менее 40%. На основании этих данных можно предположить, что указанные генотипические варианты могут рассматриваться в качестве независимых прогностических маркеров прогрессирования ХСН.

О вкладе мутантного генотипа С/С полиморфизма rs198389 гена NPPB в повышение риска развития ХСН со сниженной фракцией выброса (<40%) свидетельствуют результаты сравнения с группой пациентов, имеющих умеренно

сниженную фракцию выброса (40–49%). В данной группе частота встречаемости генотипа C/C была в 2,1 раза выше у пациентов с ФВ <40% (36,7% против 22,9%; χ^2=2,3; p=0,1; RR=1,9; 95% ДИ: 0,86–3,31; OR=2,1; 95% ДИ: 0,79–5,48) (табл. 3.16).

Несмотря на отсутствие статистической значимости (p>0,05), выявленная тенденция указывает на возможную связь генотипа C/C с прогрессированием систолической дисфункции миокарда и ухудшением функционального состояния левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Таблица 3.16

Особенности распределения генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при фракции выброса <40% и 40–49%

Генотипы	Показатели				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	ФВ <40%		ФВ =40-49%							
	n	%	n	%						
T/T	4	13.3	12	19.7	0.6	0.4	0.7	0.23-1.9	0.6	0.18-2.10
T/C	15	50.0	35	57.4	0.6	0.4	1.0	0.56- 1.3	0.7	0.29- 1.72
C/C	11	36.7	13	22.9	2.3	0.1	1.9	0.86- 3.31	2.1	0.79- 5.48

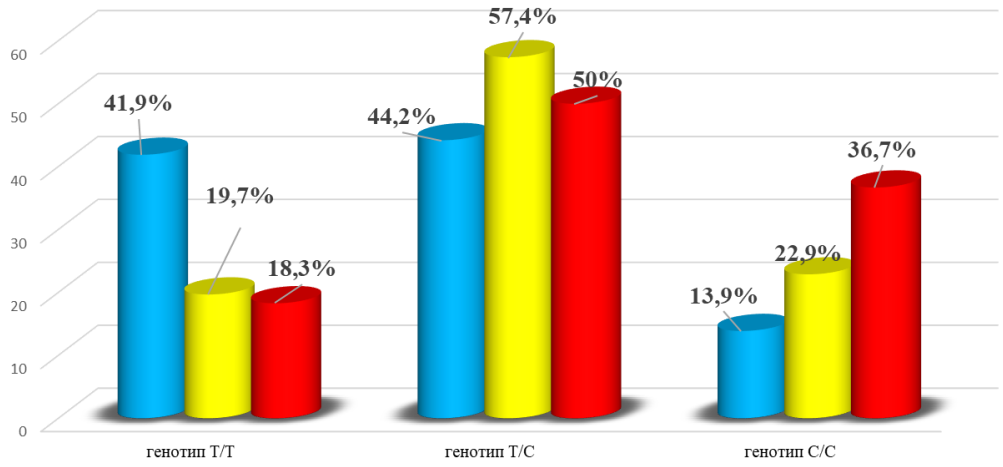
Примечание: χ^2 — критерий Пирсона; RR — относительный риск; OR — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Таким образом, результаты изучения особенностей полиморфизма rs198389 гена NPPB в группах пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от величины фракции выброса левого желудочка свидетельствуют о наличии протективного влияния генотипа T/T в отношении развития выраженной систолической дисфункции миокарда. Установлено, что носительство данного генотипа ассоциировано с меньшей вероятностью снижения фракции выброса менее 40%.

В то же время функционально неблагоприятный гомозиготный вариант C/C данного локуса достоверно ассоциирован с повышенным риском формирования

тяжелых клинических форм хронической сердечной недостаточности, сопровождающихся значительным снижением сократительной функции левого желудочка (ФВ <40%). Частота встречаемости генотипа С/С возрастала по мере прогрессирования систолической дисфункции, что свидетельствует о его возможном участии в неблагоприятном ремоделировании миокарда и ухудшении клинического течения заболевания.

Полученные данные позволяют рассматривать генотип С/С полиморфизма rs198389 гена NPPB как независимый прогностически неблагоприятный генетический маркер тяжелого течения хронической сердечной недостаточности и снижения фракции выброса левого желудочка менее 40% (рис. 3.7).



ФВ >50% n=43, ФВ =40-49 % n=61, ФВ <40% n=30

NPPB Рисунок 3.5. Распределение частоты генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB в зависимости от показателя фракции выброса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Анализ результатов распределения трёх генотипических вариантов полиморфизма rs198389 гена NPPB (Т/Т, Т/С и С/С) у пациентов с ХСН в зависимости от типа диастолической дисфункции левого желудочка (нарушение

релаксации, псевдонормальный и рестриктивный типы) показал различия в частоте их встречаемости.

Частота генотипа Т/Т составила соответственно 36,5% (n=19), 17,8% (n=8) и 18,9% (n=7) у пациентов с нарушением релаксации, псевдонормальным и рестриктивным типами диастолической дисфункции. Для генотипа Т/С указанные показатели составили соответственно 46,1% (n=24), 51,1% (n=23) и 59,5% (n=22).

Частота встречаемости генотипа С/С составила соответственно 17,3% (n=9), 31,1% (n=14) и 21,6% (n=8) у пациентов с нарушением релаксации, псевдонормальным и рестриктивным типами диастолической дисфункции левого желудочка (табл. 3.17).

Таблица 3.17

Особенности распределения генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB при различных типах диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Группы	Генотипы					
	Т/Т		Т/С		С/С	
	n	%	n	n	%	n
Нарушение релаксации, n=52	19	36.5	24	19	36.5	24
Псевдонормальный тип, n=45	8	17.8	23	8	17.8	23
Рестриктивный тип, n=37	7	18.9	22	7	18.9	22
Все пациенты, n=134	34	25.4	69	34	25.4	69

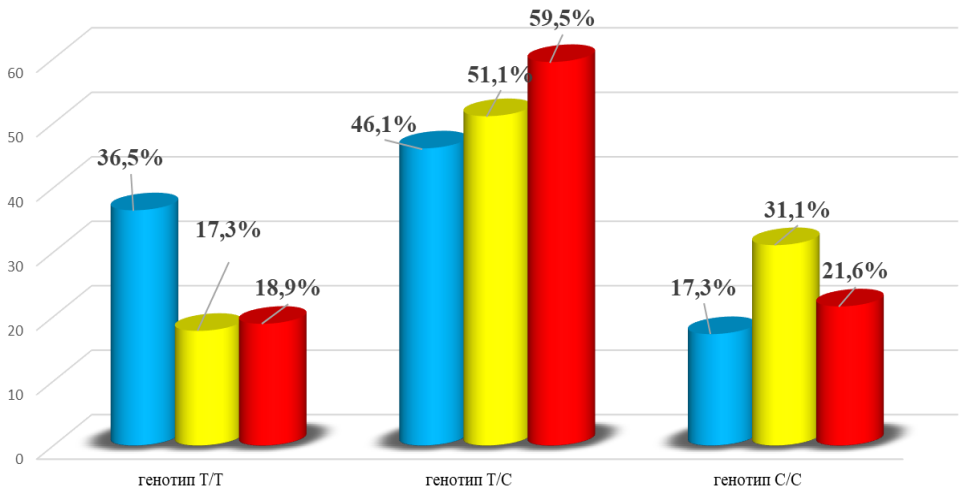
Ш

У

пациентов с псевдонормальным типом хронической сердечной недостаточности (группа Б) по сравнению с пациентами с ХСН и нарушением релаксации (группа

А) выявлено статистически значимое снижение частоты генотипа T/T в 2,7 раза (17,8% против 36,5%; χ^2=4,2; p=0,04; RR=2,0; 95% ДИ: 0,99–4,24; OR=2,7; 95% ДИ: 1,03–6,8).

Одновременно отмечалась тенденция к увеличению частоты встречаемости генотипа C/C (31,1% против 17,3%; χ^2=2,5; p=0,1; RR=0,6; 95% ДИ: 0,26–1,16; OR=0,5; 95% ДИ: 0,17–1,20), а также незначительное повышение частоты гетерозиготного генотипа T/C (51,1% против 46,1%; χ^2=0,2; p=0,6; RR=0,9; 95% ДИ: 0,59–1,36; OR=0,8; 95% ДИ: 0,36–1,82) (табл. 3.18).



Нарушение релаксации, n=52, Псевдонормальный тип, n=45, Рестриктивный тип, n=37

Рисунок 3.6. Распределение частоты генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB в зависимости от показателей диастолической функции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Полученные результаты свидетельствуют о снижении протективной роли полиморфизма, ассоциированного с генотипом T/T, в развитии псевдонормального типа хронической сердечной недостаточности. В противоположность этому, генотип C/C может рассматриваться как

потенциальный генетический маркер, связанный с повышенным риском формирования псевдонормального типа диастолической дисфункции при ХСН. Следует отметить, что при увеличении объёма исследуемой выборки различия в распределении неблагоприятного генотипа С/С могут приобрести статистическую значимость.

При сравнении групп пациентов с ХСН и нарушением релаксации миокарда и пациентов с рестриктивным типом диастолической дисфункции также выявлена тенденция к снижению частоты генотипа Т/Т (18,9% против 36,5%; χ^2=3,2; p=0,07; RR=0,5; 95% ДИ: 0,24–1,10), что может свидетельствовать об уменьшении его защитного влияния по мере прогрессирования нарушений диастолической функции левого желудочка.

Таблица 3.18

Особенности распределения генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при нарушении релаксации левого желудочка (группа А) и псевдонормальном типе диастолической дисфункции (группа Б).

Генотип	Показатели				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	А		Б							
	n	%	n	%						
Т/Т	19	36.5	8	17.8	4.2	0.04	2.0	0.99-4.24	2.7	1.03- 6.8
Т/С	24	46.1	23	51.1	0.2	0.6	0.9	0.59- 1.36	0.8	0.36- 1.82
С/С	9	17.3	14	31.1	2.5	0.1	0.6	0.26-1.16	0.5	0.17- 1.20

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью при сравнении групп с нарушением релаксации миокарда и рестриктивным типом диастолической дисфункции выявлена тенденция к снижению частоты генотипа Т/Т (18,9% против

36,5%; χ^2=3,2; p=0,07; RR=0,5; 95% ДИ: 0,24–1,10; OR=0,4; 95% ДИ: 0,10–1,09) и увеличению частоты генотипа T/C (59,5% против 46,1%; χ^2=1,5; p=0,2; RR=1,3; 95% ДИ: 0,86–1,91; OR=1,7; 95% ДИ: 0,72–4,01) в группе пациентов с рестриктивным типом диастолической дисфункции.

Вместе с тем увеличение частоты генотипа C/C в 1,3 раза не достигало статистической значимости (21,6% против 17,3%; χ^2=0,3; p=0,6; RR=1,2; 95% ДИ: 0,53–2,93; OR=1,3; 95% ДИ: 0,45–3,81).

Полученные данные свидетельствуют о том, что по мере прогрессирования диастолической дисфункции левого желудочка наблюдается тенденция к уменьшению доли носителей протективного генотипа T/T и увеличению распространённости генотипа T/C. Однако различия в частоте неблагоприятного генотипа C/C между группами пациентов с нарушением релаксации и рестриктивным типом диастолической дисфункции статистически значимыми не являются.

Таблица 3.19.

Особенности распределения генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB при нарушении релаксации и рестриктивном типе диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Генотипы	Показатели				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	B		A							
	n	%	n	%						
T/T	7	18.9	19	36.5	3.2	0.07	0.5	0.24- 1.10	0.4	0.1- 1.09
T/C	22	59.5	24	46.1	1.5	0.2	1.3	0.86- 1.91	1.7	0.72- 4.01
C/C	8	21.6	9	17.3	0.3	0.6	1.2	0.53-2.93	1.3	0.45- 3.81

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о снижении протективного эффекта генотипа T/T полиморфизма rs198389 гена NPPB при развитии рестриктивного типа хронической сердечной недостаточности. В то же время наличие генотипа T/C ассоциировано с увеличением риска развития данной формы заболевания в 1,7 раза.

При сравнительном анализе распределения генотипов T/T, T/C и C/C полиморфизма rs198389 гена NPPB между группами пациентов с рестриктивным и псевдонормальным типами ХСН статистически значимых различий выявлено не было. Частота генотипа T/T составила 18,9% и 17,8% соответственно (χ^2<3,85; p>0,05; RR=1,1; 95% ДИ: 0,42–2,66; OR=1,1; 95% ДИ: 0,35–3,31). Для генотипа T/C соответствующие показатели составили 59,5% и 51,1% (χ^2=0,5; p=0,4; RR=1,2; 95% ДИ: 0,78–1,71; OR=1,4; 95% ДИ: 0,58–3,37). Частота генотипа C/C составила 21,6% и 31,1% соответственно (χ^2=0,9; p=0,3; RR=0,7; 95% ДИ: 0,32–1,47; OR=0,6; 95% ДИ: 0,22–1,66) (таблица 3.20).

Полученные данные позволяют заключить, что между пациентами с рестриктивным и псевдонормальным типами диастолической дисфункции достоверных различий в распределении генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB не выявлено, что может свидетельствовать о сходном влиянии данного генетического маркера на развитие указанных вариантов диастолической дисфункции при хронической сердечной недостаточности.

Таблица 3.20

Различия в частоте генотипических вариантов полиморфизма rs198389 гена NPPB в подгруппах пациентов с рестриктивным (А) и псевдонормальным (Б) типами хронической сердечной недостаточности.

Генотипы	Количество обследованных генотипов	χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI

	В		Б							
	n	%	n	%						
T/T	7	18.9	8	17.8	<3.85	>0.05	1.1	0.42- 2.7	1.1	0.35- 3.3
T/C	22	59.5	23	51.1	0.5	0.4	1.2	0.78-1.71	1.4	0.58- 3.4
C/C	8	21.6	14	31.1	0.9	0.3	0.7	0.32- 1.5	0.6	0.22- 1.7

Таким образом, проведённое исследование особенностей полиморфизма rs198389 гена NPPB у пациентов с хронической сердечной недостаточностью показало отсутствие достоверной связи между риском развития ХСН I функционального класса и распространённостью предрасполагающих аллельных и генотипических вариантов данного гена, что не позволяет использовать данный генетический маркер для прогнозирования развития ХСН I ФК ($\chi^2<3,85$; $p>0,05$).

Следует отметить, что распределение аллелей и генотипов rs198389 гена NPPB у пациентов с ХСН II ФК и III ФК существенно отличалось как от контрольной группы, так и от пациентов с ХСН I ФК. Так, у пациентов с ХСН II ФК частота минорного аллеля С была достоверно выше по сравнению с контролем (52,4% против 40,2%; $\chi^2=4,7$; $p=0,03$), а частота протективного генотипа Т/Т была значительно ниже (19,3% против 36,3%; $\chi^2=5,3$; $p=0,02$). Аналогичные изменения выявлены при сравнении с пациентами ХСН I ФК ($\chi^2=3,1$; $p=0,07$ для аллеля С и $\chi^2=4,2$; $p=0,04$ для генотипа Т/Т).

У пациентов с ХСН III ФК также отмечено увеличение частоты аллеля С по сравнению с контрольной группой (55,8% против 40,2%; $\chi^2=4,1$; $p=0,04$), снижение частоты генотипа Т/Т (19,2% против 36,3%; $\chi^2=2,7$; $p=0,1$) и увеличение частоты генотипа С/С (30,8% против 16,7%; $\chi^2=2,6$; $p=0,1$). Аналогичные тенденции наблюдались и при сравнении с группой пациентов ХСН I ФК.

Полученные различия свидетельствуют о связи функционально неблагоприятного аллеля С с формированием более тяжёлых форм хронической

сердечной недостаточности. Наличие данного аллеля ассоциировано с почти двукратным увеличением риска развития ХСН II и III функциональных классов ($p<0,05$). Следовательно, неблагоприятный аллель С и генотип С/С локуса rs198389 гена NPPB могут рассматриваться как независимые генетические маркеры предрасположенности к развитию ХСН II–III функционального класса.

Одновременно установлено, что аллель Т локуса rs198389 гена NPPB оказывает защитное влияние не только на риск развития хронической сердечной недостаточности, но и на степень её тяжести, что подтверждается высокой статистической значимостью выявленных различий ($p<0,05$).

Анализ данных в зависимости от величины фракции выброса показал различный характер ассоциаций полиморфизма rs198389 гена NPPB. Функционально неблагоприятный гомозиготный вариант С/С достоверно увеличивает риск формирования тяжёлой клинической формы ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ <40%). Напротив, генотип Т/Т чаще встречался у пациентов с сохранённой фракцией выброса (ФВ >50%) и проявлял выраженный протективный эффект в отношении развития тяжёлых форм заболевания.

Кроме того, выявлены различия в частоте генотипических вариантов rs198389 гена NPPB при различных типах диастолической дисфункции левого желудочка (нарушение релаксации, псевдонормальный и рестриктивный типы). Было установлено, что гомозиготный генотип С/С достоверно повышает риск развития псевдонормального варианта хронической сердечной недостаточности. В то же время функционально благоприятный генотип Т/Т продемонстрировал защитное действие в отношении формирования ХСН с нарушением релаксации миокарда.

Таким образом, полиморфизм rs198389 гена NPPB имеет существенное прогностическое значение при хронической сердечной недостаточности. Аллель С и генотип С/С ассоциированы с более тяжёлым течением заболевания, снижением систолической функции левого желудочка и неблагоприятными вариантами

ремоделирования миокарда, тогда как аллель Т и генотип Т/Т обладают протективными свойствами и могут рассматриваться как генетические факторы благоприятного прогноза.

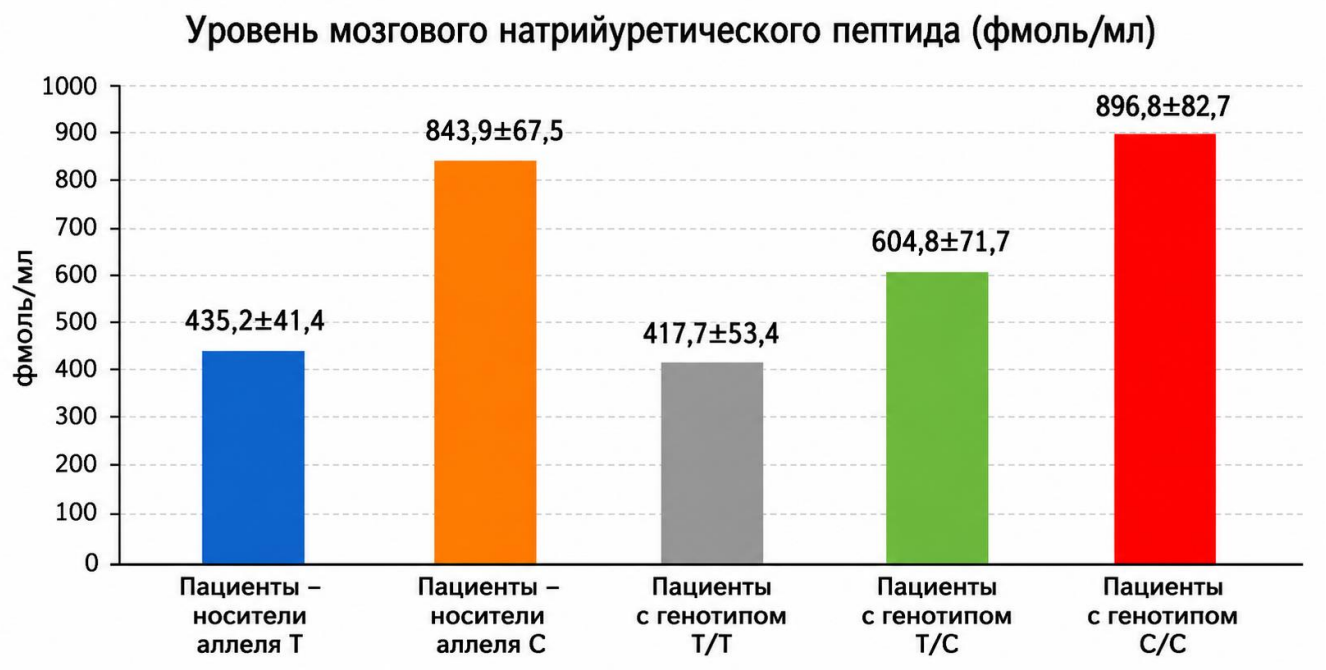


Рисунок 3.7. Взаимосвязь уровня мозгового натрийуретического пептида с аллелями и генотипами полиморфизма rs198389 гена NPPB при хронической сердечной недостаточности

Изучение взаимосвязи уровня мозгового натрийуретического пептида (МНУП) с аллелями и генотипами полиморфизма rs198389 гена NPPB при хронической сердечной недостаточности показало, что у пациентов – носителей аллеля Т концентрация МНУП составила 435,2±41,4 фмоль/мл, тогда как у носителей аллеля С данный показатель достигал 843,9±67,5 фмоль/мл.

В свою очередь, у пациентов с генотипом Т/Т уровень МНУП составил 417,7±53,4 фмоль/мл, у носителей генотипа Т/С — 604,8±71,7 фмоль/мл, а максимальные значения были выявлены у пациентов с генотипом С/С — 896,8±82,7 фмоль/мл (рис. 3.7).

Таким образом, наличие аллеля C и особенно генотипа C/C полиморфизма rs198389 гена NPPB ассоциировано с более высоким уровнем МНУП, что свидетельствует о выраженной нейрогуморальной активации и более тяжелом течении хронической сердечной недостаточности.

Все пациенты, включённые в исследование, находились под наблюдением в течение одного года. Оценка отдалённого прогноза показала, что повторная госпитализация была зарегистрирована у 28 пациентов, повторный нефатальный инфаркт миокарда — у 12 пациентов, фатальный инфаркт миокарда — у 3 пациентов, а внезапная сердечная смерть отмечена в 2 случаях.

Анализ уровня МНУП у пациентов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами показал, что у больных с фатальным инфарктом миокарда данный показатель был в 1,2 раза выше по сравнению с пациентами, перенёсшими нефатальный инфаркт миокарда, и сопровождался более выраженным ухудшением клинического состояния. Рис 3.8.

Анализ прогностических показателей через один год наблюдения показал, что наиболее неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы сопровождались значительным повышением уровня мозгового натрийуретического пептида (МНУП), снижением толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы и ухудшением клинического состояния по шкале ШОКС.

Максимальные значения МНУП были зарегистрированы у пациентов с внезапной сердечной смертью (889,2±47,8 фмоль/мл) и летальным исходом (867,5±50,4 фмоль/мл), тогда как минимальные показатели теста 6-минутной ходьбы отмечались в этих же группах и составляли 248,3±43,7 м и 255,9±46,5 м соответственно.

У пациентов с повторным фатальным инфарктом миокарда уровень МНУП достигал 845,7±58,9 фмоль/мл, что сопровождалось выраженным ухудшением клинического состояния (8,6±1,3 балла по ШОКС). В группе повторного

нефатального инфаркта миокарда показатели были менее выраженными: уровень МНУП составил 752,3±38,6 фмоль/мл, а показатель ШОКС — 5,9±0,9 балла.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение уровня МНУП ассоциировано с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, снижением функциональных возможностей пациентов и ухудшением клинического состояния. Это позволяет рассматривать МНУП как важный прогностический маркер тяжести течения хронической сердечной недостаточности и риска развития неблагоприятных событий.

Прогностические показатели	Уровень МНУП фмоль/мл	Тест 6-минутной ходьбы, м	ШОКС баллы
Повторная госпитализация (n=28)	689,8±21,2	345,2±31,6	6,1±1,1
Повторный нефатальный ИМ (n=12)	752,3±38,6	321,7±48,2	5,9±0,9
Повторный фатальный ИМ (n=3)	845,7±58,9	263,5±51,4	8,6±1,3
Внезапная смерть (n=2)	889,2±47,8	248,3±43,7	9,1±1,4
Смерть (n=5)	867,5±50,4	255,9±46,5	8,8±1,4

Рисунок 3.8. Анализ годичного прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

При анализе неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов установлено, что случаи повторного фатального инфаркта миокарда были зарегистрированы исключительно у пациентов с генотипами T/C и C/C полиморфизма rs198389 гена NPPB. Следует отметить, что все случаи внезапной сердечной смерти наблюдались только среди носителей генотипа C/C, что свидетельствует о возможной связи данного генотипа с повышенным риском неблагоприятного

течения хронической сердечной недостаточности и развития летальных сердечно-сосудистых осложнений.

Полученные результаты позволяют рассматривать генотип C/C полиморфизма rs198389 гена NPPB как потенциальный неблагоприятный прогностический маркер развития тяжелых сердечно-сосудистых событий и внезапной сердечной смерти у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

ГЛАВА IV. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА NPPB И ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

4.1. Ген NPPB и его молекулярно-биологические особенности

В современной молекулярной кардиологии система натрийуретических пептидов рассматривается как один из ключевых механизмов поддержания гомеостаза сердечно-сосудистой системы. Важнейшим компонентом данной системы является мозговой натрийуретический пептид (BNP), синтез которого регулируется геном NPPB.

Ген NPPB локализован на 1-й хромосоме человека и кодирует синтез прогормона BNP. При повышении механического напряжения стенки миокарда, гипертрофии сердца и гемодинамической перегрузке экспрессия данного гена значительно возрастает. В результате увеличивается продукция BNP и его неактивного фрагмента NT-proBNP, что способствует активации компенсаторных защитных механизмов организма.

Полиморфные варианты гена NPPB способны оказывать влияние на уровень синтеза BNP. Особый интерес представляет полиморфизм rs198389, который может определять индивидуальные различия концентрации BNP в плазме крови.

Результаты проведённых исследований свидетельствуют о том, что данный полиморфизм влияет на экспрессию BNP и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Это позволяет рассматривать его как важный фактор

формирования хронической сердечной недостаточности и особенностей её клинического течения.

4.2. Значение персонализированной медицины при хронической сердечной недостаточности

Одним из наиболее динамично развивающихся направлений современной медицины является персонализированная медицина. Её основная цель заключается в разработке индивидуальных подходов к диагностике, лечению и прогнозированию заболеваний с учётом генетических особенностей каждого пациента.

Известно, что хроническая сердечная недостаточность характеризуется значительной клинической вариабельностью. У одних пациентов заболевание длительно сохраняет стабильное течение, тогда как у других быстро прогрессирует с развитием тяжёлых сердечно-сосудистых осложнений. Существенную роль в формировании таких различий играют генетические факторы.

Определение полиморфизма гена NPPB позволяет оценить индивидуальные особенности течения заболевания и выделить пациентов с высоким риском неблагоприятного прогноза. Полученная информация может использоваться для ранней стратификации риска, оптимизации лечебной тактики и повышения эффективности профилактических мероприятий.

Применение персонализированного подхода способствует более ранней диагностике заболевания, своевременной оценке риска осложнений, повышению эффективности лечения, улучшению качества жизни пациентов и снижению частоты сердечно-сосудистых событий.

4.3. Роль генетических маркеров в прогнозировании

В настоящее время при оценке прогноза хронической сердечной недостаточности наряду с клиническими, лабораторными и инструментальными показателями всё большее значение приобретают молекулярно-генетические маркеры.

Генетические маркеры позволяют выявлять предрасположенность к заболеванию ещё до появления клинических проявлений, что открывает возможности для раннего проведения профилактических мероприятий.

Исследование полиморфизма rs198389 гена NPPB способствует более точной интерпретации концентрации BNP и NT-proBNP, поскольку данный генетический вариант влияет на уровень экспрессии натрийуретических пептидов.

Кроме того, указанный полиморфизм может служить дополнительным источником информации при оценке процессов ремоделирования миокарда, тяжести функционального класса заболевания и риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

4.4. Кардиоренальные взаимоотношения и ген NPPB

Между хронической сердечной недостаточностью и нарушением функции почек существуют сложные патофизиологические взаимосвязи, лежащие в основе кардиоренального синдрома.

Снижение насосной функции сердца приводит к ухудшению почечной перфузии, что сопровождается активацией нейрогуморальных систем, включая ренин-ангиотензин-альдостероновую и симпатоадреналовую системы.

В данных условиях натрийуретические пептиды выполняют важную компенсаторную функцию. BNP способствует вазодилатации, усилению натрийуреза и диуреза, снижению активности РААС и уменьшению гемодинамической нагрузки на сердце и почки.

Поэтому изучение функциональных вариантов гена NPPB представляет значительный интерес не только для понимания патогенеза хронической

сердечной недостаточности, но и для раскрытия молекулярных механизмов кардиоренального синдрома.

4.5. Перспективы дальнейших исследований

Развитие молекулярной генетики и геномных технологий открывает новые возможности для прогнозирования хронической сердечной недостаточности.

В перспективе ожидается широкое внедрение генетических паспортов риска, систем искусственного интеллекта для прогнозирования сердечно-сосудистых событий, интеграция генетических данных с биомаркерами, а также разработка персонализированных программ профилактики и лечения.

Таким образом, изучение полиморфизма гена NPPB имеет важное значение для ранней диагностики, прогнозирования и разработки персонализированных стратегий ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Полученные данные подтверждают перспективность использования генетических маркеров в клинической практике и открывают новые направления для дальнейших научных исследований.

ГЛАВА V. СОВРЕМЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ BNP И NT-proBNP

5.1. Биологические особенности BNP и NT-proBNP

Натрийуретические пептиды представляют собой важные биологически активные вещества, обеспечивающие эндокринную функцию сердца. Их основная роль заключается в поддержании гемодинамического равновесия, регуляции объема циркулирующей жидкости и противодействии чрезмерной активации нейрогуморальных систем.

Мозговой натрийуретический пептид (Brain Natriuretic Peptide, BNP) первоначально был обнаружен в центральной нервной системе, однако впоследствии было установлено, что основным источником его синтеза являются

кардиомиоциты желудочков сердца. BNP синтезируется в виде предшественника — proBNP, который в дальнейшем расщепляется на биологически активный BNP и биологически неактивный N-концевой фрагмент — NT-proBNP.

Основным стимулом секреции BNP является повышение давления и объема в полостях сердца. Поэтому концентрации BNP и NT-proBNP тесно связаны с тяжестью хронической сердечной недостаточности и степенью гемодинамических нарушений.

5.2. Значение BNP в диагностике хронической сердечной недостаточности

В современной кардиологии BNP и NT-proBNP признаны одними из наиболее информативных лабораторных маркеров диагностики сердечной недостаточности. Преимуществами данных биомаркеров являются высокая чувствительность и специфичность, возможность выявления заболевания на ранних стадиях, отражение тяжести патологического процесса и высокая прогностическая ценность. Определение уровня BNP или NT-proBNP у пациентов с подозрением на сердечную недостаточность позволяет уже на догоспитальном этапе оценить вероятность наличия заболевания и определить необходимость дальнейшего инструментального обследования, включая эхокардиографию.

Многочисленные исследования показали, что повышение концентрации BNP достоверно ассоциировано с наличием сердечной недостаточности и степенью выраженности её клинических проявлений.

5.3. BNP и процессы ремоделирования миокарда

Ремоделирование миокарда является одним из ключевых патогенетических механизмов прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Гипертрофия миокарда, интерстициальный фиброз и дилатация камер сердца приводят к увеличению механической нагрузки на кардиомиоциты, что сопровождается усилением экспрессии гена NPPB и увеличением продукции BNP.

В связи с этим уровень BNP тесно связан с такими показателями ремоделирования сердца, как конечный диастолический объем левого желудочка, масса миокарда левого желудочка, фракция выброса и функциональный класс заболевания.

Повышение концентрации BNP рассматривается как важный лабораторный индикатор активности процессов ремоделирования миокарда.

5.4. BNP и функция почек

Функциональная взаимосвязь между сердцем и почками лежит в основе развития кардиоренального синдрома.

При хронической сердечной недостаточности снижение сердечного выброса приводит к ухудшению почечной перфузии и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. BNP оказывает противоположное действие, способствуя усилению натрийуреза и диуреза, вызывая вазодилатацию и подавляя секрецию альдостерона. У пациентов со сниженной функцией почек повышение уровней BNP и NT-proBNP отражает не только тяжесть сердечной недостаточности, но и степень выраженности кардиоренальных взаимоотношений.

5.5. BNP как прогностический маркер

Уровень BNP является независимым предиктором прогноза при хронической сердечной недостаточности.

По данным многочисленных многоцентровых исследований, пациенты с высокими концентрациями BNP характеризуются повышенным риском госпитализаций, большей частотой сердечно-сосудистых осложнений и более высокой смертностью.

Поэтому динамический мониторинг BNP и NT-proBNP имеет важное значение при наблюдении пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Снижение концентрации BNP на фоне проводимой терапии свидетельствует об улучшении гемодинамического состояния пациента и рассматривается как благоприятный прогностический признак.

5.6. BNP и персонализированная кардиология

В последние годы концепция персонализированной медицины приобретает всё большее значение в клинической практике.

Комплексная оценка уровня BNP и полиморфных вариантов гена NPPB позволяет индивидуализировать прогноз заболевания, оценивать риск развития ремоделирования миокарда, вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и эффективность проводимой терапии.

Такой подход создаёт основу для разработки персонализированных стратегий диагностики, профилактики и лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Таким образом, BNP и NT-proBNP являются не только важнейшими биомаркерами диагностики сердечной недостаточности, но и перспективными инструментами персонализированной кардиологии, позволяющими повысить эффективность ведения пациентов и улучшить отдалённые клинические результаты.

ВЫВОДЫ

По результатам проведённого исследования на тему «Значение полиморфизма гена мозгового натрийуретического пептида в развитии хронической сердечной недостаточности» были сделаны следующие выводы:

1. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) выявлено достоверное повышение уровня мозгового натрийуретического пептида (МНУП), ассоциированное с функциональным классом заболевания. У пациентов с ХСН II ФК отмечались умеренно высокие значения МНУП, тогда как при ХСН III ФК регистрировались наиболее высокие показатели. Установлены достоверные корреляционные связи между уровнем МНУП и параметрами ремоделирования сердца: отрицательная корреляция с фракцией выброса левого желудочка ($r = -0,73$) и положительная корреляция с конечным диастолическим объёмом ($r = 0,70$).

2. У лиц узбекской национальности частота носительства аллелей полиморфизма rs198389 гена NPPB составила: T-аллель – 59,8%, C-аллель – 40,2%. Частота генотипов распределялась следующим образом: T/T – 36,3%, T/C – 47,1%, C/C – 16,7%. У пациентов с ХСН отмечено снижение частоты T-аллеля до 51,1% и увеличение частоты минорного C-аллеля до 48,9%. Распределение генотипов характеризовалось частотой T/T – 25,4%, T/C – 51,5% и C/C – 23,1%.

3. Анализ генетических детерминант полиморфизма rs198389 гена NPPB показал наличие ассоциации между генотипом C/C и повышенным риском развития хронической сердечной недостаточности. В группе пациентов с ХСН III функционального класса частота минорного C-аллеля была достоверно выше по сравнению с пациентами I функционального класса и ассоциировалась с двукратным увеличением риска прогрессирования заболевания.

4. У пациентов узбекской национальности с ХСН установлено, что функционально неблагоприятный гомозиготный вариант C/C полиморфизма rs198389 гена NPPB достоверно повышает риск развития тяжёлых клинических форм заболевания, характеризующихся снижением фракции выброса левого желудочка менее 40%. Напротив, генотип T/T чаще выявлялся у пациентов с

сохранённой систолической функцией (ФВ >50%) и обладал защитным эффектом в отношении развития тяжёлых форм ХСН.

5. Различия в частоте генотипических вариантов полиморфизма rs198389 гена NPPB выявили их неодинаковую связь с различными вариантами диастолической дисфункции левого желудочка. Гомозиготный вариант C/C достоверно ассоциировался с повышенным риском развития псевдонормального типа диастолической дисфункции, тогда как генотип T/T оказывал защитное влияние в отношении формирования нарушений релаксации миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является не только медицинской, но и серьёзной социальной проблемой вследствие её высокой распространённости и смертности. Согласно результатам исследования Framingham Heart Study, проводимого Медицинской школой Бостонского университета (США), ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин развития ХСН и приводит к её формированию примерно в 60% случаев. По прогнозам, в ближайшие 20–30 лет распространённость ХСН в мире увеличится на 40–60%. Данная патология значительно ухудшает качество жизни пациентов и повышает риск летального исхода в 4 раза. Риск внезапной сердечной смерти у пациентов с ХСН в 5 раз выше по сравнению с лицами без сердечной недостаточности.

В связи с этим особую актуальность приобретает поиск универсальных лабораторно-инструментальных маркеров, участвующих в патогенетических механизмах формирования ХСН, процессах ремоделирования сердечно-сосудистой системы, ранней диагностике заболевания, контроле проводимой терапии и прогнозировании его течения.

Развитие ХСН сопровождается многократной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпато-адреналовой системы (САС), что приводит к стойкой вазоконстрикции и гемодинамическим нарушениям, проявляющимся одышкой, периферическими отёками, тахикардией, гипотензией и гиперволемией.

Одной из наиболее актуальных задач современной кардиологии является разработка высокочувствительных и высокоспецифичных лабораторных биомаркеров, позволяющих применять молекулярно-генетические подходы для диагностики, лечения и долгосрочного прогнозирования ХСН.

В исследование были включены 152 пациента узбекской национальности с ХСН в возрасте от 35 до 60 лет, проходившие стационарное лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации. Средний возраст обследованных составил 53,9±7,4 года. В соответствии с классификацией NYHA пациенты были распределены по функциональным классам (ФК): I ФК — 31 пациент (55,8±6,1 года), II ФК — 62 пациента (56,2±4,9 года), III ФК — 59 пациентов (57,2±4,98 года). Контрольную группу составили 34 практически здоровых лица узбекской национальности, сопоставимые по возрасту и полу.

Всем пациентам были выполнены ЭКГ, клинико-биохимические исследования, тест шестиминутной ходьбы, оценка клинического состояния по шкале ШОКС, оценка качества жизни, эхокардиография с допплерографией. Уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) определяли методом ИФА с использованием реактивов фирмы «Biomedica». Молекулярно-генетическое исследование включало анализ полиморфизма rs198389 гена NPPB.

У пациентов с ХСН I ФК дистанция шестиминутной ходьбы составила 428,5±19,4 м. У пациентов II и III ФК данный показатель был ниже на 18% и 44% соответственно и составил 358,8±23,3 м и 226,6±26,5 м.

Оценка клинического состояния по шкале ШОКС показала прогрессирующее ухудшение состояния пациентов по мере увеличения функционального класса. Если у пациентов I ФК показатель составлял 4,7±1,29 балла, то у пациентов II ФК он увеличивался до 6,7±0,96 балла (на 25%; $p<0,05$), а у пациентов III ФК достигал 8,8±0,92 балла (на 90% выше по сравнению с I ФК; $p<0,001$).

Анализ нейрогуморального статуса показал достоверное повышение уровня BNP у всех пациентов с ХСН. По сравнению с контрольной группой концентрация BNP была выше на 121% у пациентов I ФК, на 181,8% у пациентов II ФК и на 319,3% у пациентов III ФК (во всех случаях $p<0,001$). Соответственно уровень BNP превышал показатели контроля в 2,2; 3,0 и 4,2 раза.

Установлено, что повышение уровня BNP тесно связано с тяжестью клинического течения заболевания. При уровне BNP выше 400 фмоль/мл дистанция шестиминутной ходьбы была в 1,2 раза ниже, а показатель ШОКС — в 1,25 раза выше по сравнению с пациентами, у которых BNP был менее 400 фмоль/мл. Между уровнем BNP и показателями клинического состояния выявлены достоверные корреляционные связи ($r=0,62$ и $r=-0,53$).

Анализ эхокардиографических показателей показал наличие систолической дисфункции левого желудочка (ФВ<40%) у 31,6% пациентов, умеренного снижения сократительной функции (ФВ 40–49%) у 40,1% пациентов и сохранённой фракции выброса (>50%) у 28,2% пациентов.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о важной роли BNP как диагностического и прогностического биомаркера при хронической сердечной недостаточности. Повышение уровня BNP ассоциируется с ухудшением функционального состояния пациентов, снижением толерантности к физической нагрузке, прогрессированием ремоделирования миокарда и ухудшением показателей сердечной функции.

Согласно анализу эхокардиографических показателей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса <40%) была выявлена у 48 (31,6%) пациентов. У 61 (40,1%) больного отмечалось умеренное снижение сократительной функции левого желудочка (ФВ 40–49%). У остальных 43 (28,2%) пациентов фракция выброса левого желудочка превышала 50%.

Нарушение диастолической функции было выявлено у 134 (88,1%) пациентов. При этом диастолическая дисфункция I типа (замедленная релаксация) отмечалась у 52 (38,8%) больных, II типа (псевдонормальный тип) — у 45 (33,6%) пациентов, III типа (рестриктивный тип) — у 37 (27,6%) пациентов.

Анализ взаимосвязи уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) с показателями фракции выброса показал наличие достоверной ассоциации между ними. Изучение связи уровня BNP с показателями систолической и диастолической функции левого желудочка продемонстрировало, что у пациентов с концентрацией BNP >400 фмоль/мл отмечались достоверно более низкие значения фракции выброса и более высокие показатели конечного диастолического объёма (КДО) и конечного систолического объёма (КСО).

Установлено, что продукция BNP прямо пропорциональна степени растяжения и гемодинамической нагрузки на левый желудочек. Кроме того, повышение конечно-диастолического давления в левом желудочке связано с наличием гипертрофии миокарда левого желудочка. Многочисленные исследования показали важную прогностическую роль NT-proBNP при сердечной недостаточности. У госпитализированных пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса уровень NT-proBNP >5000 пг/мл ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. У стабильных амбулаторных пациентов со сниженной фракцией выброса уровень NT-proBNP >1000 пг/мл также является предиктором неблагоприятных исходов. При сердечной

недостаточности с сохранённой фракцией выброса NT-proBNP обладает сопоставимой прогностической ценностью.

Таким образом, у пациентов с ХСН выявлено достоверное повышение уровня BNP, ассоциированное с функциональным классом заболевания. Для пациентов II функционального класса были характерны умеренно повышенные значения BNP, тогда как у больных III функционального класса регистрировались наиболее высокие показатели. Между уровнем BNP и показателями ремоделирования сердца установлены достоверные корреляционные связи: отрицательная корреляция с фракцией выброса левого желудочка (r=-0,73) и положительная корреляция с конечным диастолическим объёмом (r=0,70).

Показано, что хроническое увеличение объёма и давления в полостях сердца приводит к усилению секреции натрийуретических пептидов вследствие активации экспрессии соответствующих генов в кардиомиоцитах. В последние годы завершён ряд исследований, посвящённых изучению взаимосвязи между N-концевым фрагментом мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), сердечно-сосудистыми и несердечно-сосудистыми событиями.

Ген мозгового натрийуретического пептида NPPB локализован на первой хромосоме и состоит из трёх экзонов и двух интронов. Наиболее значимым функциональным полиморфизмом данного гена является замена тимина на цитозин в позиции 381 (T-381C), известная как однонуклеотидный полиморфизм rs198389.

Результаты исследования полиморфизма T-381C (rs198389) гена NPPB показали, что в контрольной группе (n=102) частота встречаемости T-аллеля составила 59,8% (n=122), а C-аллеля — 40,2% (n=82). Частоты генотипов T/T, T/C и C/C составили соответственно 36,3% (n=37), 47,1% (n=48) и 16,7% (n=17).

В общей группе пациентов с ХСН (n=134) частота T-аллеля снизилась до 51,1% (n=137), тогда как частота C-аллеля увеличилась до 48,9% (n=131). Одновременно наблюдалось снижение частоты генотипа T/T до 25,4% (n=34) и

увеличение частоты генотипов T/C и C/C до 51,5% (n=69) и 23,1% (n=31) соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о возможной связи генотипа C/C полиморфизма rs198389 гена NPPB с повышенным риском развития хронической сердечной недостаточности.

Кроме того, анализ показал, что наличие C-аллеля ассоциировано с более высокой концентрацией BNP в плазме крови. У носителей T-аллеля уровень BNP составил 435,2±41,4 фмоль/мл, тогда как у носителей C-аллеля — 843,9±67,5 фмоль/мл. В зависимости от генотипа концентрация BNP составила: при генотипе T/T — 417,7±53,4 фмоль/мл, при T/C — 604,8±71,7 фмоль/мл и при C/C — 896,8±82,7 фмоль/мл.

Анализ распределения аллелей и генотипов rs198389 в зависимости от функционального класса ХСН выявил характерные различия. У пациентов с ХСН I функционального класса распределение аллелей и генотипов практически не отличалось от контрольной группы. Однако начиная со II функционального класса отмечалось снижение частоты T-аллеля до 47,6% и увеличение частоты C-аллеля до 52,4%. Одновременно частота генотипа T/T снижалась до 19,3%, тогда как частота генотипов T/C и C/C возрастала до 56,4% и 24,2% соответственно.

Наиболее выраженные изменения наблюдались у пациентов с ХСН III функционального класса, где частота T- и C-аллелей составила соответственно 44,2% и 55,8%, а частота генотипов T/T, T/C и C/C — 19,2%, 50,0% и 30,8%.

Таким образом, как в общей группе пациентов с ХСН, так и среди больных II и III функциональных классов отмечено снижение частоты протективного T-аллеля и генотипа T/T. Сравнительный анализ между группой ХСН и контролем показал увеличение частоты неблагоприятного C-аллеля, а также генотипов T/C и C/C, что свидетельствует об их возможной связи с развитием более тяжёлых форм хронической сердечной недостаточности.

В общей группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) частота встречаемости неблагоприятного аллеля С характеризовалась увеличением в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой (χ^2=3,5; p=0,06; OR=1,4; 95% ДИ: 0,98–2,06). Одновременно у пациентов с ХСН отмечалось снижение частоты протективного генотипа Т/Т (χ^2=3,2; p=0,07; OR=0,6; 95% ДИ: 0,34–1,04) и увеличение частоты неблагоприятных генотипов Т/С (χ^2=0,4; p=0,5; OR=1,2; 95% ДИ: 0,71–2,0) и С/С (χ^2=1,5; p=0,2; OR=1,5; 95% ДИ: 0,77–2,90), которые встречались соответственно в 1,2 и 1,5 раза чаще, чем в контрольной группе.

В общей группе больных ХСН по сравнению с контролем отмечалось снижение частоты Т-аллеля (51,8% против 59,8%) и генотипа Т/Т (25,4% против 36,3%), что свидетельствует об уменьшении их потенциального защитного влияния в развитии ХСН. Увеличение частоты гомозиготного генотипа С/С в 1,5 раза (23,1% против 16,7%; χ^2=1,5; p=0,2; OR=1,5; 95% ДИ: 0,77–2,90) указывает на тенденцию к связи данного генотипа с повышенным риском возникновения и прогрессирования ХСН.

В отличие от общей группы больных ХСН, у пациентов с ХСН I функционального класса (ФК) не выявлено изменений в распределении аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB по сравнению с контрольной группой. Частоты аллелей Т (59,8%) и С (40,2%), а также генотипов Т/Т (37,0%), Т/С (45,6%) и С/С (17,4%) достоверно не отличались от контрольных значений (p>0,05). Это свидетельствует об отсутствии связи между полиморфизмом rs198389 гена NPPB и развитием ХСН I ФК.

Сравнительная оценка частоты встречаемости аллеля С и генотипа Т/Т относительно контрольной группы выявила признаки генетической ассоциации между риском развития ХСН II ФК и полиморфизмом rs198389 гена NPPB.

Частота минорного аллеля С у пациентов с ХСН II ФК была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой — в 1,6 раза (52,4% против

40,2%; χ^2=4,7; p=0,03; OR=1,6; 95% ДИ: 1,04–2,57). Одновременно отмечалось достоверное снижение частоты протективного генотипа T/T (19,3% против 36,3%; χ^2=5,3; p=0,02; OR=0,4; 95% ДИ: 0,19–0,89). Несмотря на увеличение частоты генотипов T/C (56,4% против 47,1%; OR=1,5) и C/C (24,2% против 16,7%; OR=1,6), статистически значимых различий относительно контрольной группы выявлено не было.

Аналогичная картина наблюдалась при сравнении пациентов с ХСН II ФК и ХСН I ФК. Отмечалась тенденция к увеличению частоты аллеля C (52,4% против 40,2%; χ^2=3,1; p=0,07; OR=1,6; 95% ДИ: 0,95–2,82) и достоверное снижение частоты генотипа T/T (19,3% против 37,0%; χ^2=4,2; p=0,04; OR=0,4; 95% ДИ: 0,17–0,97). Частоты генотипов T/C и C/C достоверно не различались.

Таким образом, результаты анализа показали, что увеличение частоты неблагоприятного аллеля C и снижение частоты протективного генотипа T/T достоверно ассоциированы с высоким риском развития ХСН II ФК.

У пациентов с ХСН III ФК сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB показал, что по сравнению с контрольной группой и пациентами с ХСН I ФК минорный аллель C ассоциирован с двукратным увеличением риска развития заболевания (44,2% против 59,8%; χ^2=4,1; p=0,04; OR=1,9; 95% ДИ: 1,01–3,46). Также отмечалась тенденция к снижению частоты генотипа T/T и увеличению частоты генотипа C/C.

При сравнении пациентов с ХСН III ФК и ХСН I ФК также наблюдалась тенденция к почти двукратному увеличению частоты аллеля C (OR=1,9), снижению частоты генотипа T/T и увеличению доли носителей генотипа C/C в 2,1 раза.

Таким образом, изучение особенностей распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB показало важную роль функционально неблагоприятного аллеля C в развитии ХСН. Увеличение частоты аллеля C связано почти с двукратным повышением риска развития ХСН II и III

функциональных классов ($p<0,05$). Кроме того, полученные данные свидетельствуют о снижении защитного значения генотипа C/C при прогрессировании заболевания. Следовательно, аллель C локуса rs198389 гена NPPB может рассматриваться как генетический маркер повышенного риска формирования ХСН II–III ФК.

С целью оценки прогностической значимости полиморфизма rs198389 гена NPPB у пациентов с ХСН была изучена взаимосвязь уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) с показателями систолической и диастолической функции сердца.

Анализ распределения генотипов rs198389 в зависимости от фракции выброса (ФВ) показал, что у пациентов с ФВ >50% наиболее часто встречался генотип T/T (41,9%; n=18), тогда как доля генотипов T/C и C/C составляла 44,2% (n=19) и 13,9% (n=6) соответственно. Среди пациентов с ФВ 40–49% частота генотипов T/T, T/C и C/C составила соответственно 19,7% (n=12), 57,4% (n=35) и 22,9% (n=13). Наиболее выраженные различия были выявлены у пациентов с ФВ <40%, где частота генотипа T/T снизилась до 13,3% (n=4), а частота генотипа C/C увеличилась до 36,7% (n=11).

Сравнение пациентов с ФВ >50% и ФВ 40–49% показало, что частота генотипа C/C у больных со сниженной фракцией выброса была почти в 3 раза выше (22,9% против 13,9%; $\chi^2=5,8$; $p=0,02$; RR=2,1; 95% ДИ: 1,13–3,87; OR=2,9; 95% ДИ: 1,2–6,91). Одновременно отмечалась тенденция к снижению частоты генотипа T/T и увеличению частоты генотипа T/C, однако статистической значимости эти различия не достигали.

Полученные данные позволяют предположить, что генотип T/T выполняет защитную роль в отношении снижения фракции выброса, тогда как генотип C/C способствует развитию выраженной систолической дисфункции левого желудочка.

Учитывая полученные данные, можно отметить, что при снижении фракции выброса (ФВ) до 40–49% генотипический вариант Т/Т выполняет защитную роль у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), тогда как генотип С/С способствует снижению ФВ.

При сравнении пациентов с ХСН и ФВ <40% и больных с ФВ >50% были выявлены статистически значимые различия в распределении генотипических вариантов полиморфизма rs198389 гена NPPB. Так, у пациентов с ФВ <40% отмечалось достоверное снижение частоты благоприятного генотипа Т/Т (13,3% против 41,9%; χ^2=6,8; p=0,01; RR=0,3; 95% ДИ: 0,12–0,84; OR=0,2; 95% ДИ: 0,06–0,71) и увеличение частоты мутантного генотипа С/С в 2,1 раза (36,7% против 13,9%; χ^2=5,1; p=0,02; RR=2,6; 95% ДИ: 1,09–6,32; OR=3,6; 95% ДИ: 1,14–11,4).

Полученные результаты свидетельствуют о снижении защитного эффекта генотипа Т/Т и, напротив, об усилении неблагоприятного влияния генотипа С/С у пациентов с ХСН и ФВ <40%. Это позволяет рассматривать данные генотипы в качестве независимых прогностических маркеров развития тяжелых форм ХСН.

Вклад мутантного генотипа С/С полиморфизма rs198389 гена NPPB в повышение риска развития ХСН с ФВ <40% подтверждается также сравнением с группой пациентов, имеющих ФВ 40–49%. В этой группе генотип С/С встречался в 2,1 раза реже (22,9% против 36,7%; χ^2=2,3; p=0,1; RR=1,9; 95% ДИ: 0,86–3,31; OR=2,1; 95% ДИ: 0,79–5,48).

Таким образом, результаты исследования особенностей полиморфизма rs198389 гена NPPB в группах пациентов с ХСН в зависимости от уровня ФВ подтверждают наличие защитного эффекта генотипа Т/Т в отношении снижения ФВ менее 40%. В то же время функционально неблагоприятный гомозиготный вариант С/С достоверно повышает риск развития тяжелой клинической формы ХСН (ФВ <40%) и может рассматриваться как независимый неблагоприятный генетический прогностический маркер.

Результаты многоцентровых исследований показывают, что наличие аллеля C связано с более высокой концентрацией мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме крови. В связи с этим были предложены различные диагностические пороговые значения BNP для носителей различных генотипов. Для генотипа T381T уровень BNP ≥110,74 пг/мл позволяет диагностировать осложненную сердечную недостаточность и ХСН II–III функционального класса у мужчин — носителей аллеля C (гетерозиготы T381C и гомозиготы C381C) с чувствительностью 93%, специфичностью 85,6%, точностью 83,17%, частотой ложноотрицательных результатов 4% и ложноположительных результатов 10,71% [76, 111].

Анализ распределения трех генотипических вариантов полиморфизма rs198389 гена NPPB (T/T, T/C и C/C) у пациентов с ХСН и различными типами диастолической дисфункции левого желудочка (нарушение релаксации, псевдонормальный и рестриктивный типы) показал следующие результаты: для генотипа T/T — 36,5% (n=19), 17,8% (n=8) и 18,9% (n=7) соответственно; для генотипа T/C — 46,1% (n=24), 51,1% (n=23) и 59,5% (n=22); для генотипа C/C — 17,3% (n=9), 31,1% (n=14) и 21,6% (n=8).

При сравнении пациентов с псевдонормальным типом ХСН (группа Б) и пациентов с нарушением релаксации (группа А) выявлено статистически значимое снижение частоты генотипа T/T в 2,7 раза (17,8% против 36,5%; χ^2=4,2; p=0,04; RR=2,0; 95% ДИ: 0,99–4,24; OR=2,7; 95% ДИ: 1,03–6,8).

Одновременно наблюдалась тенденция к увеличению частоты генотипа C/C (31,1% против 17,3%; χ^2=2,5; p=0,1; RR=0,6; 95% ДИ: 0,26–1,16; OR=0,5; 95% ДИ: 0,17–1,20), а также незначительное увеличение частоты гетерозиготного генотипа T/C (51,1% против 46,1%; χ^2=0,2; p=0,6; RR=0,9; 95% ДИ: 0,59–1,36; OR=0,8; 95% ДИ: 0,36–1,82).

Полученные данные свидетельствуют о снижении защитной роли генотипа T/T при развитии псевдонормального типа ХСН. Напротив, генотип C/C может

рассматриваться как потенциальный генетический маркер повышенного риска формирования псевдонормальной диастолической дисфункции. Вероятно, при увеличении объема выборки различия по генотипу C/C могли бы достичь статистической значимости.

Согласно данным литературы, носители минорного аллеля C варианта rs198389 имеют более высокий уровень циркулирующего BNP, более низкий риск артериальной гипертензии, возникновения систолической дисфункции левого желудочка и серьезных сердечно-сосудистых событий. Аллель C также ассоциирован со снижением риска развития гипертонической болезни, возникновения новой систолической дисфункции левого желудочка и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Эти данные подтверждают перспективность генетического тестирования BNP и применения BNP-ориентированной терапии для профилактики сердечной недостаточности [56, 103].

Вместе с тем при сравнении групп пациентов с ХСН по типу нарушения диастолической функции левого желудочка было установлено, что между больными с нарушением релаксации и рестриктивной формой ХСН наблюдается тенденция к снижению частоты генотипа T/T (18,9% против 36,5%; χ^2=3,2; p=0,07; RR=0,5; 95% ДИ: 0,24–1,10; OR=0,4; 95% ДИ: 0,1–1,09) и увеличению частоты генотипа T/C (59,5% против 46,1%; χ^2=1,5; p=0,2; RR=1,3; 95% ДИ: 0,86–1,91; OR=1,7; 95% ДИ: 0,72–4,01) у пациентов с рестриктивным типом ХСН. При этом увеличение частоты генотипа C/C в 1,3 раза не носило статистически достоверного характера (21,6% против 17,3%; χ^2=0,3; p=0,6; RR=1,2; 95% ДИ: 0,53–2,93; OR=1,3; 95% ДИ: 0,45–3,81).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о снижении защитной активности варианта T/T полиморфизма rs198389 гена NPPB при развитии рестриктивной формы ХСН, тогда как генотип T/C повышает риск развития данной формы заболевания в 1,7 раза.

При сравнении групп пациентов с рестриктивной и псевдонормальной формами ХСН различия в распределении генотипов Т/Т, Т/С и С/С полиморфизма rs198389 гена NPPB оказались статистически недостоверными (для варианта Т/Т — 18,9% против 17,8%; $\chi^2<3,85$; $p>0,05$; RR=1,1; 95% ДИ: 0,42–2,66; OR=1,1; 95% ДИ: 0,35–3,31; для варианта Т/С — 59,5% против 51,1%; $\chi^2=0,5$; $p=0,4$; RR=1,2; 95% ДИ: 0,78–1,71; OR=1,4; 95% ДИ: 0,58–3,37; для варианта С/С — 21,6% против 31,1%; $\chi^2=0,9$; $p=0,3$; RR=0,7; 95% ДИ: 0,32–1,47; OR=0,6; 95% ДИ: 0,22–1,66).

Таким образом, проведённое исследование особенностей полиморфизма rs198389 гена NPPB у пациентов с ХСН показало отсутствие достоверной связи между риском развития ХСН I функционального класса и распространённостью предрасполагающих аллельных и генотипических вариантов данного гена, что не позволяет использовать этот полиморфизм в качестве маркера прогнозирования развития ХСН I ФК ($\chi^2<3,85$; $p>0,05$).

Следует отметить, что распределение аллелей и генотипов rs198389 гена NPPB у пациентов с ХСН II ФК существенно отличалось как от контрольной группы, так и от больных ХСН I ФК. Частота аллеля С составила 52,4% против 40,2% в контрольной группе ($\chi^2=4,7$; $p=0,03$), а частота генотипа Т/Т — 19,3% против 36,3% соответственно ($\chi^2=5,3$; $p=0,02$). Аналогичные различия были выявлены и при сравнении с пациентами ХСН I ФК, где частота аллеля С составляла 40,2%, а генотипа Т/Т — 37,0%.

У пациентов с ХСН III ФК частота аллеля С достигала 55,8% по сравнению с 40,2% в контрольной группе ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$), а частота генотипа С/С составляла 30,8% против 16,7% соответственно. При сравнении с пациентами ХСН I ФК также отмечалась тенденция к увеличению частоты аллеля С и генотипа С/С и снижению частоты генотипа Т/Т.

Полученные данные свидетельствуют о связи функционально неблагоприятного аллеля С с формированием более тяжёлых форм ХСН. Наличие данного аллеля практически в два раза повышает риск развития ХСН средней и

тяжёлой степени тяжести (P<0,05). Следовательно, неблагоприятный аллель C и генотип C/C локуса rs198389 гена NPPB могут рассматриваться как независимые генетические маркеры предрасположенности к развитию ХСН II–III функционального класса.

В ряде исследований показано, что аллель T и генотип T/T полиморфного локуса T-381C гена BNP ассоциированы с более тяжёлым течением хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца, повышают риск её развития и неблагоприятных исходов. В то же время аллель C и генотип C/C рассматриваются как протективные факторы в отношении риска возникновения, течения и исходов ХСН у пациентов с ИБС [42, 87, 105].

Вместе с тем в настоящем исследовании было установлено, что аллель T локуса rs198389 гена NPPB обладает не только защитным эффектом в отношении формирования ХСН, но и оказывает благоприятное влияние на степень её тяжести.

Полученные данные в зависимости от величины фракции выброса показали различный характер ассоциаций полиморфизма rs198389 гена NPPB. Функционально неблагоприятный гомозиготный вариант C/C достоверно повышает риск развития тяжёлой клинической формы ХСН с фракцией выброса менее 40%. Напротив, генотип T/T чаще встречался у пациентов с сохранённой фракцией выброса более 50% и выступал в качестве защитного фактора против развития тяжёлых форм заболевания.

Различия в частоте генотипических вариантов rs198389 гена NPPB также были выявлены в зависимости от типа диастолической дисфункции (нарушение релаксации, псевдонормальный и рестриктивный типы). Гомозиготный вариант C/C достоверно повышал риск развития псевдонормальной формы диастолической дисфункции при ХСН, тогда как функционально благоприятный генотип T/T проявлял защитный эффект в отношении формирования ХСН с нарушением релаксации [83,108].

Изучение взаимосвязи уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) с аллелями и генотипами полиморфизма rs198389 гена NPPB показало, что у носителей аллеля T концентрация BNP составляла 435,2±41,4 фмоль/мл, тогда как у носителей аллеля C — 843,9±67,5 фмоль/мл. У пациентов с генотипом T/T данный показатель составил 417,7±53,4 фмоль/мл, с генотипом T/C — 604,8±71,7 фмоль/мл, а с генотипом C/C — 896,8±82,7 фмоль/мл.

В литературе неоднократно подчёркивается необходимость учитывать генетическое влияние на концентрацию BNP в плазме крови. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие аллеля C ассоциировано с более высоким уровнем BNP, в связи с чем предлагается использовать различные диагностические пороговые значения BNP для носителей разных генотипов [57,87].

Все пациенты, включённые в исследование, находились под наблюдением в течение одного года. Анализ годичного прогноза показал, что повторная госпитализация была зарегистрирована у 28 пациентов, повторный нефатальный инфаркт миокарда — у 12 пациентов, фатальный инфаркт миокарда — у 3 пациентов, а внезапная сердечная смерть — в 2 случаях.

Анализ уровня BNP у этих пациентов показал, что у больных с фатальным инфарктом миокарда концентрация BNP была в 1,2 раза выше по сравнению с пациентами, перенёсшими нефатальный инфаркт миокарда, что сопровождалось ухудшением клинических показателей состояния.

Повторные летальные исходы были зарегистрированы у пациентов с генотипами T/C и C/C, тогда как случаи внезапной смерти отмечались исключительно у носителей генотипа C/C.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Курбанов Н.А., Ахматов Я.Р., Ганиева Н.П., Садыков Д.К. Острая декомпенсация сердечной недостаточности и возможности применения левосимендана в реальной клинической практике. Кардиология Узбекистана, 2016; 1-2: 7-12.

2. Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А., Цой И.А., Бекбулатова Р.Ш., Давирова Ш.Ш., Шукуров Р.Т., Ахматов Я.Р. Новый ингибитор альдостерона эплеренон в комплексной терапии больных сердечной недостаточностью. Кардиология Узбекистана, 2016; 3: 15-22.

3. Абдуллаев Т.А., Бекбулатова Р.Ш., Ахматов Я.Р. Эхокардиография в диагностике диссинхронии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология Узбекистана, 2015; 3: 90-95

4. Алиева Т.А., Камилова У.К. Сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда нейрогуморал тизим холати ва юрак ремоделлашуви орасидаги боғликликни ўрганиш. O’zbekiston Respublikasi fanlar akademiyasining maruzalari, 2015; 5:104-106.

5. Арутюнов А.Г. Ингибиторы АПФ при ХСН: обоснованность терапии при смене ее целей. Трудный пациент, 2014; 5:1-8.

6. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Влияние основных

факторов риска у пациентов на прогноз при декомпенсации сердечной недостаточности. Кардиология, 2014; 12: 37-43.

7. Атрощенко Е.С. Роль альдостерона в патогенезе хронической сердечной недостаточности и эффективность применения его антагонистов. Медицинские новости, 2012; 8: 4-8.

8. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А., Железных Е.Ф., Щендрыгина А.А. Влияние шестимесячной терапии периндоприлом А на структурно-функциональное состояние артериального русла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология, 2014; 2:4-7.

9. Беленков Ю.Н. и др. Современный образ пациента с ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). Сердечная недостаточность, 2011; 12: 5 (67): 255-259.

10. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М. 2012: 173 с.

11. Белоглазова И.П., Могутова П.А., Потешкина Н.Г. Патогенетические основы кардиоренального синдрома. Тер архив, 2012; 9: 97-103.

12. Березин А.Е. Биологические маркеры при хронической сердечной недостаточности: ожидания, реальность, перспективы. Серцева недостатність, 2013; 1: 5-16.

13. Благова О.В., Волков С.В., Недоступ А.В., Коробков А.О. Хроническая сердечная недостаточность с сохранной систолической функцией и обратимой дилатацией камер сердца. Кардиология, 2016; 6: 102-108.

14. Вандер М.А., Лясникова Е.А., Белякова Л.А. и др. Твердые конечные точки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка на фоне модуляции сердечной сократимости в течение двух лет наблюдения. Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):3853. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3853

15. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л. Современные возможности и ограничения эхокардиографии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Российский кардиологический журнал, 2013; 4: 28-32.

16. Волкова И.И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца. Патология кровообращения и кардиохирургия, 2010; 4: 96-99.

17. Воронков Л.Г., Багрий А.Э. Альдостерон и его блокада при сердечно-сосудистой патологии. Серцева недостатність, 2013; 1:53-61.

18. Галявич А.С., Мингалимова И.М., Галеева З.М., Балеева Л.В. Оценка риска отдаленного летального исхода у госпитализированных пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2020;25(1):3671. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-1-3671

19. Гарднер Р.С., МакДонаг Т.А., Уолкер Н.Л. под редакцией Терещенко С.Н. Сердечная недостаточность. Москва 2014, 359 с.

20. Гиляревский С.Р., Гаврилов Д.В., Гусев А.В. Результаты ретроспективного анализа записей электронных амбулаторных медицинских карт пациентов с хронической сердечной недостаточностью: первый российский опыт. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4502. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4502

21. Добронравов В.А., Васильева И.А., Бабарыкина Е.В. Качество жизни и отдаленная сердечно-сосудистая выживаемость больных на гемодиализе. Нефрология, 2016; 3: 78-84.

22. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г. Эффективность применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при хронической сердечной недостаточности. Consilium medicum, 2013; 15(10): 63-69.

23. Ефремова Е.В., Шутов А.М., Бородулина Е.О. Проблема коморбидности при хронической сердечной недостаточности. Ульяновский медико-биологический журнал, 2015;4: 47-52.

24. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А., Калюжина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? Бюллетень сибирской медицины. 2016; 15 (4): 120-139.

25. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевальде С.В., Моисеев В.С. Перспективы блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и модуляции системы натрийуретических пептидов в лечении артериальной гипертонии и сердечной недостаточности. Кардиология, 2015; 6: 72-81.

26. Козиолова Н.А., Чернявина А.И. Взаимосвязь полиморфизма генов с риском развития хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности к лечению. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3708. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3708

27. Козиолова Н.А., Веклич А.С. Факторы риска и диагностическое значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида как маркера острой декомпенсации сердечной недостаточности при диабетической болезни почек. Российский кардиологический журнал. 2021;26(3):4337. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4337

28. Кожанова И.Н., Романова И.С. Лизиноприл в клинической практике. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье, 2016; 1: 44-57.

29. Курбанов Р.Д., Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Ахматов Я.Р. Морфофункциональные параметры сердца и особенности иммунологических сдвигов у больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной дилатационной кардиомиопатией. Сердечная недостаточность, 2014; 2(83): 76-82.

30. Лясникова Е.А., Куулар А.А., Павловская А.В. и др.. Влияние ожирения на эхокардиографические особенности и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида у больных с сердечной недостаточностью и промежуточной фракцией выброса левого желудочка: нерешенные вопросы. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4462.

https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4462

31. Малов Ю. Хроническая сердечная недостаточность (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Санкт-Петербург, Litres, 2016; 245 с.

32. Маринина О.С., Ефремова О.А., Камышникова Л.А., Логвиненко С.И., Придатчина Л.С. Диастолическая дисфункция миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью различного генеза. Научный результат, 2014; 20-23.

33. Нагаева Г.А., Мамутов Р.Ш., Абидова Д.Э., Аминов А.А., Алиева З.Х., Мун О.Р. Структура сердечно-сосудистой патологии на догоспитальном и стационарных этапах (фрагмент исследования РОКСИМ-УЗ). Кардиология, 2016; 1-2: 42-47.

34. Нагорная Н.В., Пшеничная Е.В., Бордюгова Е.В. Клиническое значение показателя мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Здоровье ребенка, 2011: 2 (29): 5 1 - 57.

35. Напалков Д.А. Пациент с хронической сердечной недостаточностью на амбулаторном приеме. Consilium medicum, 2012; 5: 77-81.

36. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) по диагностике и лечению ХСН. Под ред. Мареева В.Ю., Агеева Ф.Т., Арутюнова Г.П. и др. Сердечная недостаточность, 2013; 14:7 (81): 379-472.

37. Никонова Е.С., Суслова Т.Е., Рябов Б.Б., Шурупов В.С.
Мозговой натрийуретический пептид у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при сниженной и сохраненной фракции выброса. Клиническая лабораторная диагностика, 2013; 8: 21-23.

38. Нуритдинов Н.А., Авезов Д.К., Камилова У.К. Прогноз и качество жизни у больных хронической сердечной недостаточностью. Евразийский кардиологический журнал, 2017; 3: 37-38.

39. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции.

Российский кардиологический журнал. 2017;(9):83-92. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-83-92

40. Осипова О.А., Петрова Г.Д., Шеховцова Л.В., Нагибина А.И., Власенко М.А. Основные патогенетические механизмы развития хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца. Научные ведомости Белгородского государственного университета, 2015:4 (201): 29: 11-15.

41. Полянская Е.А., Козиолова Н.А., Миронова С.В. Оценка стимулирующего фактор роста, экспрессируемого геном 2, как раннего маркера хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал. 2020;25(1):3705. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-1-3705

42. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал, 2017; 1 (141): 1-81.

43. Седов Д.С., Федотов Э.А., Ребров А.П. Диагностическое значение N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида у пациентов на программном гемодиализе. Российский кардиологический журнал. 2020;25(1):3621. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-1-3621

44. Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Нарусов О.Ю., Протасов В.Н., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Терапия под контролем уровня N-концевого предшественника натрийуретического пептида у больных с хронической сердечной недостаточностью из группы высокого риска после декомпенсации: основные результаты. Кардиология, 2016: 7: 25-38.

45. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Нарусов О.Ю., Мареев Ю.В. и др. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности Клинические рекомендации. Кардиологический вестник, 2016,2: 23-33.

46. Федотова И.Н., Белопольский А.А., Студов Н.В. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных. Трудный пациент, 2013; 7: 32-35.

47. Хазова Е.В, Булашова О.В, Малкова М.И. Новый подход к прогнозированию исходов хронической сердечной недостаточности. Практическая медицина 2014; 6: 101-104.

48. Харченко Е.П. Сердечная недостаточность при кардиоренальных синдромах. Терапевтический архив 2013; 1: 85-91.

49. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4S):4140. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140

50. Шиляева Н.В., Щукин Ю.В., Лимарева Л.В., Данильченко О.П. Биомаркеры миокардиального стресса и фиброза в определении клинических исходов у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. Российский кардиологический журнал. 2018;(1):32-36. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-32-36

51. American Heart Association, AHA Scientific Statements. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017;135:00–00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000490

52. Alieva T., Kamilova U. Evaluation endpoints in patients with chronic heart failure to determine the prognosis. Journal of the American College of Cardiology, 2016. Vol. 68, No16, Suppl. S. - C 146.

53. Ambrosy A. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. Eur. Heart J., 2013; 34 (11): 835-843.

54. Bargnoux A.S., Morena M., Jaussent I., Maurice F., Chalabi L., Leray-Moragues H. et al. A combined index of cardiac biomarkers as a risk factor for early cardiovascular mortality in hemodialysis patients. Clin Chem Lab Med, 2013; 11: 1-10.

55. Cannone V, Ledwidge M, Watson C, McKie PM, Burnett JC Jr, McDonald K. STOP-HF Trial: Higher Endogenous BNP and Cardiovascular Protection in Subjects at Risk for Heart Failure. JACC Basic Transl Sci. 2021 Jun 16;6(6):497-504.

56. Carubelli V., Metra M., Lombardi C. et al. Renal dysfunction in acute heart failure: epidemiology, mechanisms and assessment. Heart Failure Reviews, 2012; 17 (2): 271-282.

57. Cheng R.K., Cox M., Neely M.L., Heidenreich P.A. et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. Am Heart J, 2014; 168: 721–730.

58. Cherian D., Chopra S., Jacob J., Verghese P. Physiology and clinical significance of natriuretic hormones. Indian J of Endocrinology and Metabolism, 2013; 17 (1): 83-90.

59. Dai Z, Asano T, Takahashi O, Komiyama N, Ohde S. The minimal informative monitoring interval of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with stable heart failure. BMC Cardiovasc Disord. 2020 Jun 1;20(1):262. doi: 10.1186/s12872-020-01537-7

60. D'Elia1 E., Vaduganathan M., Gori1 M, Gavazzi A. et al. Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in HFpEF. European Journal of Heart Failure, 2015; 17: 1231–1239.

61. De Vecchis R., Esposito C., Di Biase G. et al. B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided therapy in outpatients with chronic heart failure: a systematic review with meta-analysis. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2014; 15: 122–134.

62.. Dokainish H, Teo K, Zhu J, Roy A, AlHabib KF, ElSayed A, et al.;

INTERCHF Investigators. Heart failure in Africa, Asia, the Middle East and South America: the INTER-CHF study. Int J Cardiol 2016;204:133–41

63. Douglas L., Mann G., Felke M. Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 10th addition, 2015: 762p.

64. Ellis KL, Newton-Cheh C, Wang TJ et al. Association of genetic variation in the natriuretic peptide system with cardiovascular outcomes. J Mol Cell Cardiol. 2011 Apr;50(4):695-701.

65. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J, 2012; 33: 1787–1847.

66. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. European Heart Journal, 2016; 37 (27): 2129-2200.

67. Finlay A., McAlister M., Ezekowitz J. et al. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) Investigators. Renal Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. Heart Failure, 2012; 5: 309-314.

68. Gaggin H.K., Januzzi J.L. Biomarkers and diagnostics in heart failure. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**,** 2013; 1832(12): 2442–2450.

69. Gheorghiade M., Vaduganathan M., Fonarow G. et al. Rehospitalization for Heart Failure Problems and Perspectives. J Am Coll Cardiol, 2013; 614: 391-403.

70. Habal M.V., Liu P.P., Austin P.C. et al. Association of heart rate at hospital discharge with mortality and hospitalizations in patients with heart failure. Circ Heart Fail, 2014; 7: 12-20.

71. Inamdar A.A. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization J. Clin. Med, 2016; *5*(7): 62-66.

72. Janssen E, Jukema JW, Beeres SLMA, Schalij MJ, Tops LF. Prognostic Value of Natriuretic Peptides for All-Cause Mortality, Right Ventricular Failure, Major Adverse Events, and Myocardial Recovery in Advanced Heart Failure Patients

Receiving a Left Ventricular Assist Device: A Systematic Review. Front Cardiovasc Med. 2021 Jul 7;8:699492. doi: 10.3389/fcvm.2021.699492.

73. Kelder J.C., Cowie M.R., McDonagh T.A. et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. Heart, 2011; 97(12): 959-963.

74. Kiernan M. S., Douglas G. Sarnak M. J., Rossignol P. et al. Early and Late Effects of High–Versus Low–Dose Angiotensin Receptor Blockade on Renal Function and Outcomes in Patients With Chronic Heart Failure CME. JACC Heart Fail J, 2015; 3(3): 214-223.

75. Kim H.N., Januzzi J.L. Natriuretic Peptide Testing in Heart Failure. Circulation

76. Komajda M., Carson P.E., Hetzel S. et al. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). Circ Heart Fail, 2011; 4 (1): 27–35.

77. Konstam M.A., Neaton J.D., Dickstein K., Drexler H. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. Lancet, 2009; 374(9704): 1840-1848.

78. Kramer F., Sabbah H.N., Januzzi J.J., Zannad F. Redefining the role of biomarkers in heart failure trials: expert consensus document. Heart Fail Rev, 2017; 22(3): 263-277.

79. Kramer D.G., Trikalinos T.A., Kent D.M. et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. J Am Coll Cardiol, 2010; 56 (5): 392–406.

80. Kristensen S.L., Jhund P.S., Kober L., McKelvie R.S. et al. Relative Importance of History of Heart Failure Hospitalization and N-Terminal Pro–B-Type

Natriuretic Peptide Level as Predictors of Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. JACC: HEART FAILURE, 2015; 3 (6):478-486.

81. Krum H., Driscoll A. Management of heart failure, 2013; Med J: 199 (5): 334-339.

82. Lam CS, Teng TK, Tay WT et al., Regional and ethnic differences among patients with heart failure in Asia: the Asian sudden cardiac death in heart failure registry. Eur Heart J. 2016 Nov 1;37(41):3141-3153.

83. Lam CSP, Li YH, Bayes-Genis A et al. The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in prognostic evaluation of heart failure. J Chin Med Assoc. 2019 Jun;82(6):447-451. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000102

84.

85. Lang R.M., Badano L.P., Tsang W. et al. EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2012; 13(1): 1–46.

86. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. JAMA. 2013 Jul 3;310(1):66-74.

87. Leite S., Rodrigues S., Tavares-Silva M. et al. Afterload-induced diastolic dysfunction contributes to high filling pressures in experimental heart failure with preserved ejection fraction. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015; 309: H1648–H1654.

88. Leon-Justel A, Morgado Garcia-Polavieja JI et al. Biomarkers-based personalized follow-up in chronic heart failure improves patient's outcomes and reduces care associate cost. Health Qual Life Outcomes. 2021 May 8;19(1):142.

89. Levy M., Wang V. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective (fee required). Lancet, 2013; 27 (9921): 61752–61763.

90. M-aGGiCHF (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data metaanalysis. Eur Heart J, 2012; 33: 1750–1757.

91. MacDonald MR, Tay WT, Teng TK, ASIAN-F investigators†. Regional Variation of Mortality in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction Across Asia: Outcomes in the ASIAN-HF Registry. J Am Heart Assoc. 2020 Jan 7;9(1):e012199.

92. Mahmood S.S., Levy D., Vasan R.S., Wang T.J. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. Lancet, 2014; 383(9921): 999–1008.

93. Maisel A.S., Clopton P., Krishnaswamy P. et al. Hollander Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the breathing not properly multinational study. Am J Kidney Dis, 2013; 41: 571–575.

94. Malfatto G, Corticelli A, Villani A, Giglio A, Rosa Della F, Branzi G, et al. Transthoracic bioimpedance and brain natriuretic Peptide assessment for prognostic stratification of outpatients with chronic systolic heart failure. Clin Cardiol, 2013;36(2):103–109.

95. Margaret M. Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration: Impact of Age and Gender. JASS, 2012; 5: 976-982.

96. McMurray J.J., Ezekowitz J.A., Lewis B.S. et al. Left Ventricular Systolic Dysfunction, Heart Failure and the Risk of Stroke and Systemic Embolism in Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the ARISTOTLE Trial. Circ Heart Fail, 2013; 6 (3): 451-460.

97. McMurray J.V., Mitchell J.E., Peterson P.N. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation, 2013, 128: e240-e327.

98. Meijers W.C., van der Velde A.R., Boer R.A. Biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction. Neth Heart J, 2016; 24: 252–258.

99. Meroufel DN, Ouhaïbi-Djellouli H, Mediene-Benchekor S. Examination of the brain natriuretic peptide rs198389 single-nucleotide polymorphism on type 2 diabetes mellitus and related phenotypes in an Algerian population. Gene. 2015 Aug 10;567(2):159-63. doi: 10.1016/j.gene.2015.04.073.

100. Nagueh S.F., Bhatt R, Vivo R.P. et al. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. Circ Cardiovasc Imaging, 2011; 4 (3): 220–227.

101. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging, 2016: doi:10.1093/ehjci/jew082.

102. Palazzuoli A., Masson S., Ronco C., Maisel A. Clinical relevance of biomarkers in heart failure and cardiorenal syndrome: the role of natriuretic peptides and troponin. Heart Fail Rev, 2014; 19 (2): 267-284.

103. Pieske B, Patel MJ, Westerhout CM. VICTORIA Study Group. Baseline features of the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) trial. Eur J Heart Fail. 2019 Dec;21(12):1596-1604. doi: 10.1002/ejhf.1664.

104. Plischke M., Neuhold S., Kohl M. et al. Renal function in heart failure: a disparity between estimating function and predicting mortality risk. Eur J Heart Fail, 2013; 15(7): 763-770.

105. Richards AM. N-Terminal B-type Natriuretic Peptide in Heart Failure. Heart Fail Clin. 2018 Jan;14(1):27-39. doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.004.

106. Roger V.L. Epidemiology of heart failure. Circ Res, 2013; 113 (6): 646-659.

107. Rogers J.K., Pocock S.J., McMurray J.J. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. Eur J Heart Fail, 2014; 16: 33-40.

108. Ruppar T.M., Cooper P.S., Mehr D.R., Delgado J.M., Dunbar-Jacob J.M. Medication Adherence Interventions Improve Heart Failure Mortality and Readmission Rates: Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. J Am Heart Assoc, 2016; 5: e002606: doi: 10.1161/JAHA.115.002606.

109. Salah K, Stienen S, Pinto YM, Eurlings LW, Metra M, Bayes-Genis A, Verdiani V, Tijssen JGP, Kok WE. Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction. Heart. 2019 Aug;105(15):1182-1189. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314173.

110. Savarese G, Orsini N, Hage C, Dahlström U, Vedin O, Rosano GMC, Lund LH. Associations With and Prognostic and Discriminatory Role of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure With Preserved Versus Mid-range Versus Reduced Ejection Fraction. J Card Fail. 2018 Jun;24(6):365-374. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.03.010

111. Savarese G, Orsini N, Hage C, Vedin O, Cosentino F, Rosano GMC, Dahlström U, Lund LH. Utilizing NT-proBNP for Eligibility and Enrichment in Trials in HFpEF, HFmrEF, and HFrEF. JACC Heart Fail. 2018 Mar;6(3):246-256. doi: 10.1016/j.jchf.2017.12.014.

112. Seidelmann SB, Vardeny O, Claggett B, Yu B, Shah AM, Ballantyne CM, Selvin E, MacRae CA, Boerwinkle E, Solomon SD. An NPPB Promoter Polymorphism Associated With Elevated N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide and Lower Blood Pressure, Hypertension, and Mortality. J Am Heart Assoc. 2017 Mar 24;6(4):e005257. doi: 10.1161/JAHA.116.005257.

113. Mueller K, Thiel F, Beutner F et al. Brain Damage With Heart Failure: Cardiac Biomarker Alterations and Gray Matter Decline. Circ Res. 2020 Mar 13;126(6):750-764. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315813.

114. Smith D.H., Johnson E.S., Blough D.K. et al. Predicting costs of care in heart failure patients. BMC Health Serv Res, 2012, 12: 434.

115. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Pathophysiology, causes and epidemiology of chronic heart failure. Vnitr Lek. 2018 Fall;64(9):834-838.

116. Troughton R., Michael Felker G., Januzzi J.L. Natriuretic peptide-guided heart failure management. Eur Heart J, 2014; 35: 16–24.

117. Upadhya B., Taffet G.E., Cheng C.P., Kitzman D.W. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: scope of the problem. J Mol Cell Cardiol, 2015; 83: 73–87.

118. Vanhees L., De Sutter J., GeladaS N., Doyle F., Prescott E. et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in defining the benefits to cardiovascular health within the general population: recommendations from the EACPR (Part I). European J of Preventive Cardiology, 2012; 19 (4): 670–686.

119. Veldhuisen D.J., Linssen G.C., Jaarsma T., Gilst W.H. et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol, 2013; 61: 1498–1506.

120. Waldum B, Stubnova V, Westheim AS, Omland T, Grundtvig M, Os I. Prognostic utility of B-type natriuretic peptides in patients with heart failure and renal dysfunction. Clinical Kidney Journal, 2013; 6(1): 55–62.

121. Wong PC, Guo J, Zhang A. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides. Adv Physiol Educ. 2017 Jun 1;41(2):179-185. doi: 10.1152/advan.00177.2016.

122. Wu Z, Xu M, Sheng H, Lou Y, Su X, Chen Y, Lu L, Liu Y, Jin W. Association of natriuretic peptide polymorphisms with left ventricular dysfunction in southern Han Chinese coronary artery disease patients. Int J Clin Exp Pathol. 2014 Sep 15;7(10):7148-57.

123. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A

Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017;136(6):e137-e161.

124. Young KA, Scott CG, Rodeheffer RJ, Chen HH. Progression of Preclinical Heart Failure: A Description of Stage A and B Heart Failure in a Community Population. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2021 May;14(5):e007216.

125. Zhang Q, Gong FQ, Zhu WH, Xie CH, Zhang YY, Ying LY. Correlation between rs198388 and rs198389 polymorphismsin brainnatriuretic peptide (NPPB) gene and susceptibility to congenital heart diseases in a Chinese population. Int J Clin Exp Med. 2015 Oct 15;8(10):19162-6.