

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Деришева Дарья Александровна

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ
РАЗЛИЧНОЙ МАССЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Д. А. Яхонтов

Новосибирск – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1 Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в контексте единого сердечно-сосудистого континуума.....	11
1.2 Гипертрофия левого желудочка сердца у больных ишемической болезнью сердца.....	15
1.3 Натрийуретический пептид – маркер тяжести течения ИБС и АГ.....	19
1.4 Роль альдостерона в формировании гипертрофии левого желудочка сердца.....	26
1.5 Современные представления о роли полиморфизма гена альдостеронсинтазы в развитии регуляторных нарушений сердечно-сосудистой системы.....	30
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1 Дизайн исследования, клиническая характеристика больных.....	36
2.2 Методы исследования.....	41
2.2.1 Антропометрические измерения.....	41
2.2.2 Измерение артериального давления	41
2.2.3 Электрокардиографическое исследование.....	41
2.2.4 Эхокардиографическое исследование.....	41
2.2.5 Холтеровское мониторирование ЭКГ.....	43
2.2.6 Нагрузочное тестирование.....	44
2.2.7 Методика проведения и оценки коронароангиографии.....	45
2.3 Лабораторные исследования.....	45
2.3.1 Исследование концентрации альдостерона.....	45

2.3.2 Исследование концентрации натрийуретического пептида.....	46
2.3.3 Оценка состояния липидного обмена.....	47
2.3.4 Исследование СРБ, глюкозы, мочевой кислоты, СКФ.....	47
2.4 Молекулярно-генетические методы.....	49
2.4.1 Выделение ДНК из венозной крови человека.....	49
2.4.2 Амплификация фрагментов геномной ДНК.....	50
2.4.3 Анализ продуктов ПЦР.....	51
2.4.4 Гидролиз ДНК эндонуклеазой рестрикции.....	51
2.4.5 Анализ продуктов рестрикции.....	51
2.5 Методы математико-статистического анализа полученных данных.....	52
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	54
3.1 Клиническая характеристика больных ИБС в сочетании с АГ с гипертрофией левого желудочка и нормальной массой миокарда левого желудочка.....	54
3.2 Исследования сердечно-сосудистой системы у больных ИБС в сочетании с АГ при различной массе миокарда левого желудочка.....	62
3.3 Характеристика лабораторных показателей у больных с ИБС и АГ при различной массе миокарда левого желудочка.....	72
3.4 Распределение больных по частоте генотипов полиморфного маркера <i>344T</i> гена альдостеронсинтазы.....	81
3.5 Результаты коронароангиографического исследования.....	89
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	109
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	145

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Ишемическая болезнь сердца является одной из ведущих причин ранней инвалидизации и смертности взрослого трудоспособного населения во всем мире. По прогнозу экспертов Всемирной организации здравоохранения к 2020 году ишемическая болезнь сердца станет первой, наиболее частой причиной потери трудоспособности и смерти. Особенно неблагоприятная ситуация в отношении сердечно-сосудистых заболеваний складывается в России. Коэффициенты смертности от ишемической болезни сердца в нашей стране в три раза превышают среднеевропейские показатели [36; 54].

Исследования последних лет показывают, что прогноз ухудшается при сочетании ишемической болезни сердца с артериальной гипертензией и во многом определяется степенью вовлечения в патологический процесс сердца как основного органа-мишени [111; 165].

Гипертрофия левого желудочка является мощным самостоятельным фактором риска, который во многом определяет прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, увеличивает вероятность развития кардиоваскулярных осложнений и смерти [134; 18]. Во Фрамингемском исследовании было продемонстрировано, что гипертрофия левого желудочка является более значимым предиктором неблагоприятного прогноза, чем другие известные факторы риска сердечно-сосудистых катастроф. Повышенный риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных с гипертрофией левого желудочка обусловлен различными причинами, среди которых диастолическая и систолическая дисфункций левого желудочка, увеличение желудочковой эктопической активности и ухудшение коронарного кровообращения [17].

Сложности определения прогноза у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией вынуждают к разработке новых моделей стратификации риска и поиску новых факторов риска и у этой категории больных.

В настоящее время возрастает интерес к изучению содержания натрийуретического пептида и альдостерона у больных с кардиоваскулярной патологией. Уровень мозгового натрийуретического пептида особенно его фракции NT-proBNP отражает миокардиальный стресс независимо от причины, давая представление о состоянии сердечно-сосудистой системы в целом [9; 181; 57]. Альдостерон является независимым фактором развития и прогрессирования кардиоваскулярных повреждений [184; 210]. Ген альдостеронсинтазы отнесен к генам-кандидатам в развитии ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Ряд исследований был предпринят для анализа взаимосвязи нуклеотидного полиморфизма *C-344T* гена альдостеронсинтазы со степенью поражения органов мишеней [11; 202; 141; 2]. Однако, количество исследований, посвященных роли полиморфизма *C-344T* гена альдостеронсинтазы в развитии гипертрофии левого желудочка у больных с сочетанием ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии невелико, и их результаты весьма противоречивы.

В то же время, несмотря на то, что среди больных с повышенным индексом массы миокарда левого желудочка, большинство составляют лица с сочетанием ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, характер поражения коронарного русла у больных с различной массой миокарда, а также взаимосвязь этих особенностей с генетическими маркерами окончательно не определен и требует дальнейшего изучения.

В связи с вышеизложенным представляется актуальным проведение исследования, посвященного изучению зависимости поражения коронарного русла, уровня биохимических (NT-proBNP, альдостерона) и генетических маркеров (полиморфизм *C-344T* гена альдостеронсинтазы).

Цель исследования

Оценить клинико-лабораторную картину и характер поражения коронарного русла при ишемической болезни сердца в сочетании с артериальной гипертензией у больных с различной массой миокарда левого желудочка.

Задачи исследования

1. Сравнить клиническую и гемодинамическую картину больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией при гипертрофии миокарда левого желудочка и нормальной массой миокарда левого желудочка.
2. Оценить степень выраженности и преимущественную локализацию поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией при различной массе миокарда левого желудочка по данным селективной коронароангиографии.
3. Определить содержание NT-proBNP и альдостерона в плазме у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией с различной массой миокарда левого желудочка.
4. Оценить характер и частоту полиморфизма *C-344T* гена альдостеронсинтазы и сопоставить данные показатели со степенью поражения коронарного русла и концентрацией альдостерона плазмы у обследуемых пациентов.

Научная новизна

Установлены ассоциации концентрации NT-proBNP с индексом массы тела, показателями артериального давления, длительностью артериальной гипертензии и индексом массы миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией. Впервые выявлены прямые корреляционные связи содержания NT-proBNP с количеством пораженных сосудов и степенью их стеноза.

Впервые изучено содержание NT-proBNP и альдостерона плазмы у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией при различных типах гипертрофии левого желудочка и обнаружено достоверное увеличение концентрации данных параметров при наличии концентрической гипертрофии левого желудочка.

На основании результатов коронароангиографического исследования у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка обнаружено преобладание гемодинамически значимых стенозов и многососудистого поражения коронарного русла, по сравнению с больными с нормальным индексом массы миокарда левого желудочка. Установлены значимые прямые ассоциации индекса массы миокарда левого желудочка с количеством пораженных коронарных сосудов и степенью их стеноза. Имело место превалирование трехсосудистого поражения коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией при концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка по сравнению с больными с эксцентрической гипертрофией.

Впервые изучено влияние полиморфизма *C-344T* гена альдостеронсинтазы на характер поражения коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией при различной массе миокарда левого желудочка. Обнаружено, что у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка достоверно чаще встречается аллель *CYP11B2 C* гена альдостеронсинтазы, чем у больных с нормальным индексом массы миокарда левого желудочка. Впервые определено, что гетерозиготный генотип *CYP11B2 T/C* ассоциирован с достоверно более тяжелым поражением коронарного русла, а также с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка и повышением концентрации альдостерона плазмы.

Практическая значимость работы

На основании выявленных значимых ассоциаций индекса массы миокарда левого желудочка с количеством пораженных коронарных сосудов и степенью их стеноза у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка, являются целесообразными ранняя диагностика состояния коронарного русла и разработка комплекса профилактических мероприятий на ранних этапах развития заболевания.

Продemonстрирована целесообразность рутинного определения уровня NT-proBNP у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией для оценки степени выраженности гипертрофии левого желудочка.

Исследование полиморфного локуса *C-344T* гена альдостеронсинтазы позволяет выявить группы больных с повышенным риском развития гипертрофии левого желудочка и многососудистых поражений коронарного русла. На основании результатов проведенного исследования получены данные, дополняющие методологический подход к комплексной оценке генетической предрасположенности к развитию гипертрофии левого желудочка.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику кардиологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера», используются в учебном процессе и научной работе кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии Новосибирского государственного медицинского университета.

Положения, выносимые на защиту

1. Состояние коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией при наличии гипертрофии левого желудочка характеризуются достоверно более высокой частотой многососудистых поражений и гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий.

2. При концентрическом типе гипертрофии миокарда левого желудочка увеличивается желудочковая эктопическая активность сердца, достоверно чаще встречается трехсосудистое поражение коронарного русла и достоверно выше концентрация NT-proBNP, чем при эксцентрической гипертрофии миокарда левого желудочка.

3. Содержание NT-proBNP и альдостерона плазмы при ишемической болезни сердца в сочетании с артериальной гипертензией прямо ассоциировано с

клиническими (уровнем артериального давления, длительностью артериальной гипертензии) и эхокардиографическими (толщина межжелудочковой перегородки, масса миокарда индекс массы миокарда левого желудочка) показателями, и является маркером развития гипертрофии левого желудочка.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 4-м съезде кардиологов Сибирского Федерального округа «Сердечно-сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высокотехнологической помощи» (Кемерово, 2011); на 14-м Российском конгрессе кардиологов (Москва, 2011); на 2-м Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с 5-м Международным симпозиумом эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, 13-й ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2011); на Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2012); на 25-м Международном конгрессе общества ангиологии (Прага, Чехия, 2012); на Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия: от А.Л. Мясникова до наших дней» (Москва, 2012); на 9-м Всероссийском конгрессе по артериальной гипертензии: вчера, сегодня, завтра (Иваново, 2012); на 17-й областной научно-практической кардиологической конференции (Новосибирск, 2013); на 9-м ежегодном конгрессе по артериальной гипертензии (Иваново, 2013); на 60-й Международной Израильской кардиологической конференции совместно с Израильским обществом кардиоторакальной хирургии (Иерусалим, Израиль, 2013); на Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2013).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ в отечественной и зарубежной литературе, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной

комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Личное участие автора в получении результатов

Обзор литературы, сбор материала, анализ и интерпретация клинико-лабораторных данных, статистическая обработка результатов выполнены лично автором.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 12 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 228 библиографических источников, из них 57 отечественных публикаций и 171 иностранная публикация.

ГЛАВА 1 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в контексте единого сердечно-сосудистого континуума

Сочетание артериальной гипертензии с атеросклерозом и коронарной недостаточностью часто встречается в клинической практике, преобладая над изолированными формами АГ и ишемической болезни сердца, что свидетельствует о необходимости изучения особенностей взаимовлияния патогенетических факторов этих заболеваний [36]. К настоящему времени установлено, что взаимосвязь АГ и ИБС объясняется единством факторов риска, механизмов и эволюции этих состояний.

Общепризнанной является роль эндотелиальной дисфункции в развитии АГ и ИБС [35]. Показано, что нарушения соотношения активности прессорной и депрессорной систем регуляции сосудистого тонуса приводит сначала к возрастанию АД, затем – к стимуляции ремоделирования сердца, магистральных и регионарных сосудов [44]. В то же время эндотелиальная дисфункция стимулирует атерогенез в коронарных артериях, при этом нарушения регуляции их тонуса способствуют развитию динамического стеноза, приводящего в свою очередь к стенозу анатомическому [96]. Доказано наличие прямой взаимосвязи между уровнем АД и риском сердечно-сосудистых осложнений, необходимость рассматривать гипертоническую болезнь и коронарную недостаточность «не только в их типичном изолированном виде, но и в часто встречающемся комплексе» указывал еще А. Л. Мясников в монографии «Гипертоническая болезнь и атеросклероз» (1965).

Мета-анализ, основанный на результатах 9 проспективных исследований, включивших в общей сложности более 400000 больных, еще раз подтвердил, что

вероятность развития ИБС находится в прямой линейной зависимости от уровня как систолического, так и диастолического АД [89]. В мета-анализе по оценке пятилетней выживаемости 10000 пациентов с АГ в сочетании с ИБС было показано существование бимодальной зависимости прогноза и уровня АД, показав, что наименьший риск возникновения первичной комбинированной конечной точки (смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда, успешная реанимация, фатальный и нефатальный инсульт) соответствовал достигнутому АД, равному 146,3/81,4 мм рт. ст. [84]. Кроме того, АГ выступает в качестве важнейшего прогностического фактора инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности, общей и сердечно-сосудистой смертности. Международное Общество по Артериальной Гипертензии и Европейское Общество Кардиологов (ISH/ESC) рекомендует относить лиц, больных одновременно ГБ и ИБС, к группе очень высокого риска [196].

Несмотря на наличие очевидной взаимосвязи между артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, не следует полагать, что высокое АД служит непосредственной причиной клинически манифестного коронарного атеросклероза. На популяционном уровне также установлено, что более чем в половине случаев возникновение сердечно-сосудистых событий не ассоциировано с наличием АГ [166].

Общепризнанно, в отсутствие признаков атеросклероза также возможно выявление сочетания ГЛЖ с признаками ишемии миокарда. Было установлено, что при ГЛЖ наблюдается, как правило, уменьшение функционального резерва коронарного кровотока, причем эти сдвиги выявляются уже на ранних стадиях АГ [192]. Изменения, развивающиеся в сердце вследствие повышенной нагрузки при высоком системном давлении, проявляются в первую очередь развитием гипертрофии миокарда ЛЖ и соответственно увеличением толщины стенки желудочка. Снижение выживаемости при ГЛЖ исследователи объясняют таким факторами, как уменьшение коронарного резерва, развитием диастолической дисфункции ЛЖ, развитием аритмий и эндотелиальной дисфункции [140]. Эти процессы приводят в конечном счете к отрицательным сдвигам показателей

функции ЛЖ, расширению его полости и появлению клинических признаков сердечной недостаточности [52].

В то же время, иногда не обнаруживается прямой зависимости между выраженностью АГ и степенью ремоделирования сосудистой стенки и ЛЖ сердца. Ряд наблюдений послужили основанием для предположения, что гипертрофия миокарда может развиваться первично, независимо от повышения АД, а развитие АГ имеет вторичный характер. Так, в проспективном исследовании 15 лиц, которые на протяжении 5 лет оставались нормотензивными, и 15 лиц из той же популяции, у которых развилась пограничная АГ, наиболее достоверным предиктором развития АГ была исходно увеличенная масса миокарда ЛЖ. Полученные данные послужили основанием для гипотезы, в соответствии с которой гипертрофия ЛЖ более тесно связана с патогенезом АГ, чем повышенное АД [36; 103].

К настоящему времени сложилось убеждение в том, что патофизиологические механизмы эссенциальной гипертензии, к числу которых относят вазоконстрикцию, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, ремоделирование ЛЖ, не являются специфическими для рассматриваемой патологии, а представляют собой следствия первичных нейрогуморальных нарушений, вероятнее всего, имеющих генетическую основу [64; 160]. Полагают, что сходные триггеры запускают каскад ряда патогенетических сдвигов, приводящих к развитию клинически по-разному проявляющихся нозологий, в частности ГБ с гипертрофией миокарда, ГБ с интактным миокардом, ИБС с гипертрофической кардиомиопатией. Выдвигают предположение о едином заболевании, в ходе развития которого на переднем плане проявляются различные клинические синдромы: АГ, ГЛЖ либо сочетание этих синдромокомплексов [40]. Таким образом, важнейшим патологическим следствием артериальной гипертензии является гипертрофия миокарда как ответ на увеличение нагрузки и растяжение, которое приводит к развитию клеточной пролиферативной реакции. При стабильной тяжелой АГ гипертрофия левого желудочка обнаруживается более чем у 90 % пациентов, при этом у 15 % обследуемых не наблюдается

увеличения массы сердца, однако существенно увеличивается толщина стенки относительно диаметра полости ЛЖ, что в настоящее время расценивается как «концентрическое ремоделирование сердца» [5; 66].

Сопоставление прогностической значимости факторов риска было установлено, что наличие ГЛЖ сопровождается более высоким уровнем риска развития сердечно-сосудистых осложнений, чем, например, АГ, гиперхолестеринемия, СД, курение. Считают, что гипертрофия миокарда усугубляет ишемические нарушения, способствуя изменениям его сократимости, нарушению наполнения ЛЖ и развитию аритмий [39].

Рядом исследователей отмечено, что наличие ГЛЖ взаимосвязано с нарушениями коронарной гемодинамики, развитием систолической и диастолической дисфункции, повышением риска ХСН, нарушений ритма сердца, прогрессированием коронарного атеросклероза. Установлено, что все эти изменения могут развиваться независимо от выраженности атеросклероза коронарных артерий [35; 160]. В свою очередь, морфологическим субстратом ремоделирования ЛЖ являются процессы, происходящие на всех уровнях структурной организации сердца: активация участков генома, интерстициальные сдвиги, клинически проявляющиеся изменениями структурно-функциональных характеристик сердца. Было показано, что изменения гемодинамики в коронарных сосудах способствуют процессам сердечного ремоделирования [29; 143].

Повышенная масса миокарда ЛЖ влияет на коронарный резерв, который, в свою очередь, может провоцировать стеноз сосудов эпикарда, утолщение стенок артериол, гипертрофию кардиомиоцитов, периваскулярный и интерстициальный фиброз, уменьшение плотности артериол. [116].

Таким образом, проблема сочетания артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца является актуальной с точки зрения взаимного отягощения этих заболеваний.

1.2 Гипертрофия левого желудочка сердца у больных ишемической болезнью сердца

Артериальная гипертензия является одной из наиболее частых причин ремоделирования сердца, которое способно адаптироваться к длительному повышенного АД путем развития гипертрофии ЛЖ. Толщина стенки ЛЖ должна увеличиваться пропорционально уровню АД для поддержания нормального миокардиального стресса [53; 122]. Гипертрофия ЛЖ при АД является в значительной мере адаптивным процессом, который, в то же время ухудшает клиническое течение и исходы заболевания, в большей степени, чем уровень АД. В 10-летнем наблюдении 280 пациентов с исходно неосложненным течением АД примерно у 20 % масса миокарда ЛЖ превышала 125 г/м², при этом риск летального исхода у них был примерно в 4 раза выше, чем у лиц без гипертрофии ЛЖ [204]. В ряде исследований, в частности во Фремингемском (Framingham Heart Study), также показана значимость массы миокарда ЛЖ как предиктора кардиальной, цереброваскулярной и общей смертности, независимо от уровня АД и других факторов риска как в общей популяции, так и у лиц с различными формами сердечно-сосудистой патологии, включая АД [199].

Структурные изменения ЛЖ, происходящие при АД, по данным эхокардиографии, классифицируют на четыре геометрические модели на основании величины массы миокарда и относительной толщины стенки ЛЖ: концентрическая гипертрофия (увеличение массы миокарда и относительной толщины стенки ЛЖ); эксцентрическая гипертрофия (увеличение массы миокарда при нормальной относительной толщине стенки); концентрическое ремоделирование (нормальная масса миокарда и увеличенная относительная толщина стенки); нормальная геометрия ЛЖ (нормальная масса миокарда и нормальная относительная толщина стенки) [205]. В исследовании А. О. Конради было установлено, что наличие концентрической ГЛЖ у пациентов с исходно неосложненным течением АД является самостоятельным фактором риска

неблагоприятного прогноза, прежде всего в отношении развития ИБС и ее осложнений [27].

Согласно определению Ю. Р. Беленкова ремоделирование ЛЖ представляет собой его структурно-геометрический изменения, в том числе процесса гипертрофии левого желудочка и дилатации, которые приводят к изменениям геометрии, сферичности и нарушениям систолической и диастолической функции [8; 27].

В настоящее время исследователи сходятся во мнении, что важнейшая роль в развитии ГЛЖ и ремоделировании левого желудочка принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), которая представлена и в плазме крови, и в тканях. Установлено, что примерно 10 % активности РААС, приходящиеся на ее плазменную часть, обеспечивают развитие немедленных эффектов (в первую очередь сердечных и почечных), около 90 % РААС распределено в тканях и отмечает за развитие длительных процессов, в частности, обуславливающих необратимые изменения в органах и тканях [211]. Так, установлено, что ангиотензин II способствует развитию гипертрофии и гиперплазии кардиомиоцитов, в то время как эффект альдостерона проявляется в отношении внеклеточного матрикса – усиления отложения коллагена, стимулирующее развитие фиброза в миокарде [163].

Важнейшая роль РААС в формировании ГЛЖ обусловила в свою очередь и большее значение АГ в развитии гипертрофии миокарда по сравнению с остальными факторами ее этиологии и патогенеза: возрастом, полом, генетическими особенностями, потреблением соли, нейрогуморальные сдвиги, метаболических синдром. В частности, показано, что вероятность развития ГЛЖ коррелирует со средним суточным АД и особенно с подъемом АД в ночное время и ранние утренние часы [10].

В основе развития ГЛЖ – патологические эффекты ангиотензина II, опосредуемые стимуляцией AT1-рецепторов. Установлено, что концентрация AT II коррелирует с выраженностью ГЛЖ. С повышением уровня этого фактора усиливается вазоконстрикция, продукция факторов роста, стимулирующих

пролиферацию кардиомиоцитов, в дальнейшем – фиброз и соответственно ремоделирование миокарда [39]. Установлено, что процессы ремоделирования сердца затрагивают не только клеточные, но и внеклеточные элементы: межклеточный матрикс, фибробласты, макрофаги, тучные клетки и коронарные сосуды [121; 135].

Аналогичные процессы наблюдаются и в гладкомышечных клетках артериальной стенки, что способствует увеличению общего периферического сопротивления, увеличивая нагрузку на ЛЖ и соответственно усилению его гипертрофии [37]. В сосудах этот процесс проявляется повреждением клеток эндотелия, нарушением их целостности, гипертрофией гладкомышечных клеток, повышением содержания коллагена, что в совокупности это приводит к снижению барьерной функции сосудов, что увеличивает склонность к атеросклеротическим и тромботическим процессам. В миокарде увеличиваются размеры клеток, изменяется их изоферментный профиль, возрастает содержание субэндокардиального коллагена. Последнее приводит к изменениям растяжимости и сократимости миокарда, ишемии, ГЛЖ, а в конечном итоге – развитию ХСН [39].

Как было указано выше, концепция сердечно-сосудистого континуума на сегодня подразумевает общность патофизиологических механизмов, которые обуславливают последовательное развитие болезней сердца и сосудов – от факторов риска до острых и хронических осложнений и гибели больных. Один из механизмов, который играет ключевую роль в развитии данной группы заболеваний – активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ангиотензин II (АТ II) играет важнейшую роль в повреждении органов при АГ, способствуя развитию атеросклероза, вазоконстрикции, гипертрофии, фиброза и ремоделирования сосудов и миокарда, эндотелиальной дисфункции, апоптоза, снижению скорости клубочковой фильтрации, появлению протеинурии, развитию гломерулосклероза и ряду других проявлений. Все эти изменения обуславливают прогрессирование сердечно-сосудистой патологии и развитие сосудистых событий. Патологические эффекты АТ II опосредуются через стимуляцию АТ1-

рецепторов и включают увеличение секреции альдостерона, прямую вазоконстрикцию, повышение активности симпатической нервной системы. Стимуляция АТ II АТ₂-рецепторов приводит к противоположным эффектам: уменьшению роста и пролиферации гладкомышечных клеток, вазодилатации [3].

Полагают, что взаимосвязь между признаками ГЛЖ и высоким риском ишемических событий обусловлена в первую очередь снижением уровня коронарного резерва при развитии ГЛЖ, а также наличием эндотелиальной дисфункции и микроангиопатией коронарных сосудов [208; 209]. Патогенез ГЛЖ прежде всего связывают с влиянием АГ на стенки ЛЖ, однако в значительной степени он и обусловлен процессами, развивающимися в коронарных сосудах и способствующими прогрессированию атеросклероза [77]. Так, ангиотензин II играет важную роль в развитии ГЛЖ, так же как и при атеросклерозе. Концентрация провоспалительных маркеров, таких как молекулы sVCAM-1, увеличена и при ГЛЖ, и при атеросклерозе [10]. Развитие ГЛЖ также связано с эндотелиальной дисфункцией [22; 138]. При ГЛЖ, особенно у пациентов с АГ, увеличена аккумуляция коллагена I и III с повышением миокардиальной жесткости, что оказывает прямое влияние на коронарный резерв. Как коронарный атеросклероз, так и развитие ГЛЖ, по сути, связаны с фиброзом, приводящим к повышению диастолической жесткости ЛЖ [29; 55; 146].

Доказано, что масса ЛЖ независимо определяется систолическим АД, ударным объемом, сократимостью, индексом массы тела и диаметром корня аорты. В конечном итоге ГЛЖ приводит к снижению коронарного резерва, увеличивая неблагоприятные эффекты ишемической кардиомиопатии. Влияние ГЛЖ на коронарный кровоток важно с учетом лежащего в основе атеросклероза. Так, увеличенная масса ЛЖ может влиять на коронарный резерв, который, в свою очередь, может провоцировать стеноз сосудов эпикарда, утолщение стенок артериол, гипертрофию кардиомиоцитов, периваскулярный и интерстициальный фиброз, уменьшение плотности артериол [10]. В ряде сообщений показана взаимосвязь ГЛЖ с уменьшением коронарного резерва [27; 96].

Таким образом, ГЛЖ является существенным фактором риска развития сердечно-сосудистых событий, ассоциируется со снижением коронарного резерва, обуславливая в значительной степени нарушение коронарной гемодинамики при коронарном атеросклерозе [18; 147]. ГЛЖ представляет собой важный независимый фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

1.3 Натрийуретический пептид – маркер тяжести течения ИБС

Более пятидесяти лет назад было высказано предположение о том, что расширение предсердий приводит к возрастанию натрийуреза. Flynn выявил натрийуретический пептид, который был затем назван предсердным (ПНП). T. Sudoh (1988), обнаружил сходное вещество в мозге свиньи, впоследствии пептид был назван как мозговой натрийуретический пептид (МНП – brain natriuretic peptide, BNP) [63]. Эксперименты показали, что это вещество продуцируется в кардиомиоцитах и, как позже было доказано – в кардиальных фибробластах в качестве прогормона [210].

Натрийуретические пептиды представляют собой семейство структурно-функционально родственных веществ, включающее предсердный НУП (atrial natriuretic peptide, ANP), мозговой НУП (brain natriuretic peptide, BNP) и открытое впоследствии CNP и DNP. Эти пептиды несколько отличаются набором и количеством входящих в их состав аминокислот [108].

Ген BNP у человека расположен на хромосоме 1 и кодирует pro-BNP, состоящий из 108 аминокислот, этот предшественник распадается на 32-аминокислотный активный мозговой натрийуретический гормон (BNP или BNP32) и N-концевой 76-аминокислотный неактивный пептид (NT-proBNP) [65].

Вещество удаляется из плазмы, связываясь с рецепторами С-типа, затем происходит эндоцитоз, лизосомальная деградация с участием пептидаз, в первую очередь – нейтральной эндопептидазы (НЭП). К настоящему моменту механизм контроля уровня BNP в плазме крови до конца не изучен, полагают, что

повышение давления в предсердиях и желудочках сердца, а также растяжение камер стимулирует синтез и секрецию натрийуретического пептида [13; 176].

В экспериментах было продемонстрировано, что BNP связывается с рецепторов типа A, при этом происходит высвобождение гуанилатциклазы – трансмембранного белка, область которого, выступающая наружу, представляет собой рецептор NP, а каталитическая область фермента выступает внутрь клетки, где происходит превращение гауозинтрифосфата (ГМФ) в циклический ГМФ, опосредующий эффекты BNP – диурез, вазодилатацию, снижение выработки альдостерона и ренина [155; 190].

Сложности определения прогноза при ИБС и АГ вынуждают к поиску новых факторов риска, а также разрабатывать новые модели стратификации риска у данных категорий больных. Ценную информации для определения прогноза при этом может дать определение натрийуретического пептида у больных ИБС, поскольку в целом ряде клинических исследований продемонстрирована взаимосвязь тяжести поражения коронарных артерий и уровня этого нейрогормона в крови [8; 30; 38; 75].

Были изучены цитопротекторные свойства BNP при ишемии миокарда, при этом обнаружено, что ишемия миокарда вызывает синтез и высвобождение НУП даже при отсутствии некроза миокарда или предшествующей дисфункции желудочков. По некоторым предположениям увеличение концентрации пептида при ишемическом повреждении миокарда играет защитную роль [51].

Значительное количество исследований было выполнено в отношении выявления уровня мозгового натрийуретического пептида в основном в связи с сердечной недостаточностью. У таких больных было выявлено повышение уровня натрийуретического пептида в крови [7; 12]. Было установлено, что у пациентов без клинически выраженной ХСН, но с дисфункцией ЛЖ также отмечается повышение концентрации НУП, хотя и менее выраженное по сравнению с больными с сердечной недостаточностью [21]. В результате ряда исследований было установлено, что уровень NT-proBNP с функциональными классами по NYHA, возрастая по мере утяжеления стадии СН [172].

Более двадцати лет NT-proBNP и BNP считается надежным биомаркером ХСН. Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация сердца рассматривают лабораторное определение NT-roBNP в качестве необходимого исследования у пациентов с ХСН. Рекомендовано оценивать его для скрининга больных с высокой вероятностью ХСН, диагностики ранних стадий ХСН и изолированной диастолической ХСН, объективизации функционального класса заболевания, оценки и контроля эффективности проводимой терапии у больных ХСН, оценке прогноза [148]. Также определение NT-proBNP включено в рекомендации Европейского общества кардиологов, а также Всероссийского научного общества кардиологов и общества специалистов по сердечной недостаточности [33].

Показано, что увеличение концентрации NT-proBNP у лиц старше 65 лет – долгосрочный прогностический фактор развития ХСН, а также вероятности летального исхода от болезней сердца и сосудов. Уровень пептида может колебаться в течение 2–3-х лет, повышение его концентрации сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых катастроф независимо от уровня фракции выброса ЛЖ и лекарственной терапии [125; 94].

Клиническое использование BNP как биомаркера в настоящее время расширяется, поскольку специфичность измерения пептида для определения ХСН не является строгой. Предположительно существуют и другие механизмы, кроме расширения желудочков, стимулирующие высвобождение пептида. Так, оценка концентрации этого вещества применяется при выявлении почечной недостаточности, поскольку установлено, что базальный уровень BNP у больных с почечной недостаточностью может служить независимым предиктором общей выживаемости и сердечно-сосудистой смертности. Средний уровень BNP повышен у больных с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий [38; 175]. Повышенный уровень этого нейrogормона в крови взятой до проведения электрической кардиоверсии показал себя как независимый предиктор повторной фибрилляции предсердий. К увеличению концентрации

пептида приводят и некардиальные расстройства: сепсис, септический шок, респираторный дистресс-синдром [119].

В крупных исследованиях продемонстрировано, что уровень NT-proBNP у больных сахарным диабетом II типа без клинических проявлений кардиальных нарушений коррелирует с показателями УЗИ сердца левого желудочка и может быть использован в качестве предиктора СН [127; 110; 178].

S. P. D'Souza et al. (2003) показали, что введение экзогенного BNP крысам с индуцированным ИМ приводит к ограничению зоны некроза, что предположительно обусловлено его антиишемическим действием [92]. Этот эффект опосредован физиологическими эффектами BNP: развитием вазодилатации, снижением продукции альдостерона, ренина, уменьшением нагрузки на миокард. Кроме того, была показана роль оксида азота NO в реализации эффектов BNP, в частности, установлена его способность повышать внутриклеточную концентрацию цГМФ за счет активации гуанилатциклазы [188].

Большое количество исследований посвящено оценке прогностической значимости именно N-терминального фрагмента BNP, продемонстрирована связь повышения уровня NT-proBNP и выраженности клинических проявлений ИБС, тяжести поражения коронарных артерий [75]. Например, при оценке уровня NT-proBNP в коронарном синусе и корне аорты у 251 пациентов со стенокардией обнаружено, что увеличение концентрации нейrogормона коррелирует с тяжестью стенозирующего поражения коронарных артерий ($p = 0,012$). При этом уровень NT-proBNP достоверно снижался после проведения реваскуляризации коронарных артерий ($p = 0,018$; $n = 36$) [117]. Многочисленные исследования показали взаимосвязь повышения уровня мозгового натрийуретического пептида и ИБС. Установлено, что уровень NT-proBNP может свидетельствовать не только о тяжести атеросклеротического поражения коронарных сосудов у пациентов с ИБС, но и дает возможность прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы, что показано в крупных клинических исследованиях [157; 159]. R. Schnabel et al. (2005) провели обследование 904 пациентов со стабильной стенокардией напряжения и показали, что базальный уровень NT-proBNP был

достоверно выше у больных, которые впоследствии перенесли неблагоприятные сердечно-сосудистые события: 711,5 против 238,8 пг/мл ($P = 0,0001$) [90]. В другом крупном исследовании концентрация NT-proBNP была измерена у 1059 больных со стабильной стенокардией с подтвержденным ангиографически стенозом коронарных артерий. В течение 3,6 лет наблюдения было из исследуемой группы умерло 106 больных. Показано, что уровень NT-proBNP ассоциирован с сердечно-сосудистой и смертностью от любой причины [221].

Установлено, что концентрация NT-proBNP коррелирует и с долговременным прогнозом у больных со стабильной ИБС. Так, NT-proBNP был измерен в сыворотке 1034 таких пациентов, направленных на коронарную ангиографию (КАГ). В течение 9 лет наблюдения в обследованной группе смертельный исход был у 288 больных, при этом у умерших базальный уровень нейрого르몬а был значимо выше по сравнению с соответствующим значением у выживших пациентов (386 пг/мл и 120 пг/мл, $p < 0,001$) [32].

Исследования, посвященные оценке NT-proBNP в качестве прогностического маркера при стенокардии свидетельствовали о корреляции уровня пептида и неблагоприятного прогноза в отношении развития ХСН и риска летального исхода. Было установлено, что уровень NT-proBNP обладает большей предсказательной ценностью в отношении смерти больных при стабильной стенокардии по сравнению с традиционными факторами риска, такими как: возраст, пол, наследственность, ИМ и ХСН в анамнезе, АГ, сахарный диабет, скорость клубочковой фильтрации, ИМТ, курение, уровень липидов, ФВ левого желудочка, наличие стеноза коронарных артерий по данным коронарографии [177]. Имеются данные и о высокой прогностической ценности этого показателя при остром коронарном синдроме (ОКС). Для стратификации риска кратко- и долгосрочных серьезных кардиальных осложнений после ОИМ могут быть успешно использованы результаты определения NT-proBNP [212; 186; 188]. Так, С. Heeschen (2004) в исследовании с участием 1791 больных продемонстрировал, что превышение уровня NT-proBNP у больных острым коронарным синдромом без подъема ST является прогностически важным фактором летального исхода в

течение полугода [151]. Было также подтверждено предположение о роли NT-proBNP в качестве независимого фактора прогноза выживаемости и риска развития сердечной недостаточности у данной группы больных [151; 30; 123].

T. Omland (2004) в исследовании «TIMI II» показал, что в группе 405 пациентов с увеличением концентрации пептида через несколько дней после развития ОКС отмечался высокий уровень летальности, таким образом, уровень BNP выступал в качестве независимого прогностического фактора смертности наряду с функциональным классом сердечной недостаточности, возрастом больного, уровнем ФВ ЛЖ [181].

Значимость BNP была также показана в исследовании S. K. James (2003) «GUSTO-IV» с участием 6800 больных.[156] При этом концентрацию BNP определяли спустя девять часов после начала приступа стенокардии. Было установлено, что уровень NT-proBNP выступает в качестве прогностического фактора летальности, развития сердечной недостаточности в течение года, но в меньшей степени ассоциировался с рецидивами острого коронарного синдрома в течение месяца, чем уровень тропонина [156].

Аналогичные результаты были получены в результате исследования M. Richards et al. (2006), обследовавших 1049 больных стабильной стенокардией, в котором было установлено, что уровни NT-proBNP не только сильно коррелировали с возрастом, фракцией выброса ЛЖ, клиренсом креатинина, но и явились сильнейшими независимыми прогностическими факторами внезапной смерти [102].

В исследовании R. Schnabel et al. (2006) «AtheroGene» 1085 больных со стабильной стенокардией наблюдались в течение 2,5 лет, при этом было установлено, что уровень NT-proBNP коррелирует с развитием ОКС [90]. Авторы пришли к выводу, что при исходном уровне BNP более 100 пг/мл значительно увеличивается риск развития ОКС [90]. Было показано, что уровень BNP увеличивался при нагрузочном тесте у больных со стабильной стенокардией, степень его повышения была взаимосвязана с размерами зоны ишемии,

оцененными с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [181; 62].

А. Ogawa et al. (2006) сравнивали прогностическую значимость N-терминального фрагмента BNP и тропонина у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST и без элевации сегмента [114]. Было установлено, что цитозольный маркер MB-КФК и миофибрильный маркер тропонин Т выше у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, тогда как уровень NT-proBNP выше у больных без подъема ST, в первую очередь в срок 3 часа от развития симптомов. Это подтверждает наличие ишемической зоны, несмотря на относительно небольшой размер очага некроза у этих больных. Таким образом, исследователи сделали вывод, что NT-proBNP является важнейшим чувствительным маркером раннего развития ишемии миокарда при ИМ [114].

В исследовании FRISC II у 2019 больных было выполнено сравнение инвазивной и неинвазивной тактики лечения ОКС. При этом установлена прогностическая значимость NT-proBNP в отношении смертности пациентов в краткосрочном и долгосрочном периодах наблюдения. Также было выдвинуто предположение о том, что увеличение его уровня у пациентов с ОКС связано с нормальной диастолической функцией ЛЖ [131].

Полученные данные, по мнению исследователей, свидетельствуют о том, что ишемия миокарда способствует усилению синтеза и высвобождения NT-proBNP в отсутствие некроза миокарда и без предшествующей дисфункции ЛЖ [38]. При этом предполагают, что обратимая ишемия миокарда сопровождается временным избыточным напряжением в стенке ЛЖ, что в свою очередь является достаточным условием увеличения концентрации NT-proBNP. Кроме того, необходимо отметить, что в настоящее время имеются данные о связи между полиморфизмом генов предсердного натрийуретического фактора, рецептора к нему и состоянием стенки ЛЖ сердца у больных АГ [26; 42].

В целом полученные к настоящему времени сведения позволяют сделать вывод, что концентрация NT-proBNP может служить предиктором сердечно-

сосудистых катастроф и смерти, а также определять долговременный прогноз у больных со стабильной ИБС.

1.4 Роль альдостерона в формировании гипертрофии левого желудочка сердца

Альдостерон – минералокортикоид, который синтезируется преимущественно клубочковой зоной коркового вещества надпочечников из дезоксикортикостерона ферментом митохондриального цитохрома P450 альдостеронсинтетазой (*CYP11B2*). Механизм его действия связан с усилением канальцевой реабсорбции катионов натрия, анионов хлора и воды, а также канальцевой экскреции катионов калия [104; 209; 122]. Действие альдостерона способствует повышению гидрофильности тканей, что вызывает переход в них жидкости и ионов натрия из сосудистого русла. При этом происходит повышение АД и увеличение объема циркулирующей крови [10; 133; 158]. В последние годы были получены данные о том, альдостерон синтезируется как в коре надпочечников, так и в эндотелии, миокарде, головном мозге, реализуя свои эффекты в местах синтеза [73; 223; 170]. Показано, что рецепторы к альдостерону экспрессированы на миокардиоцитах, эндотелиальных клетках, фибробластах сердца человека. Посредством активации этих рецепторов и, возможно, иных гипотетических механизмов, альдостерон увеличивает синтез коллагена и вызывает пролиферацию фибробластов [85]. В опытах на крысах показано, что миокардиальный фиброз, особенно вокруг венечных артерий, обусловлен усиленной продукцией коллагена I и III типов, стимулируемой сочетанным действием альдостерона и ангиотензина II. В культуре взрослых фибробластов сердца альдостерон через кортикоидные рецепторы 1-го типа стимулирует синтез коллагена [85; 171]. Альдостерон также индуцирует процессы локального воспаления в эндотелии средних и мелких венечных сосудов и периваскулярных зонах миокарда [91; 182].

Связываясь с внутриклеточными минералокортикоидными рецепторами (кортикоидные рецепторы 1-го типа), альдостерон взаимодействует с гормоночувствительными элементами ДНК и модулирует транскрипцию специфических белков. В результате в почечных канальцах увеличивается реабсорбция ионов Na^+ и воды, снижается реабсорбция ионов калия и магния [56; 104].

Таким образом, альдостерон, задерживая в организме натрия, усиливает выведения калия, способствует увеличению ОЦК, повышению уровня АД, коллагенообразованию, а также фиброзу [83; 67]. Полагают, что вышеизложенные механизмы натрийзадерживающего эффекта альдостерона имеют большое значение в патогенезе ИБС, АГ и ХСН [201; 209].

Показана способность альдостерона увеличивать экспрессию мессенджерной РНК ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в миокардиоцитах, способствуя локальному образованию ангиотензина II в миокарде [20]. Альдостерон увеличивает количество рецепторов ангиотензина II 1-го типа в сердечно-сосудистой системе, потенцирует эффекты РААС [73]. В периферических сосудах альдостерон вызывает нарушение целостности эндотелия, что создает предпосылки к гипертрофии стенки сосудов и прогрессированию атеросклероза [183]. Рассматривая роль альдостерона в патогенезе ИБС, исследователи отмечают прямую корреляцию уровня альдостерона с массой миокарда левого желудочка [163].

Было установлено, что значительное повышение концентрации альдостерона приводит к повреждению тканей сердца, которые проявляются в частности признаками периваскулярного воспаления, микроинфарктами и фиброзом [1].

Продемонстрировано, что альдостерон стимулирует синтез и накопление коллагена первого и третьего типов фибробластами в сердце, что выражается в развитии репаративного фиброза. Кроме того, его действие проявляется развитием воспалительных изменений в стенке сосудов (васкулопатией), проявляющейся моноцитарно-макрофагальной инфильтрацией, повышением

активности медиаторов воспаления, в частности, циклооксигеназ, хемоаттрактантов, остеопонтина [185]. Показано, что гиперальдостеронизм приводит к уменьшению количества сократительных элементов в единице объема миокарда с развитием гипоксии кардиомиоцитов. Гиперпродукция альдостерона повышает плотность АТ-рецепторов первого типа, рецепторов к эндотелину, при этом индуцируется экспрессия АПФ в кардиомиоцитах, что в свою очередь способствует стимуляции синтеза коллагена. Кроме того, в качестве одного из механизмов действия альдостерона на кардиомиоциты рассматривают его способность активировать процессы апоптоза [69]. Увеличение уровня альдостерона в крови сопровождается формированием хронической сердечной недостаточности, являясь предиктором неблагоприятных исходов вне зависимости от ее функционального класса по NYHA [78].

Показано, что воздействие альдостерона на систему фибринолиза через влияние на ингибиторы и активаторы плазминогена, такие как ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) и тканевый активатор плазминогена (t-PA), также способствует процессам фиброобразования [187].

В исследовании А. Tomaschitz было установлено, что увеличение уровня альдостерона в плазме ассоциировано с повышением сердечно-сосудистой смертности в целом [184].

Применительно к ГЛЖ значимость клеточных механизмов, присущих альдостерону подтверждена корреляцией между его концентрацией в сыворотке крови и массой миокарда ЛЖ у больных с артериальной гипертензией [142]. Показано, что уровень альдостерона у больных с мягкой и умеренной АГ с гипертрофией левого желудочка достоверно более высокий, чем у больных с нормальным ИММЛЖ, причем данные получены как для состояния покоя, так и после дозированной физической нагрузки у этих пациентов. Установлено, что у пациентов с умеренной и тяжелой АГ концентрация альдостерона достоверно коррелирует с массой миокарда левого желудочка. Выявлены также достоверные связи показателей гипертрофии левого желудочка (толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки, ММЛЖ, ИММЛЖ) с концентрацией гормона в

крови, причем у пациентов с более высоким уровнем альдостерона была выше и степень гипертрофии [209].

Альдостерон, взаимодействуя с рецепторами эпителия барорефлекторных зон, способен уменьшать их чувствительность и снижать барорефлекторный контроль артериального давления. Предполагают, что именно эта активность гормона лежит в основе патогенетического механизма модуляции альдостероном локальной симпатической активности сердца, что, по-видимому, вносит существенный вклад в развитие гипертрофии левого желудочка [225]. Перегрузка давлением в сочетании с другими нейрогормональными эффектами альдостерона, возможно, приводит к аддитивному эффекту в отношении увеличения массы сердца, в частности, ГЛЖ, и его ремоделирования [142; 226].

Роль изменений концентрации альдостерона как звена патогенеза ГЛЖ подтверждается способностью веществ, блокирующих рецепторы к минералкортикоидам, стимулировать регресс этого процесса [208; 161]. Участие РААС в развитии ГЛЖ было также продемонстрировано в работе, в рамках которой у молодых пациентов с АГ, реагирующих на предъявление дозированной физической, интеллектуальной и эмоциональной нагрузки значительным повышением концентраций в крови катехоламинов, АТІ и альдостерона, отмечены и повышенные уровни ИММЛЖ [28].

Есть мнение, что уровни альдостерона и ангиотензина II отрицательно коррелируют между собой, эта связь обусловлена способностью тканевого альдостерона повышать активность АПФ и увеличивать плотность рецепторов к АТ II, формируя таким образом порочный круг потенцирования синтеза альдостерона [146; 197].

Вышеизложенное подтверждает важнейшую роль альдостерона в структурных изменениях сердца и сосудов, происходящих при ремоделировании структур сердечно-сосудистой системы у больных с АГ и ИБС.

1.5 Современные представления о роли полиморфизма гена альдостеронсинтазы в развитии регуляторных нарушений сердечно-сосудистой системы

В настоящее время активно развивается так называемая «генетическая кардиология», в рамках этого направления получены данные о полиморфных локусах генов-кандидатов при различных проявлениях АГ.

Кандидатные гены – гены-модификаторы – определяют различные клинические проявления заболевания, в основе этого – мутация участка ДНК, так называемый эффект главных генов [24; 143]. Экспрессия совокупности генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы реализуется в фенотипе высоким уровнем АД, гипертрофией левого желудочка, электрокардиографическими изменениями, утолщением комплекса интима–медиа сонных артерий [101; 173; 97]. Генетически детерминированный полиморфизм альфа- и бета-адренорецепторов обуславливает дисбаланс вегетативной нервной системы, способствует формированию нарушений липидного и углеводного обменов [23; 143]. E. Orenes-Pinero et al. (2011) показали, что кардиомиопатия микроскопически характеризуется гипертрофией кардиомиоцитов, нарушениями структуры миофибрилл и фиброза [154]. В сочетании с генетической гетерогенностью, фенотипическая экспрессия также демонстрирует высокий уровень изменчивости. Полиморфизм генов РААС, представляющих собой потенциальные «модификаторы» заболевания, способствует проявлениям активации этой системы, что, в свою очередь, приводит к развитию ГЛЖ сердца, опосредованной различными патогенетическими механизмами [14; 99; 216; 174]. Генетический полиморфизм представляет собой наличие двух и более альтернативных вариантов гена, встречающихся в популяции с частотой не менее 1–5 %. Важнейшую роль в развитии эссенциальной артериальной гипертензии играет полиморфизм генов *REN* (ренина), *ACE* (ангиотензинпревращающего фермента), *AGT* (ангиотензиногена), *AGTR1* (рецептора первого типа к АТ II), *AGTR2* (рецептора второго типа к АТ II), *BR2* (брадикининового рецептора

второго типа), *ADRB1* (ген $\alpha 1$ -адренорецептора), *ADRB2* (ген $\alpha 2$ -адренорецептора), *MTHFR* (ген метилентетрагидрофолатредуктазы), *NO S3* (ген NO-синтазы 3 типа) [29; 58; 145].

Продукты этих генов обеспечивают различные этапы метаболических взаимодействий. Системный подход к исследованию генов РААС способствует оценке роли полиморфных аллелей в формировании того или иного варианта эссенциальной артериальной гипертензии [129; 158; 87; 72].

Достаточно подробно изучен полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, рецепторов АТ II первого и второго типов, ангиотензиногена. Несколько меньше данных представлено по исследованиям гена альдостеронсинтазы, катализирующего заключительную стадию синтеза альдостерона из дезоксикортикостерона [14; 138; 80].

Секреция альдостерона в организме человека регулируется уровнем фермента альдостеронсинтазы (*CYP11B2*), являющегося митохондриальным цитохромом P450. Экспрессия гена альдостеронсинтазы *C-344T* осуществляется в клубочковой зоне коры надпочечников [81]. Ген *CYP11B2* расположен на хромосоме 8 (8q22), содержит 9 экзонов и 8 интронов, протяженностью более 8000 п. о. К настоящему времени для гена альдостеронсинтазы описано несколько полиморфных аллелей [206; 60]. Выявлена взаимосвязь полиморфизма *C-344T* гена альдостеронсинтазы с размером, массой и диастолической функцией ЛЖ [32; 71; 106]. Ген *CYP11B2* отнесен к генам-кандидатам в развитии ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований способствовали интенсивному поиску генетических маркеров развития ГЛЖ и ремоделирования сердца. Было установлено, что ГЛЖ достаточно часто распространена среди лиц, у которых нет гемодинамических причин к ее развитию, у здоровых лиц с отягощенной по АГ наследственностью отмечаются повышенные по сравнению с контролем уровни ММЛЖ, поскольку, как и в общей популяции, у этих больных выявляется наследование предрасположенности к гипертрофии ЛЖ [77].

Идентифицировано несколько мутаций гена альдостеронсинтазы *C-344T*. К настоящему времени в большей степени изучен полиформизм пятого экзона этого гена, который проявляется заменой цитозина на тимин в положении – 344 – нуклеотидной последовательности [80; 137].

В ряде исследований было показано, что нуклеотидный полиморфизм связан с соотношением альдостерон-рениновым соотношением: носительство *T* аллеля гена *CYP11B2* ассоциирован с повышением альдостерон-рениновой активности плазмы крови [82; 139; 130]. В исследовании J. Nicod et al. (2003) изучалась роль генетического компонента в регуляции синтеза альдостерона у больных артериальной гипертензией. Для носителей генотипа *T/T CYP11B2* характерно пятикратное увеличение уровня альдостерона [59].

Ряд исследований был предпринят для анализа взаимосвязи полиморфизма гена *CYP11B2* с артериальной гипертензией, течением почечной недостаточности и степенью поражения органов-мишеней. В ряде исследований показана ассоциация носительства аллеля *C CYP11B2* со скоростью прогрессирования почечной недостаточности [22; 136]. Другими авторами признается связь структурного полиморфизма данного гена с массой миокарда, размером левого желудочка и диастолической дисфункцией у здоровых лиц [218]. В исследовании E Jia et al. (2012) сравнивали клинические характеристики пациентов с различиями по генотипу по нескольким локусам, при этом у пациентов с изменениями в трех локусах был установлен повышенный риск ишемической болезни сердца по сравнению с пациентами, у которых был выявлен полиморфизм гена по 1 локусу или таковых выявлено не было. Результаты многофакторного анализа позволили исследователям выделить факторы, влияющие на риск ИБС, к ним отнесли полиморфизм гена *CYP11B2 T/C*, возраст и курение [202]. В работах E. Davies et al. (2001) выявлено достоверно значимое увеличение генотипа *CYP11B2 T/C* и *T* аллеля у больных АГ относительно нормотензивной контрольной группы [70]. Получены данные о связи *T* аллеля гена альдостеронсинтазы *C-344T*, так данная аллель ассоциирована с диастолической дисфункцией у больных эссенциальной гипертензией [47]. В

исследовании D. Tousoulis et al. (2013) показали, что у пациентов с АГ с генотипом *CYP11B2 T/T* гена *C-344T* потенциально более высокие значения ИММЛЖ и чаще выявлялась концентрическая гипертрофия ЛЖ, в сравнении с здоровыми людьми [141].

A. Munshi et al. (2012) продемонстрировали, что *T* аллель гена *C-344T* является важным фактором в развитии АГ и ишемического инсульта [79].

Однако, в других исследованиях, к развитию сердечно-сосудистой патологии предполагает *C* аллель. В исследовании «Olivetti Heart Study» (Италия, 2004) было включено 918 участников, где показано, что потенциальный риск развития гипертензии, независимо от возраста и массы тела, присутствует у носителей генотипа *CYP11B2 C/C*. Курение и нарушение липидного спектра в сочетании с аллелем *C* повышают риск развития нефатального инфаркта миокарда [100].

Y. Li et al. (2012) показали, что у пациентов мужского пола с генотипом *CYP11B2 C/C* уровень альдостерона был значительно выше, чем у больных с *CYP11B2 T/T* или *CYP11B2 T/C* генотипом. В то же время, у женщин связи между полиморфизмом *CYP11B2 T/C* и уровнем альдостерона выявлено не было [128].

Мутация гена фермента альдостеронсинтазы (*CYP11B2*), в частности в пятом экзоне приводит к тому, что носители гомозиготы *C* имеют большую ММЛЖ [2]. Имеются сообщения о том, что полиморфизм гена альдостеронсинтазы ассоциируется с тяжестью АГ. В экспериментальных исследованиях показано, что у линейных животных с предрасположенностью к АГ развитие процессов ремоделирования сердца и сосудов происходят раньше, чем проявляются признаки АГ [3].

Показано, что у больных с *C*-аллелем наблюдалась тенденция к более тяжелому течению артериальной гипертензии по сравнению с носителями *T* аллеля. У больных с генотипом *CYP11B2 C/C* были уровни САД и ДАД были значимо выше по сравнению с соответствующими параметрами как у *CYP11B2 T/T*-носителей, так и у носителей *CYP11B2 T/C* генотипа [22].

Достоверно большие размеры ЛЖ в диастолу диагностируются у больных с *CYP11B2 T/C* генотипом, достоверно выше значения ММЛЖ, ИММЛЖ и толщиной МЖП у пациентов с *CYP11B2 C/C* генотипом.

В тоже время, в ряде опубликованных работ не выявлено ассоциации полиморфизма гена *CYP11B2* с ИБС, ИМ, АГ и ИММЛЖ [163; 214; 162; 120].

Таким образом, ГЛЖ представляет собой важный независимый фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В свою очередь, в возникновении ГЛЖ при ИБС и АГ велика роль генов-модификаторов, генов симпатoadреналовой системы, компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гена, образующего альдостерон, G-протеина, гена eNOS, эндотелина, натрийуретического фактора [49; 55; 61]. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что масса миокарда левого желудочка, характер и степень его ремоделирования являются генетически детерминированными или обусловлены наследственным фактором более чем на 60 % [4; 203]. В последние годы внимание исследователей привлекает изучение полиморфных маркеров, относящихся к генам РААС. В частности, достаточно подробно изучен полиморфизм генов АТ-превращающего фермента, рецепторов АТ II 1 и 2 типа. В то же время, значительно меньше данных по оценке роли гена альдостеронсинтазы в развитии ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Различные этиологические факторы, участвующие в запуске молекулярных и генетических механизмов заболеваний, вызывают сходные сдвиги в организме. В частности, альдостерон и АТ II вызывают повышенную продукцию коллагена в миокарде, катехоламины и АТ II способствуют развитию вазоконстрикции, в свою очередь все эти сдвиги участвуют в патогенезе ИБС и АГ, что позволяет трактовать эти болезни как целую группу заболеваний.

В доступной литературе не встречалось работ (либо они противоречивы) посвященных сравнительной оценке поражения коронарного русла и нуклеотидного полиморфизма *C-344T* гена альдостеронсинтазы у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией с наличием и отсутствием ГЛЖ, что и послужило основанием для проведения данного

исследования. Характер поражения коронарного русла у больных ИБС в сочетании АГ при гипертрофии недостаточно исследован и требует дальнейшего изучения его влияния на маркеры фиброза миокарда. Таким образом, представленный анализ литературных данных свидетельствует об актуальности изучения поражения коронарного русла и полиморфизма *C-344T* гена альдостеронсинтазы у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией с различным индексом массы миокарда левого желудочка.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования, клиническая характеристика больных

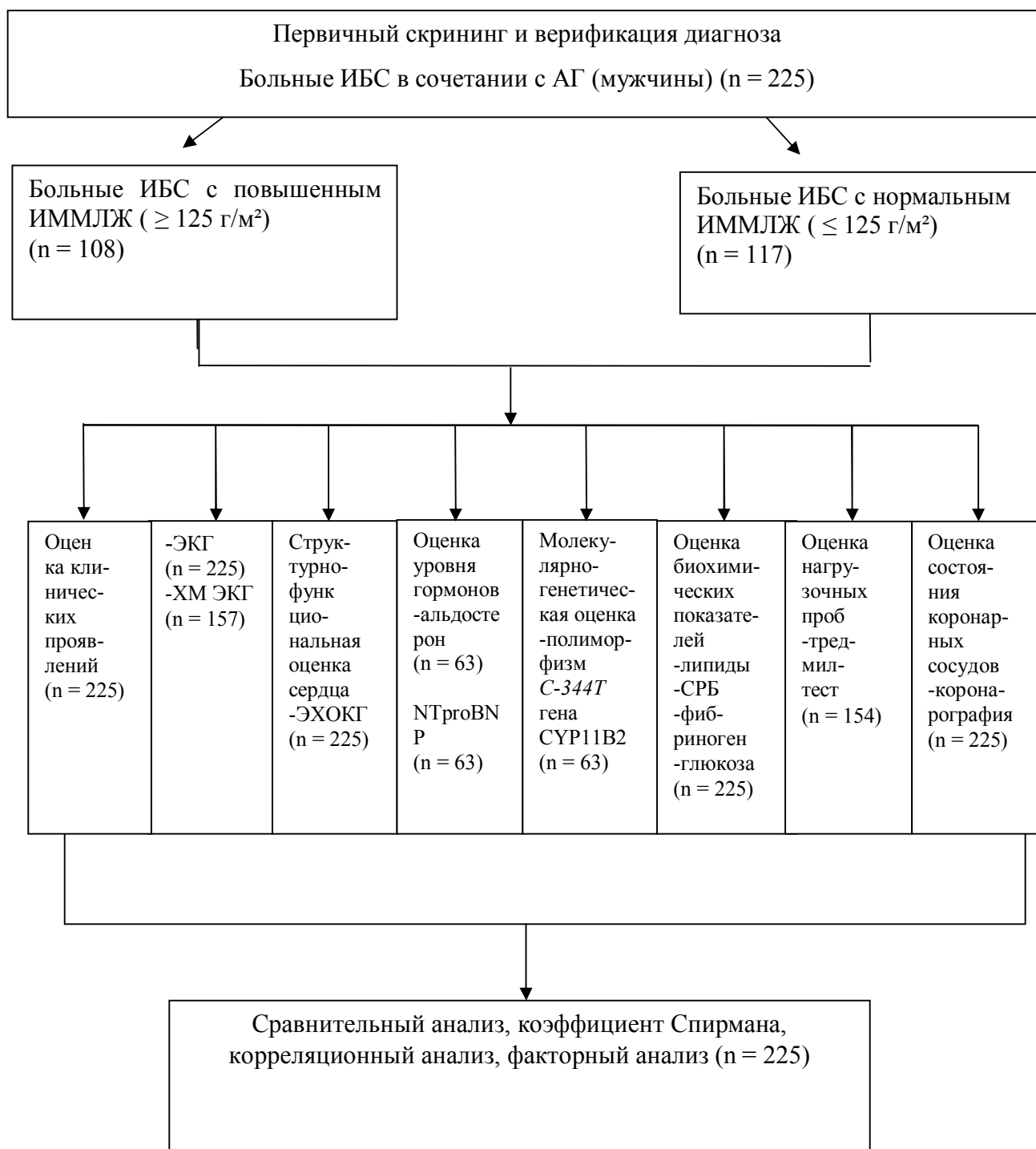


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета. Протокол № 69 от 20.03.2014 г года. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в

исследовании в соответствии с международными этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения (Женева, 1993). Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

Исследование основано на сопоставлении данных клинического обследования, результатов генетического типирования и селективной коронарографии больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка и нормальной массой миокарда левого желудочка. Проведено обсервационное описательное исследование двух групп пациентов. Работа выполнена на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» в период с ноября 2011 года по сентябрь 2013 года.

Критерии включения пациентов в исследование:

- мужской пол;
- возраст 40–60 лет;
- документированная ИБС;
- эссенциальная артериальная гипертензия 1–3 степени.

Диагноз ИБС устанавливали на основании типичных клинических признаков (ангинозные боли, положительный эффект от приема нитратов) в сочетании с одним или более следующих показателей:

- анамнестическое указание на перенесенный инфаркт миокарда;
 - положительная проба нагрузочного тестирования;
 - подтверждение ишемии миокарда при суточном мониторинге ЭКГ;
 - поражение коронарного русла, выявленное при коронароангиографии ИБС
- верифицировали на основании рекомендации Российского кардиологического общества по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2008) [34].

Оценка ФК тяжести стенокардии напряжения проводилась по классификации Канадской ассоциации кардиологов (1976).

Артериальную гипертензию верифицировали при офисном уровне АД > 140/90 мм рт. ст. на основании анамнеза и документированного его

повышения. Степени и стадии артериальной гипертензии (АГ) диагностировались согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (2010) [19].

В связи с наличием верифицированной ИБС, у всех больных имела место III стадия гипертонической болезни.

Критерии исключения:

- сахарный диабет;
- перенесенный острый инфаркт миокарда и другие формы острого коронарного синдрома давностью менее трех месяцев до настоящей госпитализации;
- инфаркт миокарда, осложненный развитием аневризмы левого желудочка;
- аортокоронарное и маммарокоронарное шунтирование давностью менее одного года;
- вторичная АГ;
- аномалии развития коронарных сосудов;
- постоянная форма фибрилляции предсердий;
- ХСН > II ФК NYHA;
- ожирение > II степени; дефицит массы тела;
- легочная гипертензия > 35 мм рт. ст.;
- онкологические заболевания и другие клинически значимые сопутствующие заболевания.

Обследовано 225 мужчин в возрасте 40–60 лет средний возраст ($55,5 \pm 2,7$) лет). Больные распределены на две группы: первую группу составили 108 пациентов с повышенным индексом массы миокарда левого желудочка ($\text{ИММЛЖ} \geq 125 \text{ г/м}^2$), вторую группу – 117 пациентов с нормальной массой миокарда ($\text{ИММЛЖ} \leq 125 \text{ г/м}^2$). Средние значения ИММЛЖ больных 1-й и 2-й групп различались достоверно ($p = 0,001$), (таблица 2.1.1).

Таблица 2.1.1 – Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	Больные ИБС в сочетании с АГ (мужчины, n = 225)	
	Абс.	%
Возраст, годы ($M \pm m$)	$55,5 \pm 2,7$	
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$ ($M \pm m$)	$28,5 \pm 0,4$	
ИММЛЖ, $\text{г}/\text{м}^2$	$139,7 \pm 3,9$	
САД, мм рт.ст.	$137,5 \pm 2,2$	
ДАД, мм рт. ст.	$84,7 \pm 1,7$	
Стенокардия напряжения:		
I ФК	22	9,8
II ФК	146	64,9
III ФК	57	25,3
Перенесенный ИМ	143	63,5
Мозговой инсульт в анамнезе	12	5,3
Артериальная гипертензия:		
1 ст.	15	6,7
2 ст.	24	10,7
3 ст.	186	82,7
Длительность АГ, лет	$11,1 \pm 1,3$	
Длительность ИБС, лет	$4,9 \pm 0,5$	
Наследственная отягощенность:		
По ИБС	49	21,8
По АГ	36	16,0
По внезапной смерти	6	2,7
Примечание. n – общее количество больных в конкретной группе		

Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям отмечалась у 91 (40,4 %) больного. Средняя длительность ишемического анамнеза ($4,9 \pm 0,5$) лет, артериальной гипертензии ($11,1 \pm 1,3$) лет.

У большинства больных имелась сопутствующая патология: 66 больных страдали язвенной болезнью желудка и 12-ти перстной кишки и эрозивным

гастродуоденитом вне обострения, 98 – хроническим холециститом, 45 – распространенным остеохондрозом различной локализации, 9 – облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, 21 – хроническим пиелонефритом.

Таблица 2.1.2 – Сопутствующие заболевания у больных ИБС в сочетании с АГ

Сопутствующие заболевания	Абс.	%
Язвенная болезнь желудка (12-ти перстной кишки) и эрозивный гастродуоденит	66	29,3
Хронический холецистит	98	44
Распространенный остеохондроз	45	20,0
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	9	4,0
Хронический пиелонефрит	21	9,3
Нарушение толерантности к углеводам	13	5,8

До госпитализации все больные не менее восьми месяцев наблюдались участковым терапевтом или кардиологом, в течение того же времени принимали рекомендованные препараты. Консервативная терапия проводилась по клиническим показаниям и включала в себя в разных комбинациях: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -блокаторы, дезагреганты, антагонисты кальция, антагонисты рецепторов ангиотензина II, диуретики. Достоверных различий медикаментозной терапии, как по характеру препарата, так и по средним дозировкам, у больных ИБС в сочетании с АГ с ГЛЖ и больных с нормальной массой миокарда левого желудочка выявлено не было. Клиническая характеристика больных с ГЛЖ и с нормальным ИММЛЖ представлена в соответствующей главе.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Антропометрические измерения

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к росту в метрах, возведенных в квадрат. Площадь поверхности тела определяли по номограмме (по Графорду, Терри и Рурку. Basel, 1954).

2.2.2 Измерение артериального давления (АД)

Измерение АД проводилось по стандартной методике Н. С. Короткова на плечевой артерии. Оценивались средние показатели АД после трех измерений с интервалом 2–3 мин.

2.2.3 Электрокардиографическое исследование

ЭКГ выполнялось на аппарате фирмы «Schiller» (Швейцария) в 12-ти общепринятых отведениях. По локализации выделялись изменения в передней стенке, в нижней стенке и циркулярные, по показаниям осуществлялась запись грудных отведений по Небу и Слапаку.

2.2.4 Эхокардиографическое исследование

УЗИ сердца проводилось при использовании основных режимов эхокардиографии (в М-, В- и доплеровском режимах), на аппарате фирмы «Acuson Aspen» (США). Визуализация осуществлялась из стандартных эхокардиографических позиций. Оценивались морфометрические параметры, кинез, сократительная способность миокарда, наличие жидкости в полости перикарда. Для оценки региональной сократимости зон ЛЖ использовали метод

его деления на 16 сегментов. Для оценки глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ определялась фракция выброса по Simpson.

Масса миокарда левого желудочка рассчитывалась по формуле R. Devereux and Reichek (1983) формула (1):

$$\text{ММЛЖ} = 1.04 * (\text{КДР} + \text{ТЗС} + \text{ТМЖП})^3 - (\text{КДР})^3 - 13.6, \quad (1)$$

где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки левого желудочка;

КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка;

ТЗС – толщина задней стенки левого желудочка.

Индекс массы миокарда левого желудочка рассчитывался по формуле (2):

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ}, \quad (2)$$

где S – площадь поверхности тела в г/м², вычисленная по номограмме.

В норме у мужчин ИММЛЖ составляет ≤ 125 г/м². В качестве верхней границы нормы использовалось значение, рекомендованное Европейским обществом кардиологов (2012) [19].

Также, оценивалась относительная толщина стенки ЛЖ, которая рассчитывалась по формуле (3):

$$\text{ОТС ЛЖ} = \frac{\text{толщина ЗСЛЖ} + \text{толщина МЖП}}{\text{КДР ЛЖ}}, \text{ усл. ед.}, \quad (3)$$

где ОТС – относительная толщина стенок левого желудочка;

толщина МЖП – толщина межжелудочковой перегородки левого желудочка;

КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, толщина;

ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка.

На основании оценки ИММЛЖ и ОТС ЛЖ определяли четыре варианта геометрии ЛЖ у больных (A.Ganaei и соавт., 1992) [33]. Были выделены следующие типы геометрии ЛЖ:

- при $\text{ИММЛЖ} \leq 125 \text{ г/м}^2$ и $\text{ОТС ЛЖ} \leq 0,45$ – нормальная модель ЛЖ;
- при $\text{ИММЛЖ} \geq 125 \text{ г/м}^2$ и $\text{ОТС ЛЖ} \geq 0,45$ – концентрическое ремоделирование ЛЖ;
- при $\text{ИММЛЖ} \geq 125 \text{ г/м}^2$ и $\text{ОТС ЛЖ} \geq 0,45$ – концентрическая гипертрофия ЛЖ;
- при $\text{ИММЛЖ} \geq 125 \text{ г/м}^2$ и $\text{ОТС ЛЖ} \leq 0,45$ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

2.2.5 Холтеровское мониторирование ЭКГ

Запись ЭКГ в течение 24 часов проводилась на аппарате фирмы Siemens. ЭКГ записывалась по двум каналам с последующей обработкой записи. Были подвергнуты анализу следующие показатели ЭКГ:

- средняя, максимальная и минимальная ЧСС за сутки;
- преходящие нарушения ритма: общее количество желудочковых экстрасистол;
- количество пароксизмов желудочковой тахикардии и их продолжительность;
- общее количество наджелудочковых экстрасистол;
- количество пароксизмов суправентрикулярной тахикардии и их продолжительность;
- присутствие эпизодов ишемической депрессии или элевации сегмента ST и их продолжительность.

2.2.6 Нагрузочное тестирование

Нагрузочное тестирование проводилось на тредмиле в положении больного стоя, с использованием протокола Брюса (Mod. R. Bruce). Использовалось следующее оборудование: двенадцатиканальный электрокардиограф фирмы «Schiller», тредмил «Megacart» фирмы «Siemens» с компьютерной приставкой для проведения и обработки полученных данных. Все нагрузочные пробы проведены с предварительной отменой антиангинальных препаратов (за 2 суток отменяли нитраты пролонгированного действия, β -адреноблокаторы и антагонисты кальция). Пробу прекращали при достижении максимальной или субмаксимальной возрастной ЧСС (75 % от максимальной для возраста), либо при появлении критериев, рекомендованных Американской Ассоциацией Сердца (АСА/АНА), к которым относятся:

а) абсолютные критерии: снижение САД на 20 мм рт. ст. от начального, несмотря на увеличение объема работы при наличии других признаков ишемии; приступ стенокардии, типичный для данного больного; появление угрожающих нарушений ритма; отказ больного от дальнейшего исследования; появление симптомов расстройства нервной системы (головокружение, пресинкопальное состояние, нарушение координации движений); технические трудности при мониторинговании ЭКГ или АД; элевация сегмента ST ≥ 1 мм в отведениях без патологического зубца Q (исключая отведения V1 и aVR).

б) относительные критерии: снижение САД > 10 мм рт. ст. от начального; выраженная депрессия сегмента ST (> 2 мм горизонтальная или косонисходящая); полиморфная и спаренная желудочковая экстрасистолия, суправентрикулярная тахикардия, возникновение АВ-блокады сердца или блокады ножек пучка Гиса; подъем САД ≥ 220 мм рт. ст. или либо ДАД ≥ 110 мм рт. ст.

2.2.7 Методика проведения и оценки коронароангиографии

Коронарная ангиография проводилась с использованием чрезкожного трансфеморального доступа по методике Джадкинса в рентгенооперационной, оснащенной двухпроекционной ангиографической установкой фирмы PHILIPS «Integris BN 3000». Определялись локализация, степени обструкции венечных артерий и анатомический тип кровоснабжения сердца. Показатель «одно», «двух» и «трехсосудистое» поражение означал гемодинамически значимое стенозирование одного, двух, трех и более магистральных сосудов. Стеноз ствола левой коронарной артерии более 50 % приравнивался к трехсосудистому поражению. За гемодинамически значимый стеноз коронарной артерии принималось сужение просвета сосуда ≥ 70 %. Стеноз до 50 % расценивался как гемодинамически не значимый. При визуальном анализе оценивалось состояние основных венечных артерии (ствол левой коронарной артерии, передняя нисходящая артерия, огибающая артерия, диагональная артерия, правая коронарная артерия, ветвь тупого края) и количество пораженных артерий (одно, двух и трехсосудистое и более поражение). Также оценивалось общего количество пораженных сосудов у каждого из обследованных лиц.

2.3 Лабораторные исследования

Забор венозной крови осуществлялся вакутейнером натощак в утренние часы в стационарных условиях.

2.3.1 Исследование концентрации альдостерона

Для определения концентрации альдостерона плазмы (КАП, пг/мл) использовали трехфазный иммуноферментный анализ (ELISA). Исследование проводилось с использованием тест системы производства DRG (Германия). Референсные значения КАП составляет 25–315 пг/мл. Исследование выполнено

на базе гормональной лаборатории медицинского центра «Биовер», г. Новосибирска, № лицензии 54–01–000733 серия ФС–1.

2.3.2 Исследование концентрации натрийуретического пептида

Концентрация N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови определяли на базе биохимической лаборатории «Вектор-Бест» г. Новосибирска с использованием набора реагентов «NTproBNP-ИФА-Бест». Принцип анализа: твердофазный одностадийный «sandwich»-вариант иммуноферментного анализа. NT-фрагмент pro BNP стабилен в цельной крови, плазме и сыворотке в течении нескольких часов при температуре плюс 4° С, собранные образцы центрифугировали, полученная плазма замораживалась, образцы хранились при температуре минус 20° С.

Принцип метода основан на конкурентной реакции между немеченным пептидом стандартов и образцов и меченым пероксидазой хренаанамином (конъюгат). Концентрация конъюгата одинакова во всех ячейках. С увеличением концентрации пептида в стандарте связывание конъюгирующего конъюгата пропорционально уменьшается. После удаления не связывающего конъюгата отмывкой в ячейки вносится ТМБ. По результатам определения оптической плотности стандартов строится калибровочная кривая, концентрация BNP-фрагмент proBNP определяется с помощью данной кривой.

У каждой лаборатории имеется собственный референс-диапазон BNP для определяемой популяции. При анализе результатов NT-proBNP использовали показатели, установленные производителем тест – системы у 200 условно здоровых лиц без заболеваний сердечно-сосудистой системы: среднее значение составило 56 пг/мл; медиана 7 пг/мл, доля обследованных с уровнем NT-proBNP ниже 200 пг/мл – 93 %. Нормальным значением NT-proBNP считали менее 200 пг/мл. Полученные результаты хорошо согласовываются с данными,

опубликованными ранее, и подтверждали, что у большинства здоровых людей базовый уровень NT-proBNP ниже 0,2 нг/мл. В результате применения Рос-анализа было определено, что при значении «отрезной точки» для NT-proBNP 0,2 нг/мл диагностическая чувствительность используемого набора реагентов и его специфичность составили 97 и 92,5 % соответственно [41].

2.3.3 Оценка состояния липидного обмена

Исследование липидного обмена включало в себя определение ОХС, ХС ЛПВП и ТГ ХС ЛПНП рассчитывался по формуле Фривальда (формула 4) [33].

$$\text{ХС ЛПНП} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) - (\text{ТГ}/2,2) \text{ ммоль/л}, \quad (4)$$

где ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;

ОХС – общий холестерин;

ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности;

ТГ – триглицериды.

Для определения общего холестерина, триглицеридов использовались наборы «Новохол» и «Триглицериды–Ново» соответственно («Вектор-Бест», Россия). Для определения холестерина ЛПВП использовались наборы «ЛВП–Холестерин–Ново».

2.3.4 Исследование СРБ, глюкозы, мочевой кислоты, СКФ

Для определения СРБ использовался набор для определения С-реактивного белка в реакции агглютинации латекса («Эколаб», Россия).

Проводилось измерение уровня глюкозы натощак в капиллярной крови на автоматическом анализаторе глюкозы EKSAN–GM («Analita», Литовская республика). Всем обследованным с гипергликемией (< 5,6 ммоль/л) проводился пероральный тест толерантности к глюкозе для исключения начальной формы сахарного диабета и скрытого нарушения углеводного обмена. Глюкозотолерантный тест проводился по стандартной методике Всемирной Организации Здравоохранения (1999 г.): у обследуемого брали кровь натощак, затем давали выпить 75 гр. раствора глюкозы растворенной в воде. Через 2 часа после приема глюкозы кровь брали повторно [33]. Критерии диагноза «гипергликемии натощак», НТГ и СД представлены в таблице 2.3.4.1

Таблица 2.3.4.1 – Диагностические критерии СД и других видов гипергликемии (ВОЗ, 1999)

Результаты оценки	Глюкоза капиллярной крови натощак, ммоль/л	Через 2 часа после нагрузки, ммоль/л
Норма	< 5,5	< 7,8
Нарушение толерантности к глюкозе	< 6,1	≥ 7,8 – < 11,1
Нарушение гликемии натощак	≥ 5,6 ≤	> 6,7 – < 7,8
Сахарный диабет	≥ 6,1	≥ 11,1

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Сосcroft-Gault формула (5) [33].

$$\text{СКФ, мл/мин} = \frac{88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}}{\text{креатинин сыворотки, ммоль/л}} \quad (5)$$

Определение мочевой кислоты проводилось с использованием набора – «Мочевая кислота-Ново» («Вектор–Бест», Россия). Референтные значения биохимических показателей представлены в таблице 2.3.4.2

Таблица 2.3.4.2 – Нормальные значения биохимических показателей

Показатель	Норма
Общий холестерин, ммоль/л	3,1–5,2
Триглицериды, ммоль/л	0,15–1,71
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9–1,9
ХС ЛПНП, ммоль/л	до 3,0
Мочевая кислота, ммоль/л (для мужчин)	0,20–0,42
СРБ, мг/л	0–5
Фибриноген, г/л	до 4,0
Тощаковая гликемия, ммоль/л	3,3–5,5
СКФ, мл/мин	> 90

2.4 Молекулярно-генетические методы

Исследование выполнено в лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза Новосибирского Научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. Руководитель лаборатории профессор, д. м. н. Гуляева Л. Ф.

2.4.1 Выделение ДНК из венозной крови человека

Выделение ДНК проводили методом фенольно-хлороформной экстракции. Для этого 10 мл крови центрифугировали в течение 20 минут 2500g при температуре плюс 4°C с добавлением 25 мл лизирующего буфера (в 1 литре раствора 109,4 гр сахарозы, 25 мл 0,2М MgCl₂, 10 мл тритон X-100, 10 мл 1М трис-HCl, pH 7,6). Затем осадок смешивали с 10 мл лизирующего буфера и вновь центрифугировали при тех же условиях в течение 10 мин. Получившийся осадок ресуспензировали в 400 мкл буфера для протеиназы К (Solina ЭДТА). К

полученной смеси добавляли 25 мкл 10 % SDS и 25 мкл протеиназы К (100 мг/мл) и инкубировали при температуре 37° С в течение 16 часов. После этого последовательно проводили экстракцию ДНК равными объемами фенола, смеси фенола и хлороформа (1:1) и хлороформа с центрифугированием на каждой стадии в течение 10 мин. ДНК осаждали из раствора двумя объемами охлажденного 70 %-го этанола в присутствии 100 мМ ацетата натрия (рН = 4,8). Выход ДНК составлял 50–100 мкг на один мл образца крови. Преципитированную ДНК высушивали и растворяли в 1,5 мл дН₂О. Раствор хранили при минус 20° С.

2.4.2 Амплификация фрагментов геномной ДНК

Амплификацию специфического участка исследуемого гена проводили методом ПЦР. Структуры праймеров приведены в таблице 2.4.2 Реакция ПЦР проводилась в буфере, содержащем 10 мМ Tris-HCl (рН 8,3), 1,5 мМ MgCl₂, 50 мМ KCl с использованием амплификатора «Терцик» (ДНК Технологии, Россия). Объем реакционной смеси составлял 20 мкл с содержанием 100 нг геномной ДНК, 2 мкл 10х ПЦР–буфера, 20 пкМ каждого праймера, 0,2 мМ dNTP и 2 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы. Реакционная смесь покрывалась равным объёмом минерального масла. Реакцию амплификации проводили в следующих температурных режимах : 95° С – 3 мин, далее 30 циклов: денатурация 95° С – 30 сек, отжиг праймеров 67° С – 30 сек и элонгация 72° С – 30 сек.

Таблица 2.4.2 – Последовательности праймеров для ПЦР

Ген	Последовательность праймера (прямой и обратный)		Размер продуктов ПЦР, (п. н.)
	Прямой	5'-CAGGAGGAGACCCCATGTGAC – 3'	
<i>CYP11B2</i>	Обратный	5'-CCTCCA CCCTGTTTCAGCCC – 3'	538

2.4.3 Анализ продуктов ПЦР

Продукты полимеразной цепной реакции разделяли методом горизонтального электрофореза в 1,5 %-ом агарозном геле. Электрофорез вели в $1 \times$ TBE буфере (0,018 М трис, 0,018 М борная кислота, 0,4 мМ ЭДТА) при напряжении 8 В/см. Для нанесения на гель, продукты ПЦР смешивали в соотношении 1:10 с раствором 50 %-го глицерина, содержащем 0,1 % бромфенолового синего и 0,1 % ксиленцианола. В качестве стандарта молекулярной массы использовали ДНК плазмиды pBlueScript/SK, обработанной эндонуклеазой рестрикции *MspI*. После электрофореза гель окрашивали бромистым этидием и сканировали в УФ свете с помощью видеосистемы “DNA Analyzer” (Москва).

2.4.4 Гидролиз ДНК эндонуклеазой рестрикции

Генотипирование проводили методом ПДРФ-анализа (полиморфизм длины рестриционных фрагментов) продуктов ПЦР специфических участков генома с использованием соответствующего фермента рестрикции – *HAEP*III.

Гидролиз продуктов ПЦР эндонуклеазой рестрикции проводили при следующих условиях: использовался буфер, содержащий 10 мМ Tris-HCl (pH 7,6), 10 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 50мМ NaCl. Объем реакционной смеси составил 17 мкл с добавлением ~ 1 мкг ПЦР-продукта и 1,5 ед. акт. эндонуклеазы рестрикции. Смесь инкубировали в течение трех часов при 37° С.

2.4.5 Анализ продуктов рестрикции

Анализ продуктов рестрикции проводили методом вертикального геле-электрофореза в 8 %-ом полиакриламидном геле в буфере 1xTBE (0,05 М Tris-HCl (pH 8,0), 0,02 М ЭДТА). В пробы добавляли 1/10 объема 0,25 %-го раствора бромфенолового синего в 50 % глицерине. Электрофорез проводили 40–50 мин.

при напряженности электрического поля 10 В/см. После электрофореза гель окрашивали бромистым этидием и сканировали в УФ свете с помощью видеосистемы “DNA Analyzer” (Москва).

2.5 Методы математико-статистического анализа полученных данных

Статистическая обработка полученных данных выполнена на ПК при помощи пакета программ для статистической обработки данных SPSS версия 13,0. Статистическая обработка данных выполнена в вычислительном центре научно-исследовательского института терапии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук г. Новосибирска. В работе использованы методы описательной статистики, корреляционный и многофакторный анализ. Использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали в себя при нормальном распределении признака оценку среднего арифметического (M), ошибки среднего значения (m), при ненормальном распределении медиану (Me), нижний (Q_{25}) и верхний квартиль (Q_{75}), а также частоту встречаемости признаков.

Определение достоверности различий между качественными показателями сравниваемых групп проводили с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат). Проверку распределения количественных показателей на соответствие нормального закона распределения осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При ненормальном распределении применяли непараметрический критерий U – Манна-Уитни. Для обнаружения различий между количественными признаками, распределение которых не отличалось от нормального, применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

Для определения наличия количественной характеристики выраженности связи между клинико-лабораторными, инструментальными параметрами и генотипа у обследуемых больных проводили корреляционный анализ с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Для данного вида анализа использовали абсолютные значения клинико-лабораторных

параметров (количественных показателей); оценку качественных показателей проводили по системе 1 – есть, 0 – нет.

Силу ассоциаций генотипических характеристик изученных генов с риском развития неблагоприятного исхода оценивали по значениям показателя отношения шансов (odds ratio, OR) и его 95 %-го доверительного интервала (95 % OR , G.I.). Для изучения связи ГЛЖ с генетическими и клинико-лабораторными характеристиками использовался многофакторный анализ : бинарная регрессия. В качестве зависимой переменной брали показатель ГЛЖ (0–отсутствие, 1–наличие). В качестве независимых переменных в модель в модель включали генотип *CYP11B2* T/C, *CYP11B2* T/T гена альдостеронсинтазы, концентрацию альдостерона, возраст, ИМТ.

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клиническая характеристика больных ИБС в сочетании с АГ с гипертрофией левого желудочка и нормальной массой миокарда левого желудочка

Обследовано 225 больных ИБС в сочетании с АГ (мужчины) распределенных на две группы. Первую группу составили 108 больных ИБС в возрасте 40–60 лет средний возраст ($56,1 \pm 0,5$) лет с наличием ГЛЖ. Среднее значение ИММЛЖ у них составило ($165,6 \pm 3,5$) г/м². Во вторую группу было включено 117 больных в возрасте 40–60 лет средний возраст ($55,4 \pm 0,6$) лет с нормальным ИММЛЖ. Среднее значение ИММЛЖ у больных 2-й группы составляло ($113,8 \pm 0,8$) г/м². Как видно из таблицы 3.1.1, больные обследуемых групп достоверно не различались по возрасту, не было отмечено значимых межгрупповых различий по индексу массы тела. Сопоставление клинических характеристик пациентов показало ряд значимых межгрупповых различий. В группах больных были изучены гемодинамические параметры (ЧСС, систолическое и диастолическое АД). В группе лиц с ГЛЖ были значимо ($p < 0,05$) выше уровни систолического и диастолического АД, которые составили соответственно ($142,8 \pm 1,6$) мм рт. ст. и ($88,6 \pm 1,8$) мм рт. ст. У больных 2-й группы показатели АД составили ($132,3 \pm 2,8$) мм рт.ст. и ($80,8 \pm 1,7$) мм рт.ст. Значимых отличий по показателю ЧСС отмечено не было (таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1 – Сравнительная оценка результатов обследования больных ИБС с АГ с различной массой миокарда левого желудочка, ($M \pm m$), Me (Q25, Q75)

Показатели	Группа 1 n = 108	Группа 2 n = 117	P
Возраст, лет	$56,1 \pm 0,5$ 54,0 (52,0; 60,0)	$55,4 \pm 0,6$ 53,0 (49,0; 58,0)	0,174
Масса тела, кг	$85,9 \pm 1,2$ 88,0 (75,5; 99,5)	$87,9 \pm 1,0$ 87,0 (80,0; 96,0)	0,818

Продолжение таблицы 3.1.1

Показатели	Группа 1 n = 108	Группа 2 n = 117	P
ИМТ, кг/м ²	29,4 ± 0,4 29,4 (26,3; 33,1)	28,3 ± 0,3 28,4 (26,3; 31,6)	0,157
Давность ИБС, лет	5,1 ± 0,5 4,8 (5,0; 8,0)	4,8 ± 0,6 4,5 (4,0; 7,0)	0,584
Стаж АГ, лет	13,0 ± 1,4* 9,0 (5,0; 20,0)	9,3 ± 1,2 5,0 (2,0; 11,0)	0,001
САД, мм рт. ст.	142,8 ± 1,6* 140,0 (130,0; 160,0)	132,3 ± 2,8 130,0 (120,0; 140,0)	0,001
ДАД, мм рт. ст.	88,6 ± 1,8* 89,0 (80,0; 95,0)	80,8 ± 1,7 80,4 (78,9; 90,0)	0,001
ЧСС, уд/мин	66,7 ± 1,5 65,0 (60,0; 74,0)	66,4 ± 1,8 66,0 (60,0; 73,0)	0,728
Примечания: * – отмечены различия достоверные (при p < 0,05) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по U-критерию Манна-Уитни; n – общее количество больных в конкретной группе.			

У больных 1-й группы отмечена большая длительность гипертонического анамнеза ($13,0 \pm 1,4$) лет по сравнению с больными 2-й группы ($9,3 \pm 1,2$) лет, $p < 0,05$. Давность ИБС составила в среднем ($5,1 \pm 0,5$) лет у больных с наличием ГЛЖ и ($4,6 \pm 0,6$) лет у больных с нормальной массой миокарда. Стаж ишемического анамнеза достоверно не различался ($p > 0,05$) (рисунок 3.1.1).

Анализ частоты и выраженности жалоб обнаружил, что чаще больных беспокоили ангинозные боли во время физических нагрузок – 92 (85,1 %) в первой группе и 98 (83,7 %) во второй; периодические головные боли различной локализации – 54 (50,0 %) и 65 (55,5 %) соответственно. На общую слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам жаловались 58 (53,7 %) больных первой группы и 54 (46,1 %) больных второй группы; одышка при физических нагрузках беспокоила 42 (38,8 %) больных первой группы и 31 (26,5 %) второй группы.

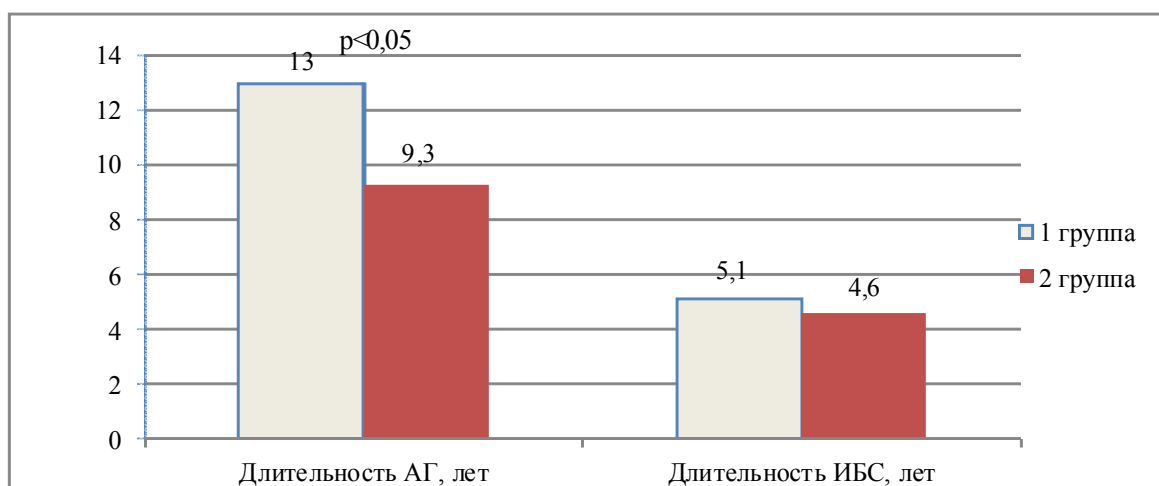


Рисунок 3.1.1 – Длительность ИБС и артериальной гипертензии у обследованных больных

В группе лиц с ГЛЖ достоверно чаще диагностирована стенокардия напряжения III функционального класса: у 40 (37,0 %) больных по сравнению с 17 (14,5 %) больными во второй группе. Стенокардия напряжения I функционального класса диагностирована у 5 (4,6 %) больных первой группы и у 17 (14,5 %) больных второй группы; стенокардия напряжения II функционального класса диагностирована у 63 (58,3 %) больных с ГЛЖ и у 83 (70,9 %) лиц с нормальным ИММЛЖ (таблица 3.1.2).

Таблица 3.1.2 – Распределение больных по ФК стенокардии напряжения и степени артериальной гипертензии

Параметр	Группа 1 n = 108; Абс. (%)	Группа 2 n = 117; Абс. (%)	P
I ФК стенокардии	5 (4,6 %)*	17 (14,5 %)	0,013
II ФК стенокардии	63 (58,3 %)	83 (70,9 %)	0,049
III ФК стенокардии	40 (37,0 %)*	17 (14,5 %)	0,001
1-я степень АГ	3 (2,8 %)*	12 (10,3 %)	0,026
2-я степень АГ	8 (7,4 %)	16 (13,7 %)	0,130
3-я степень АГ	97 (89,8 %)*	89 (76,0 %)	0,007

Примечания: * – отмечены различия достоверные (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по U-критерию Манна-Уитни; n – общее количество больных в конкретной группе

Степень АГ определяли на основании записи максимальных цифр в амбулаторной карте за последние 5 лет, при отсутствии таковых на основании данных офисного АД. В 1-й группе достоверно чаще регистрировалась АГ 3-й степени у 97 (89,8 %) больных по сравнению с 89 (76,0 %) больными 2-й группы ($p < 0,05$). АГ 1-й степени достоверно реже диагностирована в 1-й группе: у 3 (2,8 %) больных против 12 (10,3 %) обследованных во 2-й группе. Артериальная гипертензия 2-й степени зарегистрирована у 8 (7,4 %) больных 1-й группы и у 16 (13,7 %) лиц 2-й группы, без достоверных межгрупповых различий (таблица 3.1.2).

У абсолютного большинства больных обеих групп дебютом заболевания явилась АГ у 101 (93,5 %) больного первой группы и 108 (92,3 %) больных второй группы ($p > 0,05$).

Сравнение сроков давности перенесенного инфаркта миокарда показало отсутствие значимых различий, значение показателя составило $(2,7 \pm 0,4)$ года у больных с наличием ГЛЖ и $(2,5 \pm 0,3)$ года у больных без ГЛЖ ($p > 0,05$).

Инфаркт миокарда в анамнезе был у 73 (67,6 %) больных с ГЛЖ и у 70 (59,8 %) больных с нормальным ИММЛЖ, без достоверных различий между группами. Q-позитивный инфаркт миокарда перенесли 69 (63,8 %) больных в группе с ГЛЖ и 66 (56,4 %) больных с нормальным ИММЛЖ; Q-негативный инфаркт миокарда перенесли в прошлом 4 (3,7 %) и 4 (3,4 %) обследованных соответственно. Однако, повторный ИМ в анамнезе достоверно чаще регистрировался в группе с ГЛЖ у 13 (12,0 %) больных, тогда как в группе с нормальным ИММЛЖ лишь в 4,3–5 % случаях (таблица 3.1.3).

Таблица 3.1.3 – Частота перенесенного инфаркта миокарда у обследованных больных

Показатель	Группа 1 n = 108	Группа 2 n = 117	P
Общее количество пациентов с инфарктом миокарда	73 (67,6 %)	70 (59,8 %)	0,228
Q-позитивный инфаркт миокарда	69 (63,8 %)	66 (56,4 %)	0,254
Q-негативный инфаркт миокарда	4 (3,7 %)	4 (3,4 %)	0,908
Повторный инфаркт миокарда	13 (12,0 %)*	5 (4,3 %)	0,033
Примечания: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по критерию χ^2 ; n – общее количество больных в конкретной группе			

Мозговой инсульт в анамнезе чаще выявлялся в группе больных с ГЛЖ (8 – 7,4 %) по сравнению с больными с нормальным ИММЛЖ (4–3,4 %; $p < 0,001$).

Из сопутствующих заболеваний чаще всего выявлялись: хронический холецистит и холецисто-панкреатит у 51 (47,2 %) больных в группе больных с ГЛЖ и у 47 (40,1 %) без признаков ГЛЖ; язвенная болезнь 12-ти перстной кишки и эрозивный гастродуоденит вне обострения – у 34 (31,5 %) пациентов с ГЛЖ и у 32 (27,3 %) без ГЛЖ. Распространенный остеохондроз был выявлен у 21 (19,4 %) пациента 1-й группы, у 24 (20,5 %) больных 2-й группы; облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей выявлен у 4 (3,8 %) больных 1-й группы и у 5 (4,3 %) лиц 2-й группы, ($p = 0,456$), значимых межгрупповых отличий не выявлено. Хронический пиелонефрит отмечен был у 12 (11,1 %) больных с признаками ГЛЖ и у 10 (8,5 %) с нормальной массой миокарда левого желудочка, хронический пиелонефрит протекал в основном латентно, без нарушения функции почек.

Реже выявлялись хронические гепатиты, желчекаменная болезнь. Повышение уровня тощаковой гликемии зарегистрировано у 15 (13,8 %) больных в группе с ГЛЖ и у 16 (13,6 %) больных с нормальным ИММЛЖ, средние показатели гликемии капиллярной крови натощак колебались от 5,5 до 6,1 ммоль/л в обеих группах. Всем обследованным с повышенным уровнем гликемии

натошак проводился пероральный глюкозо-толерантный тест. Нарушение толерантности к углеводам имели 6 (5,5 %) больных с ГЛЖ и 7 (5,9 %) пациентов с нормальным ИММЛЖ ($p > 0,05$); (рисунок 3.1.2). Таким образом, достоверных различий по частоте сопутствующей патологии у больных в обследованных группах выявлено не было.

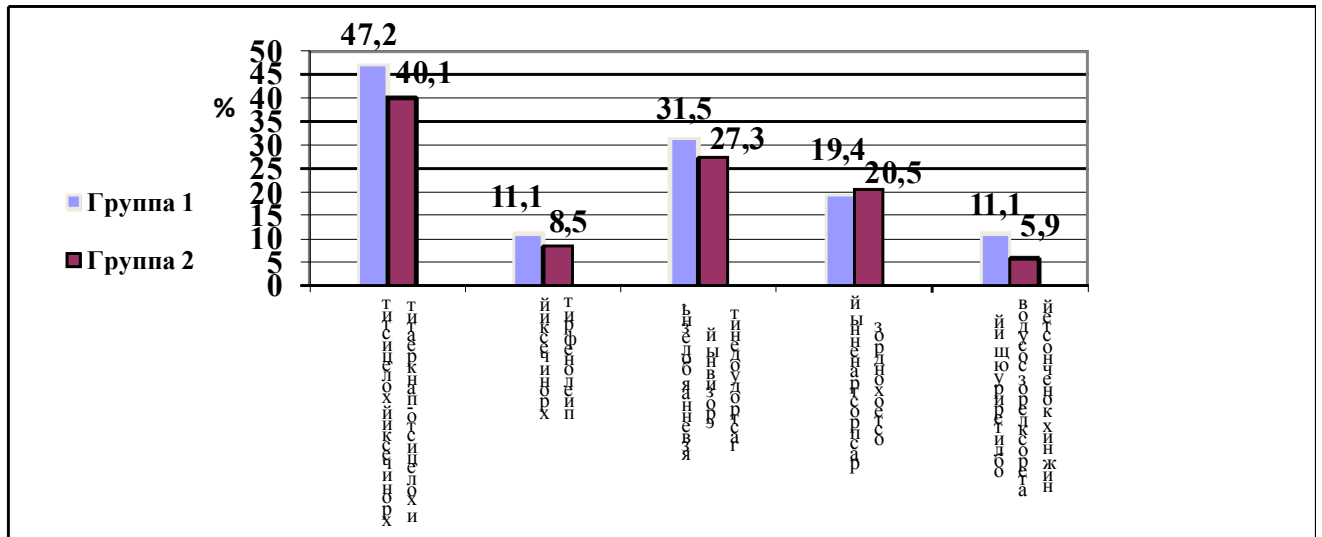


Рисунок 3.1.2 – Частота выявления сопутствующей патологии у больных ИБС в сочетании с АГ с различной массой миокарда левого желудочка

Достоверных различий по таким факторам риска как употребление алкоголя и курение в обеих группах больных выявлено не было. В группе лиц с ГЛЖ курили 59 (54,6 %) больных, регулярно умеренно употребляли алкоголь 64 (59,2 %), во 2-й группе – 62 (52,9 %) и 69 (58,9 %) больных, соответственно. Стаж табакокурения в 1-й группе составил $(8,3 \pm 3,5)$ лет и $(10,2 \pm 4,8)$ лет во 2-й группе ($p > 0,05$). Среднее количество алкоголя употребляемое за сутки, в пересчете на этанол, достоверно не различалось. В 1-й группе этот показатель составил $(10,6 \pm 1,3)$ г, во 2-й группе $(11,4 \pm 1,1)$ г ($p > 0,05$).

Выявлены отличия по частоте отягощенной наследственности по кардиоваскулярным заболеваниям: среди больных с ГЛЖ встречалась у 56 (51,8 %) лиц, когда как во 2-й группе только у 27 (29,9 %) больных, ($p < 0,05$). Среди сердечно-сосудистых заболеваний, по которым прослеживалась

отягощенная наследственность преобладали случаи ИБС. В группе с ГЛЖ отягощенная наследственность по ИБС была у 30 (27,8 %), в группе с нормальным ИММЛЖ у 19 (16,1 %) больных. Отягощенная наследственность по АГ в группе с ГЛЖ прослеживалась у 23 (21,3 %), по внезапной смерти у 3 (2,7 %) больных, в группе с нормальным ИММЛЖ у 13 (11 %) и 3 (2,5 %) больных соответственно (таблица 3.1.4).

Таблица 3.1.4 – Факторы риска у обследованных больных

Фактор риска	Группа 1 n = 108	Группа 2 n = 117	P
Факт табакокурения, абс.(%)	59 (54,6 %)	62 (52,9 %)	0,806
Стаж табакокурения, лет, абс.(%)	8,8 ± 3,5	10,2 ± 4,8	0,235
Среднее потребление алкоголя в сутки, грамм, абс.(%)	10,6 ± 1,3	11,4 ± 1,1	0,568
Отягощенная наследственность по АГ, абс.(%)	23 (21,3 %)*	13 (11,1 %)	0,037
Отягощенная наследственность по ИБС, абс.(%)	30 (27,8 %)*	19 (16,1 %)	0,036
Отягощенная наследственность по внезапной смерти, абс.(%)	3 (2,7 %)	3 (2,5 %)	0,620
Примечания: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по критерию χ^2 ; n – общее количество больных в конкретной группе			

Сравнительная оценка данных анамнеза обследованных больных показала, что частота выполнения ЧКВ была примерно одинаковой в обеих группах (выполнена 7,4 % больным с ГЛЖ и 6,8 % лицам с нормальным ИММЛЖ) ($p > 0,05$).

До госпитализации все больные не менее 8 месяцев принимали рекомендованные препараты. Консервативная терапия включала в себя нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокаторы, дезагреганты, блокаторы медленных кальциевых каналов, АРА II, диуретики. Частота приема различных лекарственных средств представлена в таблице 3.1.5.

Таблица 3.1.5 – Частота назначения различных групп лекарственных средств на догоспитальном этапе

Лекарственные средства	Группа 1 (n = 108) %	Группа 2 (n = 117) %	P
Дезагреганты	103 (95,3 %)	105 (89,7 %)	0,112
β-адреноблокаторы	62 (54,4 %)	71 (60,6 %)	0,618
Статины	40 (37,0 %)	36 (30,8 %)	0,322
иАПФ	49 (45,7 %)	53 (45,3 %)	0,991
Нитраты пролонгированного действия	37 (34,6 %)*	24 (20,5 %)	0,021
Диуретики	20 (18,5 %)	18 (15,3 %)	0,531
Антагонисты кальция	15 (13,9 %)	17 (14,5 %)	0,898
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	25 (23,1 %)	29 (24,7 %)	0,774
Примечания: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по критерию χ^2 ; n – общее количество больных в конкретной группе			

Сравнение особенностей лечения больных показало, что антиагреганты получали 103 (95,3 %) больных 1-й группы и 105 (89,7 %) больных 2-й группы, β-блокаторы 62 (54,4 %) и 71 (60,6 %) больных соответственно. Больные 1-й группы чаще принимали нитраты пролонгированного действия (соответственно 37,0 и 34,6 % случаев), в то время как среди больных 2-й групп частота приема этих препаратов составила 30,8 % ($p > 0,05$) и 20,5 % ($p < 0,05$) соответственно. Частота приема иАПФ и антагонистов кальция существенно не различалась, и составила 49 (45,7 %) и 15 (13,9 %) в 1-й группе и 43,5 % и 14,5 % во 2-й группе соответственно ($p > 0,05$). Диуретики (гипотиазид, торасемид, индапамид) получали 20 (18,5 %) пациентов с ГЛЖ и 18 (15,3 %) больных с нормальной массой миокарда левого желудочка ($p > 0,05$). Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (верошпирон) назначались единичным пациентам.

Таким образом, существенных различий частоты и дозировок принимаемых медикаментозных препаратов у больных ИБС с АГ с ГЛЖ и с нормальной массой миокарда левого желудочка выявлено не было, за исключением более частого приема нитратов пролонгированного действия в 1-й группе ($p < 0,05$).

3.2 Исследования сердечно-сосудистой системы у больных ИБС в сочетании с АГ при различной массе миокарда левого желудочка

Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование для оценки размеров полостей сердца и состояние миокарда левого желудочка. Сравнение значений показателей эхокардиографии позволило выявить ряд отличий, характерных для пациентов с ИБС и АГ при наличии ГЛЖ (таблица 3.2.1).

Значения конечного систолического и конечного диастолического размера левого желудочка составили у пациентов с ГЛЖ соответственно $(35,0 \pm 0,6)$ мм и $(53,1 \pm 0,5)$ мм и было значимо ($p < 0,05$) выше, чем у пациентов без ГЛЖ $(33,2 \pm 0,4)$ мм и $(50,3 \pm 0,2)$ мм соответственно; (рисунок 3.2.1). Размер левого предсердия у больных с ГЛЖ составил $(42,6 \pm 0,41)$ мм, что достоверно ($p < 0,05$) превышал соответствующее значение у лиц группы без признаков ГЛЖ $(40,0 \pm 0,37)$ мм. В то же время значения диаметра корня аорты достоверно не различались и составили у больных с ГЛЖ $(36,1 \pm 0,5)$ мм, а у пациентов без ГЛЖ $(5,4 \pm 0,3)$ мм.

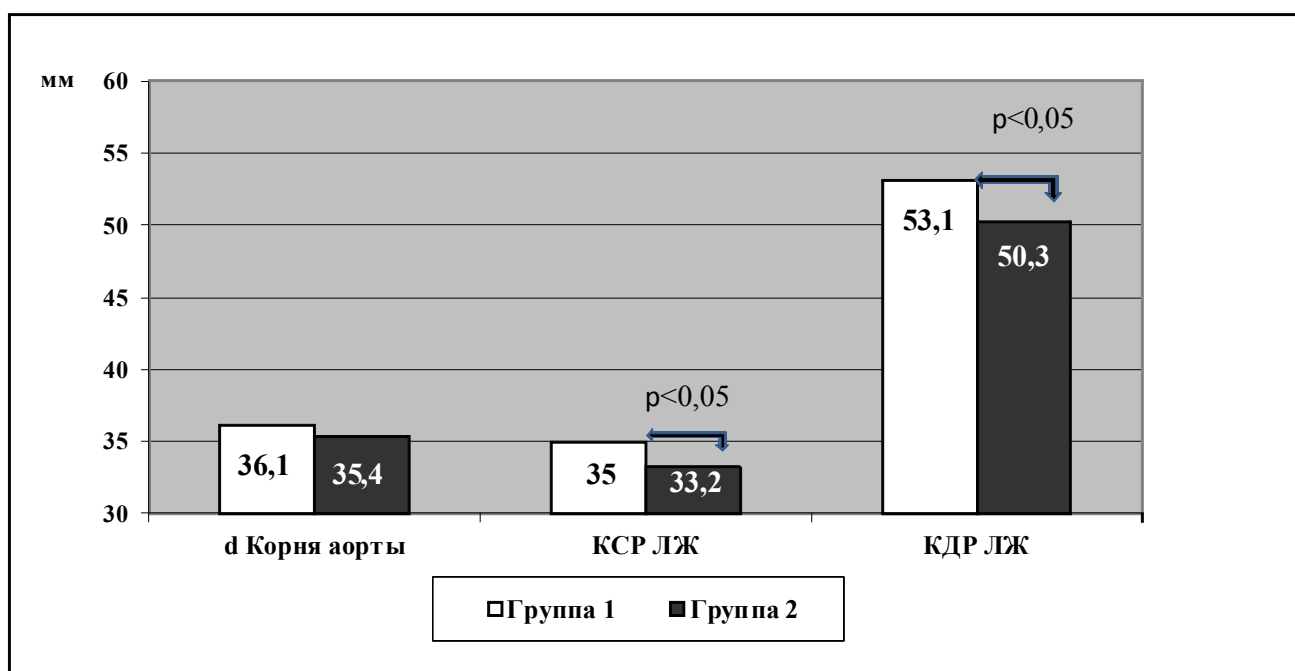


Рисунок 3.2.1 – Конечный систолический и конечный диастолический размеры левого желудочка и диаметр корня аорты у больных

Таблица 3.2.1 – Сравнительная оценка показателей эхокардиографии, ($M \pm m$), Me (Q25, Q75)

Показатели	Группа 1 n = 108	Группа 2 n = 117	P
Диаметр корня аорты, мм	36,1 ± 0,5 35,0 (33,0; 36,5)	35,4 ± 0,3 35,0 (33,0; 36,0)	0,2491
Левое предсердие, мм	42,6 ± 0,4* 42,0 (38,0; 44,0)	40,0 ± 0,3 39,0 (38,0; 42,3)	0,0003
КСР ЛЖ, мм	35,0 ± 0,6* 35,0 (32,0; 37,2)	33,2 ± 0,4 33,0 (31,0; 35,0)	0,0002
КДР ЛЖ, мм	53,1 ± 0,5* 53,0 (51,0; 55,0)	50,3 ± 0,2 50,0 (48,0; 52,0)	0,0001
ФВ, %	62,0 ± 0,6 61,0 (57,0; 65,0)	62,9 ± 0,5 62,0 (58,0; 66,0)	0,0876
ФУ, %	32,4 ± 0,4 33,0 (29,0; 35,0)	33,7 ± 0,4 33,0 (31,0; 34,0)	0,068
ЗСЛЖ, мм	12,0 ± 0,2* 12,0 (11,0; 13,0)	11,0 ± 0,1 10,0 (10,0; 11,0)	0,0001

Продолжение таблицы 3.2.1

Показатели	Группа 1 n = 108	Группа 2 n = 117	P
МЖП, мм	12,1 ± 0,2* 12,0 (11,7; 13,0)	10,3 ± 0,1 10,5 (10,0; 11,0)	0,0001
ММЛЖ, г	315,7 ± 7,5* 306,9 (278,9; 342,2)	224,1 ± 3,3 220,8 (205,7; 244,1)	0,0001
ИММЛЖ, г/м ²	165,6 ± 3,5* 150,3 (144,7; 178,1)	113,8 ± 0,8 116,0 (108,1; 120,0)	0,0001
ОТС	0,50 ± 0,01* 0,45 (0,42; 0,50)	0,41 ± 0,01 0,42 (0,39; 0,45)	0,0001
УО, %	80, 5 ± 0,3 78,0 (69,1; 84,9)	77,8 ± 0,8 73,0 (68,0; 85,0)	0,3405
Примечания: * – различия достоверны (при p < 0,05) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по U-критерию Манна-Уитни; n – общее количество больных в конкретной группе			

Сравнение значений толщины стенок камер сердца, показало закономерное их увеличение у больных с признаками ГЛЖ (рисунок 3.2.2). Так, толщина задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки у пациентов этой группы составила соответственно (12,0 ± 0,2) мм и (12,1 ± 0,20) мм, в то время как у больных без признаков ГЛЖ эти показатели были значимо (p < 0,05) меньше: (11,0 ± 0,1) мм и (10,3 ± 0,1) мм, соответственно.

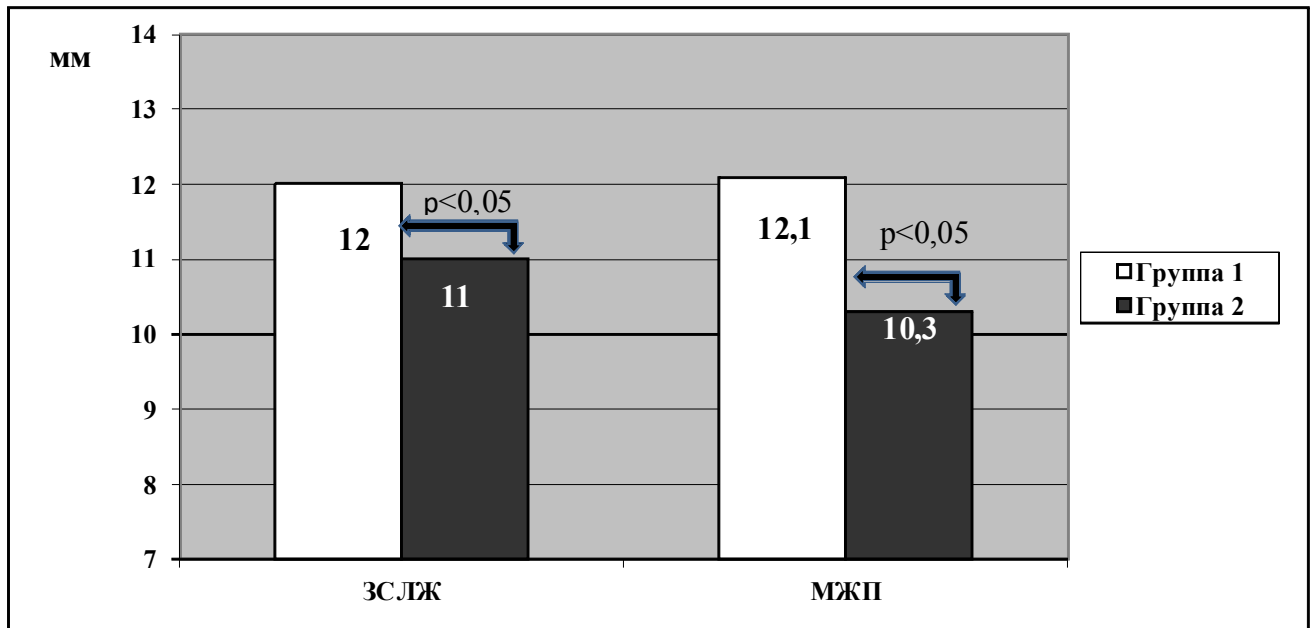


Рисунок 3.2.2 – Толщина задней стенки и межжелудочковой перегородки левого желудочка

Масса миокарда левого желудочка у пациентов с ГЛЖ составила $(315,7 \pm 7,5)$ г, что достоверно ($p < 0,05$) превышало соответствующее значение у пациентов группы без признаков ГЛЖ $(224,1 \pm 3,3)$ г; (рисунок 3.2.3). Соотношение значений индекса ММЛЖ (рисунок 3.2.3) было аналогичным: в группе больных с ГЛЖ ИММЛЖ составлял $(165,6 \pm 3,5)$ г/м², а во 2-й группе – $(113,8 \pm 0,8)$ г/м², ($p < 0,05$).

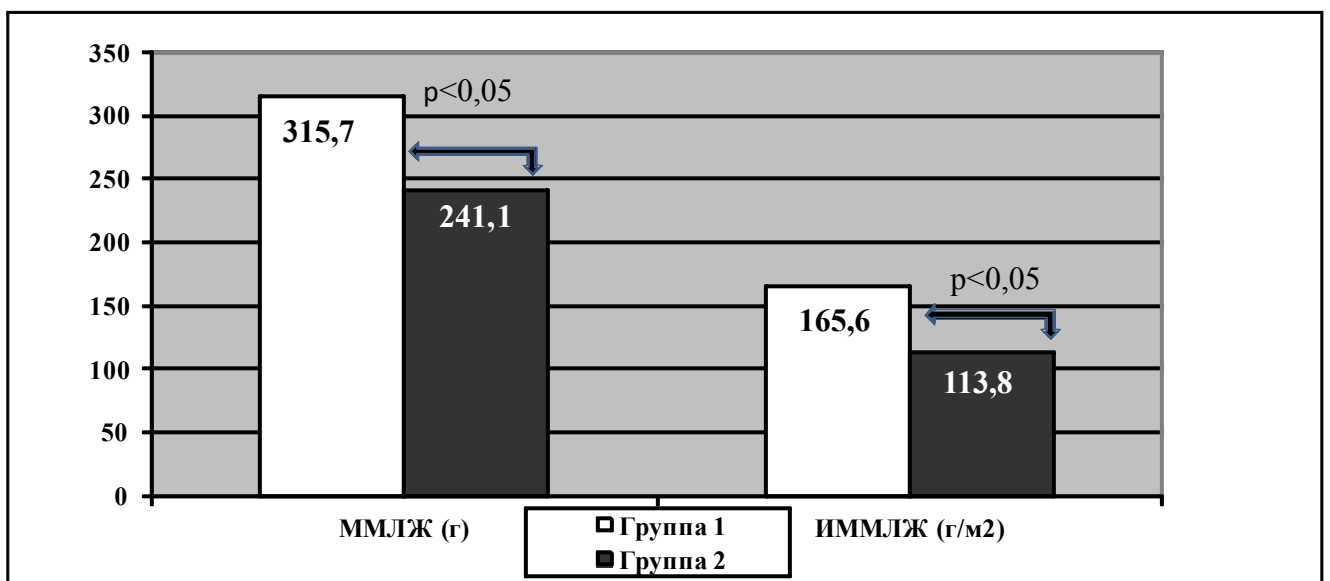


Рисунок 3.2.3 – Масса миокарда и индекс массы миокарда левого желудочка

Сравнение параметра относительной толщины стенки ЛЖ также показало его значимое ($p < 0,05$) превышение в группе больных с ГЛЖ по сравнению с таковым значением у пациентов без ГЛЖ, $(0,50 \pm 0,01)$ и $(0,41 \pm 0,01)$, соответственно.

В группе больных с ГЛЖ у 65 (60,1 %) лиц имело место увеличение ИММЛЖ с утолщением стенок левого желудочка или концентрическая гипертрофия ЛЖ и 43 (39,8 %) больных имели признаки эксцентрической гипертрофии миокарда. У большинства больных (93–79,5) % во 2-й группе наблюдалась нормальная геометрия левого желудочка, только 24 (20%) больных имели признаки концентрического ремоделирования ЛЖ (таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.2 – Распределение больных ИБС в сочетании с АГ по типам ремоделирования ЛЖ в зависимости от ИММЛЖ и ОТС ЛЖ ($n = 225$)

Показатели	Группа 1 $n = 108$	Группа 2 $n = 117$
Нормальная геометрия ЛЖ, абс. (%)	–	93 (79,5)
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, абс.(%)	–	24 (20,5 %)
Концентрическая гипертрофия ЛЖ, абс.(%)	65 (60,1 %)	–
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, абс.(%)	43 (39,8 %)	–
Примечание. n – общее количество больных в конкретной группе		

Показатель фракции выброса не имел достоверных различий в группах обследованных больных, и составил $(62,0 \pm 0,6)$ % в 1-й группе и $(62,9 \pm 0,5)$ % во 2-ой (рисунок 3.2.4). Также показатель фракции укорочения статистически не различался в обследованных группах и составил $(32,4 \pm 0,4)$ % у больных с ГЛЖ, а в группе больных с нормальным ИММЛЖ $(33,4 \pm 0,4)$ % ($p > 0,05$).

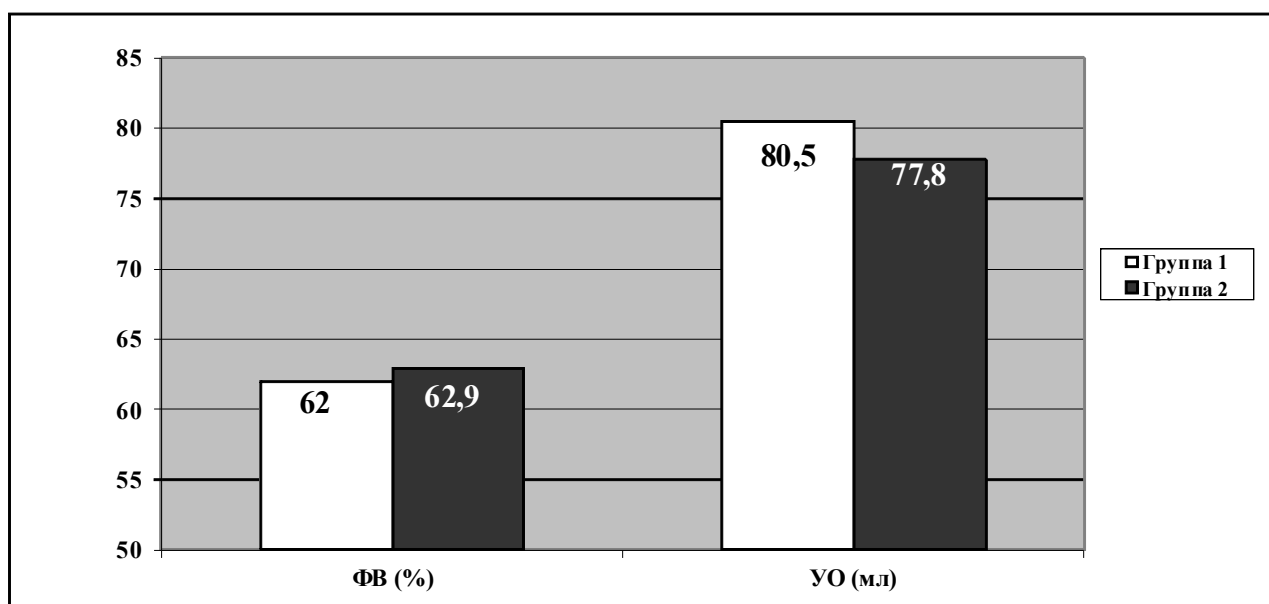


Рисунок 3.2.4 – Показатели фракции выброса и ударного объема

Средняя ЧСС у больных с наличием ГЛЖ составила ($66,7 \pm 1,5$) уд/мин., у больных в группе с нормальным ИММЛЖ ($66,4 \pm 1,8$) уд/мин. Колебания ЧСС от 48 до 104 уд/мин регистрировались у больных ИБС с ГЛЖ и от 45 до 109 уд/мин в группе без признаков ГЛЖ. Суточное мониторирование ЭКГ проводилось 76 (70,3 %) больным ИБС с признаками ГЛЖ и 81 (69,2 %) больных с нормальным ИММЛЖ. По данным мониторирования холтеровского мониторирования ЭКГ, у больных зарегистрированы следующие преходящие нарушения ритма сердца: суправентрикулярная экстрасистолия регистрировалась у 47 (61,8 %) больных 1-й группы и у 49 (60,4 %) больных 2-й группы.

Таблица 3.2.3 – Показатели суточного мониторирования ЭКГ у обследованных

Характер изменений ЭКГ	Группа 1 n = 76	Группа 2 n = 81	P
Желудочковая экстрасистолия, абс.(%)	50 (65,8 %)*	40 (49,3 %)	0,038
Пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии, абс.(%)	17 (22,3 %)*	8 (9,8 %)	0,034
Суправентрикулярная экстрасистолия, абс.(%)	47 (61,8 %)	49 (60,4 %)	0,863
Пароксизмы неустойчивой тахикардии, абс.(%)	19 (25,0 %)	19 (23,4 %)	0,822

Продолжение таблицы 3.2.3

Характер изменений ЭКГ	Группа 1 n = 76	Группа 2 n = 81	P
Ишемическая депрессия сегмента ST, абс.(%)	12 (15,7 %)	11 (13,5 %)	0,696
Количество ишемических эпизодов в сутки	2,8 ± 2,3	2,3 ± 2,1	0,149
Общая продолжительность ишемических эпизодов в сутки, мин	21,8 ± 18,3*	11,5 ± 13,0	0,021
Эпизоды безболевой ишемии, абс.(%)	6 (7,9 %)	6 (7,4 %)	0,909
Примечания: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по критерию χ^2 ; n – общее количество больных в конкретной группе			

Пароксизмы неустойчивой наджелудочковой тахикардии были зарегистрированы у 19 (25,0 %) больных с ГЛЖ и у 19 (23,4 %) с нормальным ИММЛЖ. При анализе желудочковой эктопической активности у больных 1-й группы были обнаружены достоверные различия по сравнению со 2-й. Так, у больных с ГЛЖ достоверно чаще были зарегистрированы желудочковые экстрасистолы – у 50 (65,8 %) больных и полиморфные желудочковые экстрасистолы – у 39 (51,3 %) больных против 40 (49,3 %) и 28 (34,5 %) у лиц в группе без ГЛЖ соответственно. Пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии в 1-й группе встречались у 17 (22,3 %) лиц, а во 2-й группе у 8 (9,8 %) больных ($p < 0,05$). Ишемические изменения ЭКГ зарегистрированы у 12 (15,7 %) больных в группе с ГЛЖ и у 11 (13,5 %) больных с нормальным ИММЛЖ. Однако, при анализе показателя отражающего степень выраженности ишемии миокарда было выявлено, что у больных в 1-й группе по сравнению со 2-й достоверно выше продолжительность ишемических эпизодов за сутки: (21,8 ± 18,3) мин. и (11,5 ± 13,0) мин. соответственно ($p = 0,021$). Достоверных различий по количеству ишемических эпизодов не было зарегистрировано в обследованных группах ($p = 0,149$). У 6 (7,9 %) больных в 1-й группе и 6 (7,4 %) во 2-й имелись признаки безболевой ишемии миокарда ($p > 0,05$) (таблица 3.2.3).

Холтеровское мониторирование проводилось 36 больным с концентрическим типом ГЛЖ и 40 больным с эксцентрической ГЛЖ (таблица

3.2.4). Единственным достоверным отличием ЭКГ – показателей было более частое наличие желудочковой экстрасистолии 28 (77,7 %) у больных с концентрическим типом ГЛЖ по сравнению с эксцентрической ГЛЖ (22–55,0 %; $p < 0,05$). Суправентрикулярная экстрасистолия регистрировалась у 21 (58,3 %) больных с концентрической ГЛЖ и у 26 (65,0 %) с эксцентрической ГЛЖ. Не получено достоверных межгрупповых отличий у больных с разными типами ГЛЖ по таким показателям, как ишемическая депрессия сегмента ST и по общей продолжительности ишемических эпизодов в сутки. Безболевого ишемия зарегистрирована у 3 (8,3 %) больных с концентрической и у 2 (7,5 %) с эксцентрической ГЛЖ ($p > 0,05$).

Таблица 3.2.4 – Показатели суточного мониторингирования ЭКГ в зависимости от типа ГЛЖ

Характер изменений ЭКГ	Концентрическая ГЛЖ n = 36	Эксцентрическая ГЛЖ n = 40	P
Желудочковая экстрасистолия, абс.(%)	28 (77,7%)*	22 (55,0%)	0,040
Пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии, абс.(%)	9 (25,0%)	8 (20,0%)	0,603
Суправентрикулярная экстрасистолия, абс.(%)	21 (58,3%)	26 (65,0%)	0,552
Пароксизмы неустойчивой тахикардии, абс.(%)	8 (22,2 %)	11 (27,5%)	0,597
Ишемическая депрессия сегмента ST, абс.(%)	8 (22,2%)	4(10,0%)	0,149
Общая продолжительность ишемических эпизодов в сутки, мин	26,7 ± 17,6	24,3 ± 14,6	0,254
Эпизоды безболевого ишемии, абс.(%)	3 (8,3%)	2 (7,5%)	0,560
Примечания: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по критерию χ^2 ; n – бщее количество больных в конкретной группе			

Нагрузочное тестирование проводилось 75 (69,4 %) больным 1-ой группы и 79 (67,5 %) больным 2-ой группы. При обсуждении показаний и противопоказаний к проведению нагрузочной ЭКГ-пробы руководствовались рекомендациями американской Коллегии кардиологов и американской Ассоциации сердца (АСС/АНА), относящимися к первому классу. Не проводилось нагрузочное тестирование больным, страдающим заболеваниями опорно-двигательного аппарата, больным с выраженной артериальной гипертензией (АД > 160/90 мм рт.ст.), при исходно желудочковой экстрасистолии IVa класса по Lown.

Положительные результаты тредмил-теста достоверно чаще были зарегистрированы у больных с ГЛЖ – 38 (50,6 %) случаев, в то время, как у больных 2-й группы тест оказался положительным лишь в 27 (34,1 %) случаях (таблица 3.2.5).

Таблица 3.2.5 – Результаты нагрузочного тестирования у больных ИБС с различной массой миокарда левого желудочка

Показатель	Группа 1 n = 75	Группа 2 n = 79	P
Положительная проба, абс.(%)	38 (50,6 %)*	27 (34,1 %)	0,040
Объем выполненной работы при положительных нагрузочных тестах, METs	8,9 ± 4,4	10,3 ± 3,5	0,151
Отрицательная проба, абс.(%)	18 (24,0 %)	29 (36,6 %)	0,089
Объем выполненной работы при отрицательных нагрузочных тестах, METs	10,1 ± 2,6	12,1 ± 4,6	0,554
Сомнительная проба, абс.(%)	19 (25,3 %)	23 (29,1 %)	0,599
Примечания: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по критерию χ^2 ; n – общее количество больных в конкретной группе			

Функциональный нагрузочный тест не был доведен до диагностических критериев (сомнительная проба) у 20 (26,6 %) больных 1-й группы и у 23 (29,1 %) больных 2-й группы. Причины не доведенного нагрузочного тестирования до

объективных диагностических критериев были схожими в обеих группах обследованных: ангинозные боли, повышение артериального давления (АД < 240/130 мм рт.ст.), появление нарушений ритма и проводимости высоких градаций (частая или политопная экстрасистолия, переходящие нарушения антривентрикулярной или внутрижелудочковой проводимости, неустойчивая суправентрикулярная или желудочковая тахикардия). Отрицательная проба зарегистрирована у 18 (24,0 %) больных в группе с ГЛЖ и у 29 (36,6 %) больных в группе с нормальным ИММЛЖ.

Средний объем выполненной нагрузки у больных с ГЛЖ был несколько ниже соответствующего показателя у лиц с нормальным ИММЛЖ и составил $(8,9 \pm 4,4)$ METs и $(10,3 \pm 3,5)$ METs, соответственно, но без достоверных различий результатов.

Таблица 3.2.6 – Результаты нагрузочного тестирования у больных ИБС в сочетании с АГ с различным типом ГЛЖ

Показатель	Концентрическая ГЛЖ n = 45	Эксцентрическая ГЛЖ n = 30	P
Положительная проба, абс.(%)	23 (51,1 %)	11 (36,6 %)	0,222
Объем выполненной работы при положительных нагрузочных тестах, METs	$9,9 \pm 4,1$	$10,1 \pm 3,2$	0,684
Отрицательная проба, абс.(%)	12 (26,6 %)	9 (30,0 %)	0,754
Объем выполненной работы при отрицательных нагрузочных тестах, METs	$11,1 \pm 2,6$	$13,2 \pm 3,2$	0,754
Сомнительная проба, абс.(%)	10 (22,2 %)	10 (33,3 %)	0,290
Примечания: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по критерию χ^2 ; n – общее количество больных в конкретной группе			

При анализе результатов нагрузочного тестирования в зависимости от типа ГЛЖ, выявлено, что у больных с концентрической ГЛЖ были зарегистрированы положительные результаты тредмил-теста в 23 (51,1 %) случаев, в то время как у больных с эксцентрической гипертрофией миокарда ЛЖ тест оказался

положительный в 11 (36,6 %) случаях, без достоверных различий результатов ($p > 0,005$). Частота результатов отрицательной и сомнительной пробы также оказалась без достоверных различий между больными с концентрической и эксцентрической ГЛЖ (таблица 3.2.6).

Таким образом, исследования сердечно-сосудистой системы у больных ИБС в сочетании с АГ показали, что положительные результаты тредмил-теста достоверно чаще были зарегистрированы у больных с ГЛЖ по сравнению с пациентами с нормальной массой миокарда. Сравнение значений показателей эхокардиографии продемонстрировало, что у больных ИБС и АГ с признаками ГЛЖ были увеличены размеры ЛЖ: значимо выше, чем у пациентов без ГЛЖ значения КСР и КДР левого желудочка, закономерно больше толщина задней стенки ЛЖ и МЖП. Размер левого предсердия у больных с ГЛЖ также достоверно превышал соответствующее значение у лиц без ГЛЖ.

3.3 Характеристика лабораторных показателей у больных с ИБС и АГ при различной массе миокарда левого желудочка

Оценка биохимических показателей не обнаружила достоверных различий в группах больных по большинству оцениваемых параметров. У большинства больных было выявлено повышение средней концентрации общего холестерина, который составил $(5,5 \pm 0,1)$ ммоль/л в группе больных с ГЛЖ и $(5,4 \pm 0,1)$ ммоль/л в группе с нормальным ИММЛЖ (таблица 3.3.1). Также значимо не различались в группах и значения концентраций ХС ЛПВП.

Уровень ХС ЛПНП был повышен у 78 (72,2 %) больных в группы с ГЛЖ и у 83 (70,9 %) больных группы без признаков ГЛЖ. Средние значения ХС ЛПНП составили $(3,1 \pm 0,1)$ ммоль/л в 1-й группе и $(3,1 \pm 0,1)$ ммоль/л у больных 2-й группы. Повышение уровня триглицеридов было зарегистрировано у 89 (82,4 %) больных 1-й группы и у 95 (81,1 %) больных 2-й группы, средние значения ТГ показателя составили $(2,2 \pm 0,1)$ ммоль/л и $(2,4 \pm 0,1)$ ммоль/л соответственно. Во

всех случаях абсолютное значение показателей липидного обмена достоверно не различались между группами (рисунок 3.3.1).

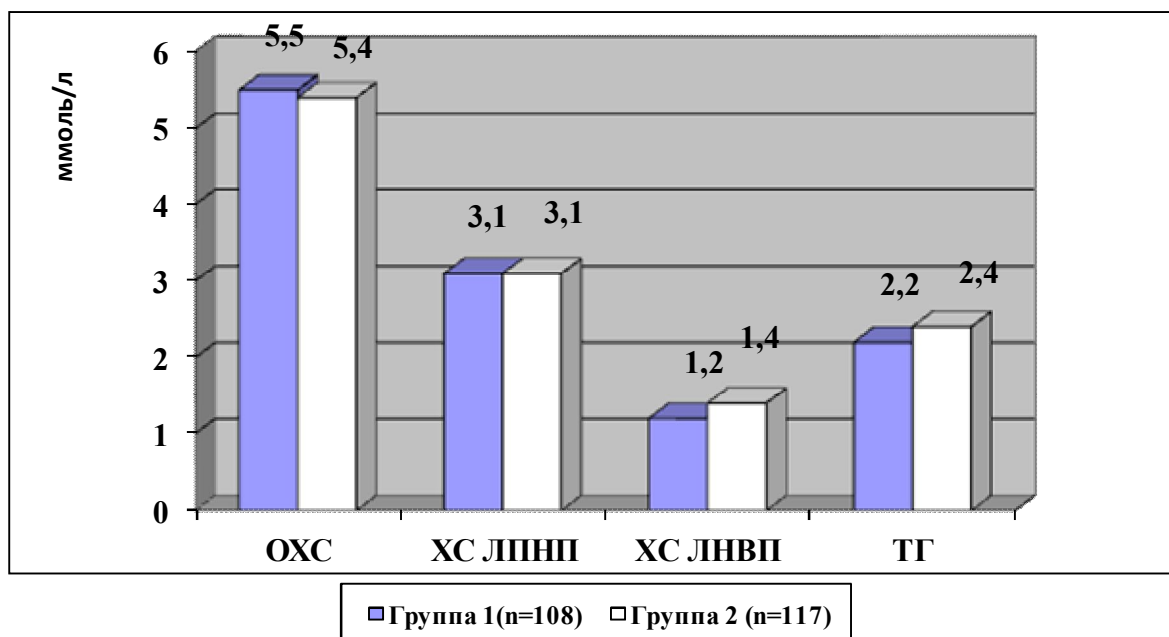


Рисунок 3.3.1 – Особенности липидного спектра у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией

Уровень тощаковой гликемии был несколько выше у больных 1-й группы ($5,6 \pm 0,1$) ммоль/л по сравнению с больными без признаков ГЛЖ ($5,5 \pm 0,1$) ммоль/л, однако значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Уровень С-реактивного белка у больных с признаками ГЛЖ составил ($5,0 \pm 1,1$) мг/л, а в группе без ГЛЖ его значение было несколько ниже – ($4,8 \pm 0,9$) мг/л, но значимо данные показатели не различались (рисунок 3.3.2). Уровень фибриногена плазмы достоверно различался у обследуемых больных, установлено, что его концентрация составила ($3,6 \pm 0,1$) г/л у больных с ГЛЖ, тогда как в группе с нормальным ИММЛЖ ($3,3 \pm 0,1$) г/л ($p < 0,05$)

Таблица 3.3.1 – Биохимические показатели больных ИБС с АГ с различной массой миокарда левого желудочка, ($M \pm m$), Me (Q25, Q75)

Показатели	Группа 1 n = 108	Группа 2 n = 117	P
ОХС, ммоль/л	$5,5 \pm 0,1$ 5,54 (4,78; 6,45)	$5,4 \pm 0,1$ 5,52 (4,63; 6,48)	1,0
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,1 \pm 0,1$ 3,40 (2,62; 4,09)	$3,1 \pm 0,1$ 3,22 (2,58; 4,33)	0,70
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,2 \pm 0,05$ 1,15 (0,99; 1,45)	$1,4 \pm 0,1$ 1,19 (1,00; 1,44)	0,30
ТГ, ммоль/л	$2,2 \pm 0,1$ 2,0 (1,48; 2,63)	$2,4 \pm 0,2$ 1,87 (1,45; 2,69)	0,89
Тощаковая гликемия, ммоль/л	$5,6 \pm 0,1$ 5,70 (5,50; 6,20)	$5,5 \pm 0,1$ 5,60 (5,19; 6,00)	0,23
Креатинин, мкмоль/л	$110,2 \pm 10,3$ 90,5 (85,0; 114,4)	$108,1 \pm 10,1$ 90,8 (84,0; 112,6)	0,19
Мочевина, ммоль/л	$6,3 \pm 0,2$ 6,04 (5,38; 6,89)	$6,1 \pm 0,2$ 5,89 (4,95; 6,77)	0,15
Расчетная СКФ мл/мин	$97,1 \pm 2,0$ 96,5 (97,5; 114,6)	$93,1 \pm 2,9$ 92,8 (89,4; 98,3)	0,23
Мочевая кислота, ммоль/л	$0,4 \pm 0,01$ 0,35 (0,31; 0,41)	$0,4 \pm 0,01$ 0,36 (0,32; 0,42)	0,42
СРБ, мг/л	$5,0 \pm 1,1$ 0 (0; 6,0)	$4,8 \pm 0,9$ 0 (0; 6,0)	0,91
Фибриноген, г/л	$3,6 \pm 0,1$ 3,55 (3,10; 4,40)	$3,3 \pm 0,1^*$ 3,55 (2,88; 4,00)	0,03
Примечания: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по U-критерию Манна-Уитни: n – общее количество больных в конкретной группе			

Значимых межгрупповых отличий уровня мочевой кислоты выявлено не было, ее концентрация составила ($0,4 \pm 0,01$) ммоль/л и ($0,4 \pm 0,01$) ммоль/л в группах больных с ГЛЖ и без ГЛЖ соответственно.

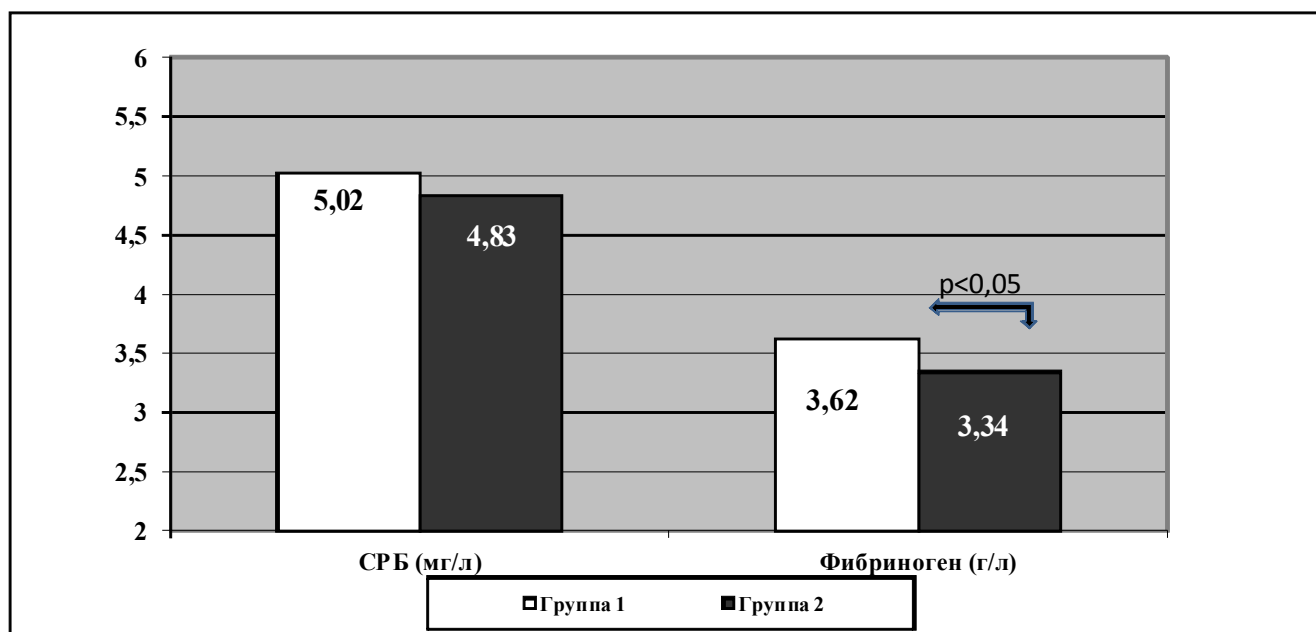


Рисунок 3.3.2 – Уровни С-реактивного белка и фибриногена у больных

Сравнение биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние почек, не выявило межгрупповых отличий. Как представлено в таблице 3.3.1, уровень креатинина у больных 1-й группы составил ($110,2 \pm 10,3$) мкмоль/л, у больных без ГЛЖ значение этого показателя было ($108,1 \pm 10,1$) мкмоль/л. У больных с ИБС и АГ с признаками ГЛЖ концентрация мочевины составила ($6,3 \pm 0,2$) ммоль/л, тогда как у пациентов без ГЛЖ уровень мочевины был на уровне ($6,1 \pm 0,1$) мкмоль/л. Значения расчетной СКФ в группах также достоверно не различалась: у больных с ГЛЖ СКФ составила ($97,1 \pm 1,9$) мл/мин, а в группе с нормальным ИММЛЖ – ($93,1 \pm 2,8$) мл/мин ($p > 0,05$).

Содержание альдостерона плазмы и NT-proBNP определяли методом случайной выборки у каждого 3-го пациента в группах, всего у 32 больных в 1-й группе и 31 больного 2-й группы. Группы больных, которым проводили данное обследование были сопоставимы по возрасту, ИМТ, длительности течения ИБС. ИММЛЖ составил ($167,8 \pm 3,1$) г/м² в 1-й группе, что достоверно выше, чем у больных 2-й группы – ($112,3 \pm 1,1$) г/м² ($p = 0,001$). Концентрическая гипертрофия ГЛЖ встречалась у 19 (59,4 %) больных, эксцентрическая ГЛЖ у 13 (40,6 %) обследованных.

Стаж АГ составлял у больных в 1-й группе ($13,1 \pm 1,3$) лет, у больных 2-й группы был достоверно ниже ($p < 0,05$) – ($9,2 \pm 1,3$) лет. Частота и дозировки принимаемых препаратов на догоспитальном этапе у данных обследованных также были сопоставимы, как и в группах в целом (таблице 3.3.2).

Таблица 3.3.2 – Сравнительная оценка результатов обследования и лечения на догоспитальном этапе больных ИБС с АГ с различной массой миокарда левого желудочка

Показатели	Группа 1 n = 32	Группа 2 n = 31	P
Возраст, лет	$55,9 \pm 0,5$	$55,5 \pm 0,6$	0,176
ИМТ, кг/м ²	$28,9 \pm 0,3$	$29,2 \pm 0,3$	0,136
ИММЛЖ, г/м ²	$167,8 \pm 3,1^*$	$112,3 \pm 1,1$	0,001
Давность ИБС, лет	$5,2 \pm 0,5$	$4,9 \pm 0,6$	0,597
Стаж АГ, лет	$13,1 \pm 1,3$	$9,2 \pm 1,3^*$	0,001
Дезагреганты, абс (%)	30 (93,8 %)	29 (93,5 %)	0,974
β-адреноблокаторы	17 (53,1 %)	17 (54,8 %)	0,892
Статины	11 (34,3 %)	9 (29,0 %)	0,650
иАПФ	15 (46,8 %)	14 (45,1 %)	0,892
Нитраты пролонгированного действия	15 (46,8 %)*	6 (19,3 %)	0,024
Диуретики	5 (15,6 %)	5 (16,1 %)	0,957
Антагонисты кальция	4 (12,5 %)	5 (16,1 %)	0,682
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	8 (25,0 %)	7 (22,5 %)	0,822
Примечания: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по U-критерию Манна-Уитни; n – общее количество больных в конкретной группе			

Сравнение уровней альдостерона в плазме крови обследуемых пациентов выявило существенные различия значений этого показателя (таблице 3.3.3). В 1-й группе концентрация альдостерона составила ($127,7 \pm 8,8$) пг/мл, а у больных 2-й группы была достоверно ($p < 0,05$) ниже – ($91,6 \pm 8,5$) пг/мл. При этом средние значения показателя оставались в пределах нормы в обеих группах обследуемых.

Концентрации альдостерона плазмы у больных обеих групп не выходили за рамки референсных значений.

Таблица 3.3.3 – Концентрации альдостерона и NT-proBNP в сыворотке крови больных ИБС с АГ, ($M \pm m$), Me (Q25, Q75)

Показатели	Группа 1 n = 32	Группа 2 n = 31	P
Альдостерон, пг/мл (N = 25–315)	127,7 $\pm$ 8,8 108,9 (95,4; 144,4)	91,6 $\pm$ 8,5* 87,5 (62,6; 118,0)	0,007
NT-proBNP, пг/мл (N = 0–200)	123,8 $\pm$ 9,2 100,6 (58,7; 148,2)	58,9 $\pm$ 8,6* 38,0 (14,2; 57,3)	0,001
Примечания: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по U-критерию Манна-Уитни; n – общее количество больных в конкретной группе			

Также изучался уровень NT-proBNP, как гормона, влияющего на натрийурез, ингибирующего секрецию ренин-ангиотензин-альдостерона, влияющего на сосудистый тонус и отражающего объемную перегрузку сосудистого русла и камер сердца.

Средний уровень NT-proBNP в группе больных с ГЛЖ составил (123,8 $\pm$ 9,2) пг/мл, достоверно превышая значение этого показателя в группе больных без ГЛЖ (58,9 $\pm$ 8,6) пг/мл ($p < 0,05$).

Несмотря на то, что все средние значения укладываются в рекомендуемый референсный интервал, у 5 (16,1 %) больных в 1-й группе выявлено повышение NT-proBNP более 200 пг/мл (рисунок 3.3.3). Средние значения концентрации альдостерона и NT-proBNP в сыворотке крови представлены в таблице 3.3.3.

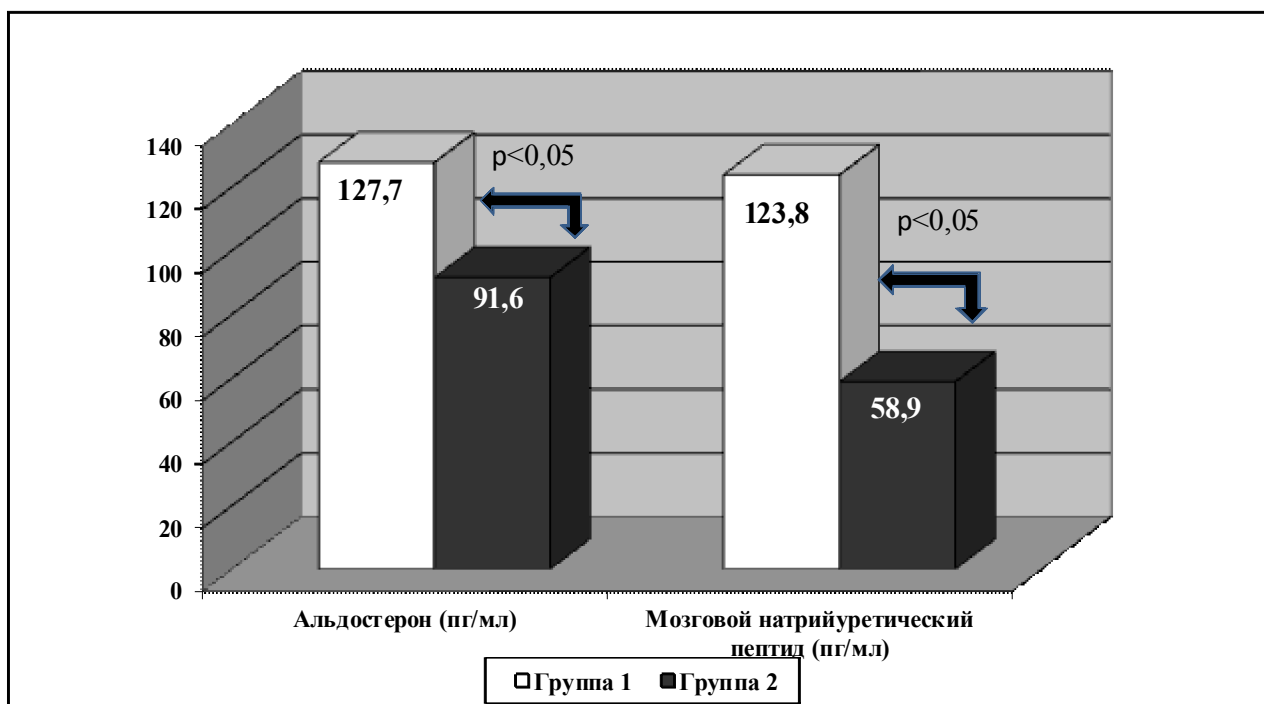


Рисунок 3.3.3 – Средние значения концентрации альдостерона и NT-proBNP в сыворотке крови больных с ИБС и АГ

Оценка взаимосвязей концентраций NT-proBNP и альдостерона, выполненная с помощью корреляционного анализа, показала наличие ряда связей этих параметров с отдельными клиническими и лабораторными показателями, коэффициенты корреляции приведены в таблице 3.3.4. Так, выявлена значимая положительная связь уровня альдостерона с параметрами ЭхоКГ: УО ($r = 0,25$) и КДО ($r = 0,50$).

Оценка связей уровня NT-proBNP с клинико-инструментальными и лабораторными показателями обследованных пациентов с АГ продемонстрировало большее количество достоверных корреляций, при этом сила связей в большинстве случаев была более выраженной, чем для альдостерона. Так, выявлены значимые положительные корреляции концентрации NT-proBNP с ИМТ, показателями САД ($r = 0,35$) и ДАД ($r = 0,28$), длительностью артериальной гипертензии ($r = 0,26$).

Таблица 3.3.4 – Результаты корреляционного анализа уровней альдостерона и натрийуретического пептида

Показатели	NT-proBNP	Альдостерон
Возраст	0,14	–0,11
ИМТ	0,22*	–0,14
ОХС	–0,04	–0,05
ЛПВП	–0,10	0,02
ТГ	0,12	–0,12
ЛПНП	0,01	–0,02
Глюкоза	–0,15	0,07
Креатинин	0,06	0,17
Мочевина	0,10	0,08
Фибриноген	0,06	0,03
Мочевая кислота	0,14	–0,10
СКФ	0,16	–0,05
Диаметр корня аорты	0,06	–0,19
КСР ЛЖ	–0,19	–0,01
ФВ	0,24	0,01
ФУ	0,25*	0,09
КДР ЛЖ	0,22	0,11
УО	0,53*	0,25*
ЗСЛЖ	0,24	0,18
МЖП	0,32*	0,04
ММЛЖ	0,36*	0,16
ИММЛЖ	0,33*	0,22
ОТС	0,21	0,09
КДО	–0,50*	0,50*
Длительность АГ	0,26*	–0,17
ЧСС	–0,17	–0,14
САД	0,35*	0,15
ДАД	0,28*	0,08
Примечания: * – достоверные ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции; r – коэффициент корреляции Спирмена		

Наиболее выраженными оказались взаимосвязи концентрации NT-proBNP с параметрами ЭхоКГ: ударного объема ($r = 0,53$) и КДО ЛЖ ($r = -0,50$). Закономерным представляется и обнаружение значимых коэффициентов корреляции Спирмена умеренной силы с показателями, свидетельствующими о наличии признаков ГЛЖ: МЖП ($r = 0,32$), ММЛЖ ($r = 0,36$) и ИММЛЖ ($r = 0,33$).

При анализе концентраций альдостерона и NT-proBNP в зависимости от типа гипертрофии ЛЖ выявлены достоверные различия. Так, у больных с концентрическим типом ГЛЖ уровень NT-proBNP составил $(180,3 \pm 8,9)$ пг/мл, что достоверно выше ($p = 0,036$), чем у больных с эксцентрическим типом ГЛЖ – $(67,3 \pm 9,4)$ пг/мл. Средний уровень альдостерона достоверно различался у обследуемых больных, установлено, что его концентрация составила $(145,5 \pm 9,1)$ пг/мл у больных с концентрическим типом ГЛЖ, тогда как в у лиц с эксцентрическим типом ГЛЖ $(109,9 \pm 8,6)$ пг/мл ($p = 0,042$), (рисунок 3.3.4).

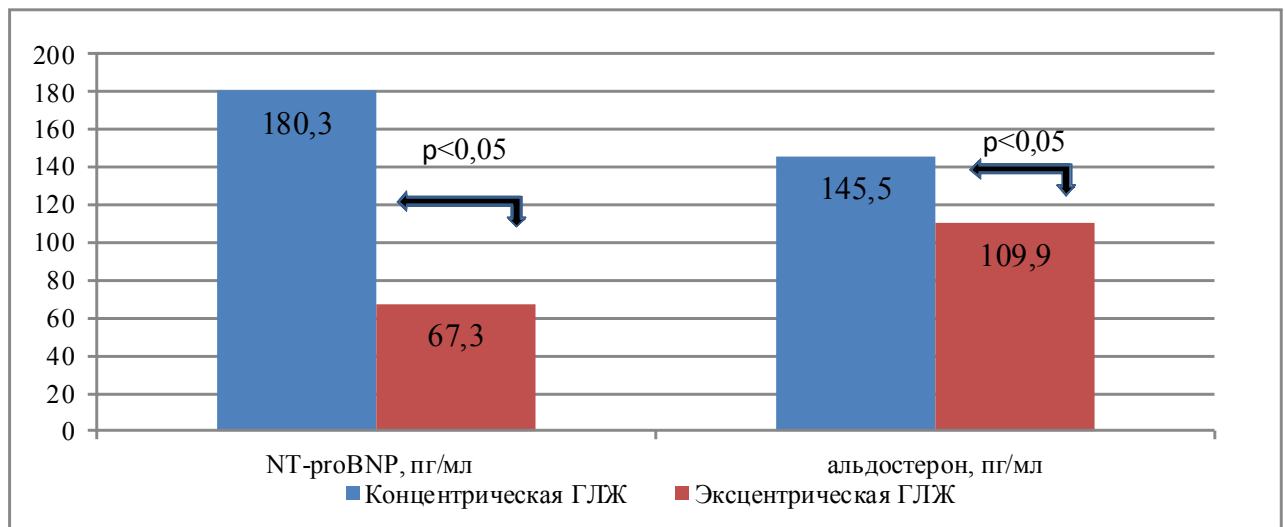


Рисунок 3.3.4 – Средние значения концентрации альдостерона и NT-pro-BNP в сыворотке крови у больных с различными типами ГЛЖ

Таким образом, изучение биохимических показателей не обнаружило достоверных различий по большинству показателей. Концентрации альдостерона и NT-proBNP были статистически значимо выше в группе больных с ГЛЖ и при концентрическом типе гипертрофии миокарда ЛЖ.

3.4 Распределение больных по частоте генотипов полиморфного маркера *C-344T* гена альдостеронсинтазы

Распределение частот встречаемости генотипов полиморфного локуса *C-344T* гена альдостеронсинтазы в группах больных ИБС в сочетании с АГ соответствовало таковому у европеоидов по литературным данным [31; 216; 11].

Все обследованные больные по национальности были русскими и проживали в городе Новосибирске и Новосибирской области.

Анализ распределения частот генотипов по полиморфизму *C-344T* гена *CYP11B2* показал, что 30 (47,6 %) пациентов обеих групп имели генотип *T/C*, 11 пациентов (17,4 %) – генотип *C/C* и 22 (34,9 %) пациента – *T/T* генотип. Аллель *T* встречалась в 58,7 % случаях, аллель *C* в 41,3% (таблица 3.4.1).

Таблица 3.4.1 – Распределение генотипов и аллелей *C-344T* полиморфного гена *CYP11B2* у больных ИБС в сочетании с АГ

Аллели, n (%)		Генотипы, n (%)		
<i>C</i>	<i>T</i>	<i>T/C</i>	<i>C/C</i>	<i>T/T</i>
52 (41,3 %)	74 (58,7 %)	30 (47,6 %)	11 (17,4 %)	22 (34,9 %)

Результаты распределения гена и аллелей альдостеронсинтазы полиморфного локуса *C-344T* у больных ИБС в сочетании с АГ с различной ММЛЖ представлены в рисунке 3.4.1.

Распределение полиморфного локуса *C-344T* гена альдостеронсинтазы у больных с ГЛЖ и нормальным ИММЛЖ соответствовал теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга.

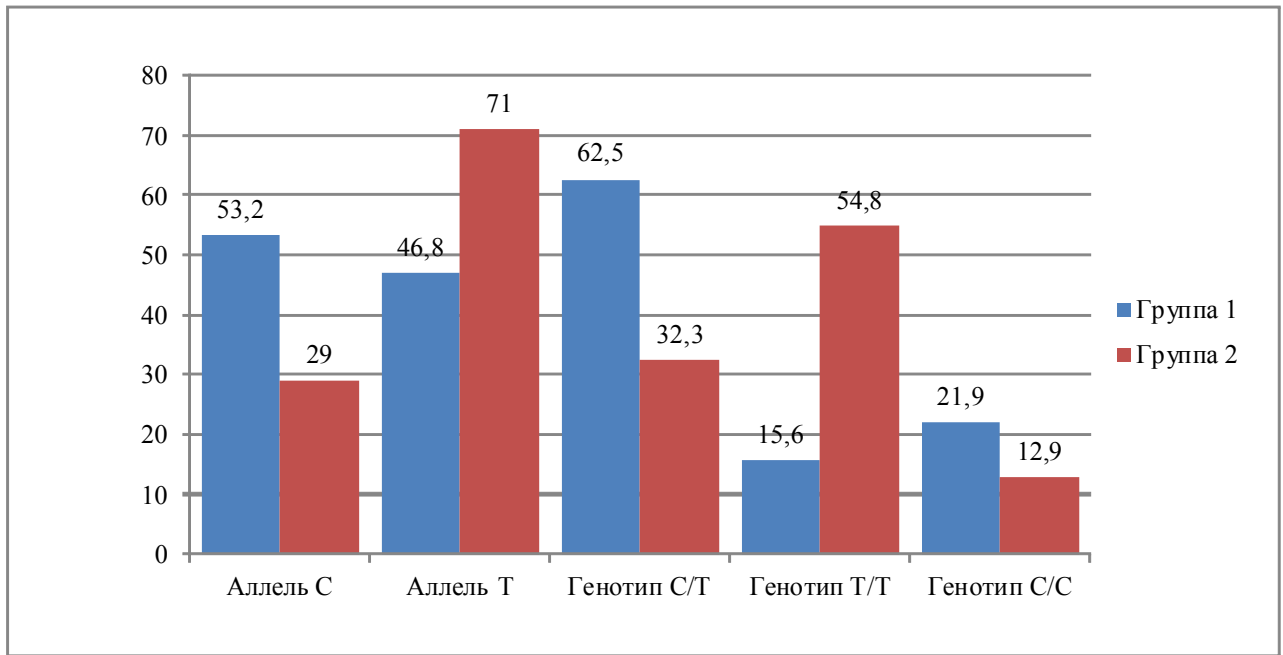


Рисунок 3.4.1 – Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфного маркера *C-344T* гена альдостеронсинтазы у обследованных больных

Сравнительная оценка распределения больных по этим генотипам в обследованных группах показала, что в 1-й группе у абсолютного большинства больных выявлен генотип *CYP11B2 T/C* – в 62,5 % случаев, а во 2-й группе частота встречаемости данного генотипа была значимо ($p < 0,05$) ниже – 32,3 %. В то же время в 1-й группе больных достоверно реже ($p < 0,05$) встречался вариант *CYP11B2 T/T* – у 15,6 %, в группе больных с нормальным ИММЛЖ данный генотип встречался в 3,5 раза чаще – у 54,8 % обследованных ($p < 0,005$). Частота обнаружения генотипа *CYP11B2 C/C* существенно не различалась в сравниваемых группах, значение этого показателя у пациентов с ГЛЖ составило 21,9 %, в группе больных без ГЛЖ – 12,9 % ($p > 0,005$), также в группе лиц с ГЛЖ чаще встречалась аллель *CYP11B2 C* по сравнению с больными без признаков ГЛЖ (53,2 % против 29,0 %; $p < 0,05$), тогда как аллель *CYP11B2 T* достоверно чаще встречалась в группе больных с нормальным индексом массы миокарда по сравнению с группой больных с ГЛЖ (71,0 % и 46,8 % соответственно; $p < 0,05$); (таблица 3.4.2).

Таблица 3.4.2 – Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса *C-344T* гена альдостеронсинтазы у больных ИБС с АГ с различной массой миокарда

Генотипы/аллель	Группа 1 n = 32		Группа 2 n = 31	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>CYP11B2 T/C</i>	20	62,5	10	32,3*
<i>CYP11B2 T/T</i>	5	15,6	17	54,8*
<i>CYP11B2 C/C</i>	7	21,9	4	12,9
<i>CYP11B2 T</i>	30	46,8	44	71,0
<i>CYP11B2 C</i>	34	53,2	18	29,0
Примечания: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по критерию χ^2 ; n – общее количество больных в конкретной группе				

Следовательно, генотип *CYP11B2 C/T* полиморфного локуса *C-344T* гена альдостеронсинтазы (OR = 3,5, С.И. = [1,23–9,89]; $p = 0,016$) ассоциирован с высоким риском развития ГЛЖ, а гомозиготный генотип *CYP11B2 T/T* (OR = 0,15, С.И. = [0,05–0,50]; $p = 0,001$) не обнаружил достоверной связей с наличием ГЛЖ. Носительство аллеля *CYP11B2 C* (OR = 6,4, С.И. = [2,59–15,92]; $p = 0,001$) является фактором повышенного риска развития ГЛЖ, а аллель *CYP11B2 T* (OR = 0,4, С.И. = [0,15–1,04]; $p = 0,049$) проявил себя в качестве протективного фактора. На распределение встречаемости генотипов гена альдостеронсинтазы у больных ИБС в сочетании с АГ с различным ИММЛЖ не оказывали значимого значения наследственная отягощенность по кардиоваскулярным заболеваниям, курение.

Оценка зависимости уровней САД и ДАД от генетического полиморфизма показала, что пациенты с генотипом *CYP11B2 T/C* имеют достоверно более высокий уровень САД и ДАД по сравнению с лицами с генотипом *C/C* и *T/T* независимо от наличия ГЛЖ (таблица 3.4.3).

Таблица 3.4.3 – Уровень САД и ДАД в зависимости от генотипа у больных ИБС в сочетании с АГ, ($M \pm m$)

Показатель	<i>CYP11B2 T/C</i> n = 30	<i>CYP11B2 C/C</i> n = 11	<i>CYP11B2 T/T</i> n = 22
САД, мм рт.ст.	142,8 ± 2,3	134,5 ± 2,1*	133,4 ± 2,2**
ДАД, мм рт.ст.	91,5 ± 1,2	86,2 ± 1,4*	81,3 ± 1,6**
Примечания: * – различия достоверны ($p < 0,05$) по U-критерию Манна-Уитни между группами больных с генотипом <i>CYP11B2 T/C</i> генотипом <i>CYP11B2 C/C</i> ; ** – различия достоверны ($p < 0,01$) между группами больных с генотипом <i>CYP11B2 T/C</i> и генотипом <i>CYP11B2 T/T</i> ; n – общее количество больных в конкретной группе			

Был проведен анализ ассоциаций полиморфизма *C-344T* гена альдостеронсинтазы с учетом основных эхокардиографических параметров. Сравнение значений показателей у больных с ГЛЖ с разными генотипами выявило, что у пациентов с генотипом *CYP11B2 T/C* диаметр аорты был значимо ($p < 0,05$) меньше, чем у больных с другими генотипами (таблица 3.4.4).

Таблица 3.4.4 – Показатели гемодинамики и структурно-функциональные показатели миокарда у больных 1-й группы

Показатель	Генотип		
	<i>CYP11B2 T/C</i>	<i>CYP11B2 C/C</i>	<i>CYP11B2 T/T</i>
Диаметр аорты, мм	34,7 ± 0,3	36,0 ± 0,4*	36,0 ± 0,4*
Размер левого предсердия, мм	41,6 ± 0,6	42,2 ± 0,4	41,4 ± 0,6
КДР ЛЖ, мм	52,3 ± 1,1	54,9 ± 1,0	53,7 ± 1,2
КСР ЛЖ, мм	33,0 ± 0,7	36,7 ± 0,5*	37,1 ± 0,7
ЗСЛЖ, мм	11,7 ± 0,4	12,3 ± 0,3	11,0 ± 0,4
МЖП, мм	12,1 ± 0,2	13,2 ± 0,3	12,1 ± 0,4
ФВ, %	58,0 ± 0,5	63,5 ± 0,6*	60,0 ± 0,5
ФУ, %	28,6 ± 0,7	35,0 ± 0,7*	33,6 ± 0,6
ММЛЖ, гр.	356,3 ± 7,8	303,4 ± 8,1*	310,0 ± 7,9**
ИММЛЖ	175,9 ± 5,2	163,5 ± 4,1*	161,2 ± 4,7**
Примечания: * – различия достоверны ($p < 0,05$) по U-критерию Манна-Уитни между группами больных с генотипом <i>CYP11B2 T/C</i> генотипом <i>CYP11B2 C/C</i> ; ** – различия достоверны ($p < 0,01$) между группами больных с генотипом <i>CYP11B2 C/C</i> и генотипом <i>CYP11B2 T/T</i>			

Также у больных с генотипом *CYP11B2 T/C* отмечалось снижение относительно больных с иным генотипом значений ФВ и ФУ ($p < 0,05$) и достоверное увеличение значений показателей ММЛЖ и ИММЛЖ.

Оценка эхокардиографических показателей у больных с нормальной массой левого желудочка в зависимости от генотипа выявила меньше значимых различий по большинству параметров (таблица 3.4.5). Оказалось, что у больных с генотипом *CYP11B2 T/C* были достоверно ниже значения КСР ЛЖ, чем у больных с генотипами *CYP11B2 C/C* и *CYP11B2 T/T*. В то же время показатель ФВ у больных с данным генотипом составил $(64,5 \pm 0,4) \%$ и был значимо ($p < 0,05$) выше, чем у больных с генотипами *CYP11B2 C/C* – $(60,8 \pm 0,5) \%$ и *CYP11B2 T/T* – $(62,7 \pm 0,5) \%$, хотя данные морфометрических показателей не выходили за пределы нормальных значений. Кроме того, при генотипе *CYP11B2 T/C* значимо ($p < 0,05$) выше, чем при генотипе *CYP11B2 C/C* оказались значения показателей ММЛЖ и ИММЛЖ.

Полученные данные позволили сделать предположение о наиболее неблагоприятном сочетании параметров, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с генотипом *CYP11B2 T/C*, что подтвердили выявленные ассоциации этого генотипа с повышением уровня альдостерона и наличием ГЛЖ у больных 1-й группы.

Таблица 3.4.5 – Показатели гемодинамики и структурно-функциональных изменений миокарда у больных 2-й группы

Показатель	Генотип		
	<i>CYP11B2 T/C</i>	<i>CYP11B2 C/C</i>	<i>CYP11B2 T/T</i>
Диаметр аорты, мм	$33,0 \pm 0,4$	$36,8 \pm 0,5^*$	$34,6 \pm 0,5$
Размер левого предсердия, мм	$41,1 \pm 0,4$	$41,9 \pm 0,5$	$41,9 \pm 0,4$
КСР ЛЖ, мм	$30,9 \pm 0,6$	$33,2 \pm 0,4^*$	$33,4 \pm 0,6$
КДР ЛЖ, мм	$48,6 \pm 0,3$	$49,3 \pm 0,24$	$50,5 \pm 0,4$
МЖП, мм	$10,3 \pm 0,2$	$10,6 \pm 0,3$	$10,2 \pm 0,3$
ФВ, %	$64,5 \pm 0,4$	$60,8 \pm 0,5^*$	$62,7 \pm 0,5^{**}$

Продолжение таблицы 3.4.5

Показатель	Генотип		
	<i>CYP11B2 T/C</i>	<i>CYP11B2 C/C</i>	<i>CYP11B2 T/T</i>
ММЛЖ, г	227,1 ± 4,1	218,6 ± 3,8*	225,8 ± 3,6*
ИММЛЖ	117,0 ± 1,2	112,9 ± 1,1*	113,1 ± 1,1
Примечания: * – различия достоверны ($p < 0,05$) по U-критерию Манна-Уитни между группами больных с генотипом <i>CYP11B2 T/C</i> генотипом <i>CYP11B2 C/C</i> ; ** – различия достоверны ($p < 0,01$) между группами больных с генотипом <i>CYP11B2 T/C</i> и генотипом <i>CYP11B2 T/T</i>			

Изучение зависимости концентраций альдостерона от генотипа позволило выявить его существенное увеличение у больных с генотипом *CYP11B2 T/C* – до (140,5 ± 3,9) пг/мл (таблица 3.4.6), что было значимо ($p < 0,05$) выше, чем в группах больных с генотипом *CYP11B2 C/C* – (90,0 ± 1,3) пг/мл и *CYP11B2 T/T* – (93,8 ± 0,7) пг/мл, независимо от ИММЛЖ. В то же время, независимо от ИММЛЖ, достоверных отличий по уровню альдостерона между больными с генотипами *CYP11B2 C/C* и *CYP11B2 T/T* выявлено не было. Данные ассоциации были выявлены у больных обеих групп.

При дисперсионном анализе выявлено, что у больных ИБС в сочетании с АГ при носительстве генотипа *CYP11B2 T/C* уровень альдостерона достоверно выше (140,5 ± 3,9; $p = 0,026$), чем при других генотипах, независимо от ГЛЖ.

Таблица 3.4.6 – Концентрации альдостерона и NT-proBNP в зависимости от генотипа, (М ± m), Ме (Q25, Q75)

Показатели	<i>CYP11B2 T/C</i> n = 30	<i>CYP11B2 C/C</i> n = 11	<i>CYP11B2 T/T</i> n = 22
Альдостерон, пг/мл (N = 25–315)	140,5 ± 3,9 117,8 (96,7; 157,5)	90,0 ± 1,3* 90,0 (64,0; 107,4)	93,8 ± 0,7** 87,4 (65,3; 118,8)
NT-proBNP, пг/мл (N = 0–200)	131,0 ± 7,4 104,6 (92,8; 149,3)	57,8 ± 5,1* 56,1 (42,0; 71,5)	59,3 ± 4,9** 57,3 (44,1; 76,2)
Примечания: * – различия достоверны ($p < 0,05$) по U-критерию Манна-Уитни между группами больных с генотипом <i>CYP11B2 T/C</i> генотипом <i>CYP11B2 C/C</i> ; ** – различия достоверны ($p < 0,01$) между группами больных с генотипом <i>CYP11B2 T/C</i> и генотипом <i>CYP11B2 T/T</i> ; n – общее количество больных в конкретной группе			

Сравнение уровней NT-proBNP в группах обследуемых пациентов с разными генотипами показало, что при генотипе *CYP11B2 T/C* значение данного показателя составило $(131,0 \pm 7,40)$ пг/мл, а у больных с генотипами *CYP11B2 C/C* и *CYP11B2 T/T*, соответственно было достоверно ниже ($p < 0,05$): $(57,8 \pm 5,1)$ пг/мл и $(59,3 \pm 4,9)$ пг/мл. Достоверных отличий концентраций натрийуретического пептида между больных с генотипами *CYP11B2 C/C* и *CYP11B2 T/T* выявлено не было (таблица 3.4.6).

Результаты корреляционного анализа свидетельствовали о наличии ряда значимых связей показателей клинического обследований больных ИБС с АГ с вариантами полиморфизма *C-344T* гена *CYP11B2* (таблица 3.4.8). Так, генотип *CYP11B2 T/C* имел обратную корреляцию с индексом массы тела больных ($R = -0,32$), у больных с этим генотипом была обнаружена положительная связь с ИММЛЖ ($r = 0,30$) и концентрацией альдостерона ($r = 0,31$). Наличие генотипа *CYP11B2 T/C* у обследуемых было отрицательно связано с показателем ФВ, хотя эта связь была слабой ($r = -0,25$), но значимой ($p = 0,047$). Более выраженной, также отрицательной, была корреляция уровня ФУ с данным генотипом ($r = -0,34$).

Таблица 3.4.7 – Значения p при оценке достоверности различий концентраций альдостерона и NT-proBNP в зависимости от полиморфных вариантов *C-344T* гена альдостеронсинтазы

Показатели	<i>T/C – C/C</i>	<i>T/C- T/T</i>	<i>C/C- T/T</i>
Альдостерон	0,016	0,0100	0,924
NT-proBNP	0,042	0,014	0,169
Примечание. Сравнение по U критерию Манна-Уитни			

Корреляция наличия генотипа *CYP11B2 C/C* со значением ФВ была менее выраженной ($r = 0,26$), но коэффициент Спирмена был достоверным ($p = 0,044$).

Таблица 3.4.8 – Коэффициенты корреляции между генотипом и показателями клинико-инструментального обследования больных ИБС в сочетании АГ (r)

Показатели	<i>CYP11B2 T/C</i>		<i>CYP11B2 C/C</i>		<i>CYP11B2 T/T</i>	
	R	P	r	p	R	P
Индекс массы тела	−0,32	0,01				
Концентрация альдостерона	0,31	0,008				
ФВ	−0,25	0,047	0,26	0,044		
ФУ	−0,34	0,007				
ЗСЛЖ					−0,27	0,031
МЖП					−0,27	0,030
ИММЛЖ	0,30	0,002			−0,31	0,013

Наличие генотипа *CYP11B2 T/C* было отрицательно связано с уровнем ФВ, хотя эта связь была слабой ($r = -0,25$), но значимой ($p = 0,047$). Более выраженной, также отрицательной, была корреляция уровня ФУ с данным генотипом ($r = -0,34$).

Генотип *CYP11B2 T/T* был связан с наличием ГЛЖ у обследуемых больных, корреляция была отрицательной, коэффициент корреляции – значимый, максимальный среди всех выявленных корреляционных связей ($r = -0,411$). Также данный генотип был отрицательно ассоциирован размерами ЗСЛЖ, МЖП и ИММЛЖ, однако сила связи была в этих случаях несколько ниже, значения r были достоверными и составили, соответственно: минус 0,27; минус 0,27 и минус 0,31.

Таким образом, результаты проведенного корреляционного анализа свидетельствовали о том, что генотип *CYP11B2 T/C* ассоциирован с повышением уровня альдостерона и признаками ГЛЖ, в то время как при генотипе *CYP11B2 T/T*, напротив, эти сдвиги отмечаются значительно реже.

3.5 Результаты коронароангиографического исследования

Ангиографическое обследование больных обеих групп обнаружила выраженные изменения коронарного русла: гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий зарегистрированы у 96 (88,9 %) больных 1-й группы и у 40 (34,2 %) больных 2-й группы; пограничные стенозы (51–70 %) были выявлены у 8 (7,5 %) и у 54 (51,1 %) больных соответственно; ($p < 0,05$). Гемодинамически незначимые стенозы (степень стенозирования < 50 %) выявлены у 2 (1,9 %) пациентов с ГЛЖ и у 11 (10,4 %) лиц с нормальным ИММЛЖ. По результатам коронарографии неизмененные коронарные артерии были выявлены у 2 (1,9 %) больных 1-й группы и у 12 (10,3 %) больных 2-й группы.

Анализ частоты и степени поражения коронарных артерий показал, что в группе с ГЛЖ чаще выявляются стенозы степенью 71–99% у 66,0 % больных и окклюзией коронарных сосудов в 24,5 % случаях, в то время как у больных с нормальным ИММЛЖ чаще отмечаются стенозы со степенью 51–70 % (таблица 3.5.1).

Таблица 3.5.1 – Частота и степень стенозирующего поражения коронарных артерий больных ИБС в сочетании с АГ с различной массой миокарда левого желудочка

Степень стенозирующего поражения	Группа 1 n = 106	Группа 2 n = 105	P
Степень стеноза < 50 %	2 (1,9 %)*	11 (10,4 %)	0,009
Степень стеноза 51–70 % (пограничные стенозы)	8 (7,5 %)*	54 (51,4 %)	0,001
Степень стеноза 71–99 %	70 (66,0 %)*	26 (24,7 %)	0,001
Окклюзия	26 (24,5 %)*	14 (13,3 %)	0,039
Примечания: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по критерию χ^2 ; n – общее количество больных в конкретной группе			

При анализе частоты и степени стенозирующего поражения коронарного русла в зависимости от типа гипертрофии ЛЖ не получено достоверных различий ни по одному показателю (таблица 3.5.2).

Среднее количество пораженных сосудов с хирургическим уровнем поражения в пересчете на одного больного в 1-й группе составило $3,0 \pm 0,17$, что достоверно выше ($p = 0,001$), чем у больных 2-й группы – $1,0 \pm 0,01$.

Таблица 3.5.2 – Частота и степень стенозирующего поражения коронарных артерий больных ИБС в сочетании с АГ в зависимости от типа ГЛЖ

Степень стенозирующего поражения	Концентрическая ГЛЖ n = 65	Эксцентрическая ГЛЖ n = 43	P
Степень стеноза < 50 %	1 (1,5 %)	1 (2,3 %)	0,767
Степень стеноза 50–70 % (пограничные стенозы)	5 (7,7 %)	6 (13,5 %)	0,295
Степень стеноза 70–99 %	43 (66,1 %)	26 (60,5 %)	0,548
Окклюзия	16 (24,6 %)	10 (23,2 %)	0,872
Примечания: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по критерию χ^2 ; n – общее количество больных в конкретной группе			

Однососудистое поражение в группе с ГЛЖ выявлено у 13–12,0 % больных, тогда как в группе с нормальным ИММЛЖ данное поражение имело место у большей половины пациентов 66 (56,4 %). Двухсосудистое поражение коронарного русла имелось у 16 (14,8 %) больных в 1-й группе и у 22 (19,1 %) во 2-й. У большинства 77–71,3 % больных с ГЛЖ имелось поражение трех и более сосудов, а в группе без ГЛЖ многососудистое поражение диагностировано лишь у 14,5 % обследованных ($p < 0,05$); (таблица 3.5.3).

Таблица 3.5.3 – Распределение больных по числу пораженных коронарных сосудов

Состояние сосудов	Группа 1 n = 108		Группа 2 n = 117		
	Абс.	%	Абс.	%	P
Неизмененные коронарные сосуды	2	1,9*	12	10,3	0,009
1 – сосудистое поражение	13	12,0*	66	56,4	0,0001
2 – сосудистое поражение	16	14,8	22	19,1	0,426
3 – сосудистое поражение	56	51,9*	11	9,4	0,0001
Поражение более 3-х сосудов	21	19,3*	6	5,1	0,001
Примечания: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по критерию χ^2 ; n – общее количество больных в конкретной группе					

При распределении больных по количеству пораженных сосудов в зависимости от типа ГЛЖ выявлено, что у больных с концентрической ГЛЖ по сравнению с пациентами с эксцентрическим типом ремоделирования ЛЖ достоверно чаще ($p = 0,032$) имелось поражение 3-х коронарных сосудов. В то же время, однососудистое поражение выявлено у 7 (10,8 %) больных с концентрической ГЛЖ и у 7 (16,3 %) с эксцентрической ГЛЖ, без достоверных различий ($p > 0,05$). Также не обнаружено статистически достоверных различий при сравнении поражения более 3-х сосудов и неизмененного коронарного русла (таблица 3.5.4).

Таблица 3.5.4 – Распределение больных по числу пораженных коронарных сосудов в зависимости от типа ГЛЖ

Состояние сосудов	Концентрическая ГЛЖ n = 65	Эксцентрическая ГЛЖ n = 43	P
Неизмененные коронарные сосуды	1 (1,5 %)	1 (2,3 %)	0,767
1 – сосудистое поражение	7 (10,8 %)	7 (16,3 %)	0,406
2 – сосудистое поражение	7 (10,8 %)	9 (20,9 %)	0,149
3 – сосудистое поражение	41 (58,3 %)*	18 (51,1 %)	0,032
Поражение более 3-х сосудов	9 (20,0 %)	8 (18,6 %)	0,508
Примечания: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по критерию χ^2 ; n – общее количество больных в конкретной группе			

Оценка локализации поражения коронарного русла показала, что у больных 1-й группы значимо ($p < 0,001$) чаще, чем у больных с нормальным ИММЛЖ, встречалось гемодинамически значимое стенозирование ствола левой коронарной артерии (соответственно 16,9 и 5,7 % случаев), ($OR = 4,7$; CI 95 % 2,7–9,6) и проксимального отдела передней нисходящей артерии (соответственно 57,5 и 27,6 % случаев), ($OR = 4,12$; CI 95 % 2,3–7,3). Поражение правой коронарной артерии обнаружено у 60,3 % больных 1-й группы и у 39,0 % больных 2-й группы ($p < 0,05$), ($OR = 2,7$; CI 95 % 1,6–4,6). Поражение хирургического уровня диагональной артерии, огибающей артерии и ветви тупого края у больных с ГЛЖ отмечено соответственно в 28,3 %; 38,7 % и 36,8 % случаях, в то время как у больных 2-й группы эти сосуды были поражены значительно реже: в 11,4 % ($p = 0,001$), 12,4 % ($p = 0,001$) и 14,2 % ($p = 0,013$) случаев соответственно (таблица 3.5.3). В группе больных ИБС с ГЛЖ шанс развития поражение ДА в 8,6 раз выше ($OR = 8,6$; CI 3,2–23,1), чем в группе без ГЛЖ. Отношение шансов иметь поражение ОА в 1-й группе в 5,9 раз выше ($OR = 5,9$; CI 2,8–12,3), чем во 2-й группе. Шанс развития поражение ВТК в 3,8 раз выше ($OR = 3,8$ при

доверительном интервале 95 % от 1,9 до 7,5) у больных в 1-й группе, чем во 2-й (таблица 3.5.5).

Таблица 3.5.5 – Локализация поражения коронарных артерий

Пораженные сосуды	Группа 1 n = 106	Группа 2 n = 105	P
Ствол левой коронарной артерии	18 (16,9 %)*	6 (5,7 %)	0,009
Проксимальный отдел передней нисходящей артерии	61 (57,5 %)*	29 (27,6 %)	0,001
Правая коронарная артерия	64 (60,3 %)*	41 (39,0 %)	0,011
Огибающая артерия	41 (38,7 %)*	13 (12,4 %)	0,001
Диагональная артерия	30 (28,3 %)*	12 (11,4 %)	0,001
Ветвь тупого края	39 (36,8 %)*	15 (14,2 %)	0,013
Примечания: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по критерию χ^2 ; n – общее количество больных в конкретной группе			

Оценка локализации поражения коронарного русла, в зависимости от принадлежности к концентрической или эксцентрической ГЛЖ, показала что у больных встречается гемодинамически значимое стенозирование ствола левой коронарной артерии, проксимального отдела передней нисходящей артерии, правой коронарной артерии, огибающей артерии, диагональной артерии и ветви тупого края с одинаковой частотой ($p > 0,05$) (таблица 3.5.6).

Таблица 3.5.6 – Локализация поражения коронарных артерий в зависимости от типов ГЛЖ

Пораженные сосуды	Концентрическая ГЛЖ n = 65	Эксцентрическая ГЛЖ n = 43	P
Ствол левой коронарной артерии	8 (12,3 %)	7 (16,2 %)	0,560
Проксимальный отдел передней нисходящей артерии	38 (58,5 %)	23 (53,5 %)	0,611

Продолжение таблицы 3.5.6

Пораженные сосуды	Концентрическая ГЛЖ n = 65	Эксцентрическая ГЛЖ n = 43	P
Правая коронарная артерия	39 (60 %)	25 (58,1 %)	0,848
Огибающая артерия	25 (38,5 %)	16 (37,2 %)	0,896
Диагональная артерия	19 (29,2 %)	11 (25,6 %)	0,679
Ветвь тупого края	26 (40,0 %)	13 (30,2 %)	0,303
Примечания: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по критерию χ^2 ; n – общее количество больных в конкретной группе			

Анализ типов кровообращения показал, у больных ИБС с нормальным ИММЛЖ чаще, чем у больных с ГЛЖ, выявлялся правый (56,4 и 31 % соответственно) и сбалансированный тип кровообращения. У больных с повышенным ИММЛЖ достоверно ($p < 0,05$) чаще был выявлен левый тип кровообращения 44 % против 14 % у больных без ГЛЖ (таблица 3.5.7).

Таблица 3.5.7 – Распределение обследованных больных по типам кровообращения

Тип кровообращения	Группа 1 n = 108	Группа 2 n = 117	P
Правый	34 (31 %)*	66 (56,4 %)	0,0002
Левый	47 (44 %)*	14 (14 %)	0,001
Сбалансированный	27 (25 %)	37 (37 %)	0,272
Примечания: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по критерию χ^2 ; n – общее количество больных в конкретной группе			

Корреляционный анализ выявил наличие ряда достоверных связей показателей, характеризующих поражение коронарных сосудов, уровня альдостерона и NT-proBNP у больных с ИБС в сочетании с АГ с ГЛЖ (таблица 3.5.8). Так, показатель «количество пораженных сосудов» был положительно связан с концентрациями альдостерона ($r = 0,34$; $p = 0,021$) и натрийуретического пептида ($r = 0,25$; $p = 0,005$). Степень стеноза коронарных сосудов прямо

коррелировала с концентрацией альдостерона, хотя выраженность связи была меньше, чем с количеством пораженных сосудов ($r = 0,25$; $p = 0,033$).

Были выявлены взаимосвязи показателя поражения коронарных сосудов и с данными ультразвукового исследования. Так, параметр ФВ был отрицательно связан с обоими показателям, хотя сила связи была слабой: ($r = -0,19$; $p = 0,003$) для количества пораженных сосудов и ($r = -0,23$; $p = 0,046$) для степени стеноза. Отмечено также наличие прямой корреляции умеренной силы размера ЗСЛЖ с количеством пораженных сосудов: ($r = 0,31$; $p = 0,014$) для количества пораженных сосудов и ($r = 0,32$; $p = 0,09$) для степени стеноза. Наиболее выраженными корреляции были с показателем ИММЛЖ с поражения коронарных сосудов: значения коэффициента корреляции Спирмена составили соответственно ($r = 0,40$; $p = 0,042$) для количества пораженных сосудов и ($r = 0,35$; $p = 0,001$) для степени стеноза сосудов.

Таблица 3.5.8 – Результаты корреляционного анализа показателей поражения коронарных сосудов и данных клинико-инструментального и лабораторного обследования больных с ГЛЖ

Показатели	Количество пораженных сосудов		Степень стеноза	
	r	P	R	P
Альдостерон	0,34	0,021	0,25	0,033
NT-proBNP	0,25	0,005	0,28	0,002
ИММЛЖ	0,40	0,042	0,35	0,001
ФВ	-0,19	0,003	-0,23	0,046
Толщина ЗСЛЖ	0,31	0,014	0,32	0,009
Генотип <i>CYP11B2 T/C</i>	0,33	0,012	0,29	0,016
Генотип <i>CYP11B2 T/T</i>	-0,21	0,019	-0,25	0,012
Примечание. r – коэффициент корреляции Спирмена				

Оценка взаимосвязей полиморфизма гена альдостеронсинтазы у больных 1-й группы показала наличие связей с показателями характеризующих поражение

коронарного русла. Так, показатель «количество пораженных сосудов» был положительно связан с генотипом *CYP11B2 T/C* гена альдостеронсинтазы ($r = 0,33$; $p = 0,012$), в тоже время отмечается отрицательная корреляция с генотипом *CYP11B2 T/T* ($r = -0,21$; $p = 0,019$). Наличие генотипа *CYP11B2 T/T* было отрицательно ассоциировано с показателем степень стеноза коронарных артерий ($r = -0,25$; $p = 0,012$).

При корреляционном анализе в группе больных с нормальным ИММЛЖ было выявлено меньшее количество статически значимых корреляционных связей по большинству параметров. Количество пораженных сосудов было отрицательно связано с носительством генотипа *CYP11B2 T/T* гена альдостеронсинтазы, при этом коэффициент корреляции ($r = -0,38$; $p = 0,011$). Также выявлено наличие отрицательной корреляционной связи умеренной силы данного генотипа и со степенью стеноза коронарных артерий ($r = -0,29$; $p = 0,20$).

При многофакторном анализе с использованием бинарной логистической регрессии, где в качестве зависимой переменной взят показатель наличия, либо отсутствия ГЛЖ, а в качестве независимых переменных использованы показатели уровня альдостерона, возраст, ИМТ, генотипы *CYP11B2 T/C* и *CYP11B2 T/T* получены следующие результаты: носительство генотипа *CYP11B2 T/T* полиморфного гена альдостеронсинтазы может быть связан с ГЛЖ ($b = -1,54$; $p = 0,08$; OR = 1,215 CI (0,038;1,209)), хотя это значимо в небольшой степени, но можно говорить о тенденции этой связи. Генотип *CYP11B2 T/C* независимо связан с наличием ГЛЖ ($b = 0,164$; $p = 0,047$; OR = 1,113 CI (1,014;1,3921)). Возраст независимо связан с признаком ГЛЖ ($b = 0,136$; $p = 0,017$; OR = 1,146 CI (1,024;1,282)); показатель независимости влияния ИМТ ($b = 0,187$; $p = 0,05$; OR = 1,206 CI (1,0;1,459)).

Таким образом, у больных ИБС с ГЛЖ по сравнению с больными без ГЛЖ чаще выявляются многососудистые поражения коронарных артерий со степенью стеноза 71–99 % и преимущественно с левым типом кровообращения. В обеих группах в патологический процесс чаще вовлекается проксимальный отдел ПНА и ПКА. Анализ результатов коронароангиографии показал, что у больных ИБС в

сочетании с АГ с нормальным ИММЛЖ чаще выявляются однососудистые поражения с стенозом со степенью 51–70 % и преимущественно с правым и сбалансированным типом кровообращения.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хронические неинфекционные заболевания являются основной причиной смертности, инвалидизации населения и больших трудовых потерь, в первую очередь это относится к болезням сердечно-сосудистой системы. Уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России превышает аналогичные показатели большинства развитых стран и достигает 48 % всех смертей у мужчин и 66 % у женщин [54]. Известно, что гипертрофия левого желудочка представляет собой независимый фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [220]. Гипертрофия левого желудочка является мощным самостоятельным фактором риска, который во многом определяет прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, увеличивает вероятность развития кардиоваскулярных осложнений и смерти [18]. Напротив, регресс ГЛЖ сопровождается уменьшением риска сердечно-сосудистых событий и внезапной сердечной смерти в гипертензивных популяциях [224]. Доказано, что ГЛЖ ассоциируется с нарушением коронарной гемодинамики, ускорением прогрессирования атеросклероза, уменьшением коронарного резерва, возникновением стенокардии, систолической и диастолической дисфункции сердца и жизнеугрожающих аритмий. На общепопуляционном уровне Фремингемское исследование продемонстрировало четырехкратное увеличение риска инфаркта миокарда при наличии ГЛЖ [93].

В настоящее время обнаружено, что в этиологии ряда сердечно-сосудистых заболеваний существенная роль принадлежит генетическому компоненту. При этом определенные генетические детерминанты являются характерными для пациентов с поражением органов-мишеней. В частности, установлено, что в возникновении ГЛЖ при АГ и ИБС велика роль генов-модификаторов, генов симпатoadреналовой системы и компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – в том числе генов, отвечающих за продукцию альдостерона и гена натрийуретического пептида [49; 55; 61]. Полиморфные модификации целого ряда генов признаны одним из главных механизмов нарушений генной

экспрессии и, как следствие, изменений фенотипа больных с ИБС и АГ. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о возможности прогнозирования развития патологии сердечно-сосудистой системы и степени рефрактерности клинических проявлений к проводимой терапии в зависимости от генетического полиморфизма.

Известно, что ключевую роль в развитии и прогрессировании ГЛЖ играет гиперактивация РААС. Альдостерон и АТ II вызывают гиперпродукцию коллагена в миокарде, а катехоламины и АТ II способствуют развитию вазоконстрикции. Также установлена ассоциация повышения продукции ангиотензина II с атерогенезом и развитием ГЛЖ. Показано, что процессы, способствующие увеличению концентрации интрацеллюлярного кальция и митогенактивированного протеина, опосредованы активацией рецепторов ангиотензина и других субстанций, способствующих развитию гипертрофии миоцитов и стимуляции воспалительных процессов, усиливающих формирование коронарного атеросклероза. Эти сдвиги участвуют в патогенезе ИБС и АГ, что в свою очередь, обуславливает высокую частоту сочетания данных заболеваний. Результаты исследований последних десятилетий позволили V. Dzau, E. Braunwald предложить схему «сердечно-сосудистого континуума», представляющего цепь связанных между собой событий, начинающихся влиянием факторов риска (включающих и АГ) и заканчивающихся развитием терминальной хронической сердечной недостаточности [126].

В рамках нашей работы было обследовано 225 больных ИБС в сочетании с АГ, которые были распределены в группы в зависимости от наличия признаков ГЛЖ. Сопоставление клинических характеристик пациентов показало ряд значимых межгрупповых различий.

Нами было обнаружено, что у больных с ГЛЖ регистрируются достоверно более высокие цифры САД и ДАД, что согласуется с данными W. White, которые доказали, что эти показатели имеют высокую прогностическую ценность в отношении развития гипертрофии миокарда левого желудочка [227]. Длительность течения АГ была значимо выше у больных с ГЛЖ. Также у лиц с

ГЛЖ достоверно чаще была зарегистрирована стенокардия напряжения III функционального класса и значимо чаще выявлялся в анамнезе мозговой инсульт.

В последние годы появилось значительное число сообщений о феномене взаимного отягощения, который нередко встречается в клинике внутренних болезней и в первую очередь обусловлен наличием фонового заболевания и сопутствующей патологии [152]. В кардиологической практике коморбидность увеличивает возможность развития осложнений основного заболевания и сопряжена с более высокими показателями госпитальной летальности. Результаты нашего исследования показали относительно высокую частоту встречаемости сопутствующих заболеваний (в частности, болезней органов дыхания и ЖКТ) у обследуемых больных. При сравнении частоты встречаемости сопутствующих заболеваний не выявлено существенных отличий в сравниваемых группах. Не было обнаружено достоверных межгрупповых различий по таким факторам риска, как табакокурение и употребление алкоголя, но у пациентов с ГЛЖ чаще выявлялась отягощенная наследственность по кардиоваскулярным заболеваниям.

Анализ предшествующего медикаментозного лечения на амбулаторном этапе показал, что до госпитализации все больные не менее восьми месяцев принимали рекомендованные препараты (нитраты пролонгированного действия, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -блокаторы, дезагреганты, БМКК, антагонисты рецепторов ангиотензина II, диуретики). Оказалось, что пациенты с ГЛЖ достоверно чаще принимали пролонгированные нитраты, частота приема других антиангинальных и антигипертензивных препаратов существенно не различалась.

В нашей работе получены данные свидетельствующие об увеличении желудочковой эктопической активности сердца у больных ИБС и артериальной гипертензией с признаками ГЛЖ. По данным холтеровского мониторирования сердца у больных с ГЛЖ чаще была зарегистрирована желудочковая экстрасистолия и пароксизмы желудочковой экстрасистолии. Увеличение массы миокарда ЛЖ при артериальной гипертензии сопровождается усилением его аритмогенных свойств. Гипертрофированные кардиомиоциты и разрастание

соединительной ткани – это факторы электрической гетерогенности миокарда. [150; 215]. Известно, что механизмами развития нарушений ритма сердца и снижения его вариабельности при ГЛЖ связано с непосредственным изменением электрофизиологических свойств сердечной мышцы, вследствие ее гипертрофии, фиброза или также имеют значение опосредованные причины, которые определяют снижение коронарного резерва, систолическую и диастолическую дисфункцию, активацию симпатической нервной системы [107; 86].

Положительные результаты тредмил-теста достоверно чаще были зарегистрированы у больных с ГЛЖ по сравнению с больными с нормальной массой миокарда. При положительных результатах тредмил-теста средний показатель двойного произведения был несколько ниже в группе лиц с ГЛЖ, у них же был меньше и средний объем выполненной нагрузки относительно соответствующего показателя у лиц с нормальным ИММЛЖ, хотя значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Сравнение значений показателей эхокардиографии продемонстрировало ряд отличий, характерных для больных ИБС и АГ с признаками ГЛЖ. У больных данной группы были значимо выше значения КСР и КДР левого желудочка, больше толщина задней стенки ЛЖ и МЖП. Размер левого предсердия у больных с ГЛЖ достоверно превышал соответствующее значение у лиц с нормальным ИММЛЖ. В последние годы рядом авторов было показано, что величина ЛП у пациентов с гипертензией четко ассоциирована с риском коронарных и цереброваскулярных событий, худшим метаболическим профилем, большей напряженностью регуляторных нейрогуморальных систем [16; 98; 164]. Таким образом, у больных ИБС в сочетании с АГ по мере увеличения ИММЛЖ формируется тенденция к дилатации левого желудочка.

В группе больных с ГЛЖ у большинства лиц 60,1 % имело место концентрическая гипертрофия ЛЖ, у 39,8 % больных имели признаки эксцентрической гипертрофии миокарда. По данным Фремингемского исследования показано, что концентрическая гипертрофия характеризуется

худшим прогнозом по сравнению с другими типами ремоделирования. В исследовании Конради А.О. с соавторами установлено, что наличие концентрической ГЛЖ у пациента с исходно неосложненным течением АГ является самостоятельным фактором риска неблагоприятного прогноза, прежде всего в отношении развития ИБС и ее осложнений [27].

Сравнение биохимических показателей крови показало, что у пациентов с признаками ГЛЖ была значимо выше концентрация фибриногена. Известно, что увеличение концентрации фибриногена в плазме даже в пределах референсных значений коррелирует с повышением риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [219].

Существенные отличия были выявлены нами при оценке уровней концентраций альдостерона и NT-proBNP у обследуемых больных. Установлено, что у пациентов с ГЛЖ был значимо выше уровень альдостерона. Показано, что у больных с АГ концентрация альдостерона достоверно коррелирует с ММЛЖ и ИММЛЖ [142]. Рядом авторов было показано, что развитие ГЛЖ коррелирует с уровнем альдостерона в крови, у пациентов с высоким уровнем альдостерона выше степень гипертрофии [209; 35; 163]. В исследовании М. Реер и соавт. (Израиль, 2013) показали, что уровень альдостерона является независимым детерминантом ГЛЖ у больных АГ [112]. Однако в перечисленных исследованиях участвовали больные с изолированной артериальной гипертензией, без сопутствующей ИБС.

Была обнаружена значимая отрицательная корреляция индекса массы тела больных с уровнем альдостерона, положительная связь с показателями УО и КДО ЛЖ.

Концентрация N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида в группе больных с ГЛЖ также была значимо выше, чем в группе больных без ГЛЖ. Повышение NT-proBNP, может быть расценена как индикатор сердечно-сосудистого ремоделирования или как критерий развития ХСН с сохраненной фракцией выброса [50] Оценка взаимосвязей концентраций NT-proBNP выявила наличие достоверных корреляций с клиническими и

лабораторными показателями. Установлены связи уровня натрийуретического пептида с клинико-инструментальными и лабораторными показателями у обследуемого контингента больных, при этом сила связей в большинстве случаев была более выраженной, чем для альдостерона. Уровень NT-proBNP был коррелировал с ИМТ, уровнями САД, ДАД, длительностью артериальной гипертензии. Наиболее выраженными были взаимосвязи концентрации NT-proBNP параметрами ЭхоКГ: УО и КДО ЛЖ. Выявлены значимые коэффициенты корреляции Спирмена концентрации NT-proBNP с показателями, свидетельствующими о наличии признаков ГЛЖ: МЖП, ММЛЖ и ИММЛЖ.

Наши данные согласуются с результатами исследований, в которых изучалась возможность использования NT-proBNP для диагностики гипертрофии левого желудочка и была прослежена прямая коррелятивная связь между значениями NT-proBNP, размерами левого предсердия и ИММЛЖ [179]. Также полученные результаты сходны с данными исследований, в которых была показана связь между повышением уровня NT-proBNP, клинико-функциональными показателями тяжести состояния больных ИБС и тяжестью поражения у них коронарных артерий [117].

Считается, что уровень NT-proBNP может свидетельствовать не только о степени дилатации желудочков сердца и тяжести атеросклеротического поражения у больных со стабильной ИБС, но и дает возможность прогнозировать неблагоприятные исходы у этого контингента пациентов. Так, R. Schnabel et al. (2006) провели обследование 904 больных со стабильной стенокардией и показали, что базальный уровень NT-proBNP был достоверно выше у больных, которые впоследствии перенесли неблагоприятные сердечно-сосудистые события (711,5 против 238,8 пг/мл; $p = 0,0001$) [90].

В другом крупном исследовании было показано, что концентрация NT-proBNP ассоциирована с сердечно-сосудистой смертностью [181]. Уровень NT-proBNP обладал большей предсказательной ценностью в отношении смерти от любой причины в сравнении с традиционными факторами, такими как возраст, пол, наследственность, ИМ, стенокардия, АГ, СД, СН в анамнезе, клиренс

креатинина, ИМТ, курение, уровень липидов, ФВ ЛЖ, наличие стеноза коронарных артерий [177].

В последние годы в рамках активно развивающегося направления «генетической кардиологии» получен ряд данных о полиморфных локусах кандидатных генов, наличие которых сочетается с клиническими проявлениями сердечно-сосудистой патологии [48; 142]. Однако, имеющиеся результаты противоречивы, невыясненным остается целый ряд клинико-генетических связей. Тем не менее к настоящему времени накоплены данные о том, что экспрессия совокупности генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы реализуется в фенотипе высоким уровнем АД, гипертрофией левого желудочка, электрокардиографическими изменениями, утолщением комплекса интима–медиа сонных артерий [101; 173; 97].

Установлено, что на скорость и степень развития гипертрофии миокарда левого желудочка влияют наследственные факторы. Ген, ответственный за синтез альдостерона, принадлежит группе генов, экспрессия которых определяет полигенный характер наследования гипертрофии левого желудочка [10]. Митохондриальная Р450 оксидаза-альдостеронсинтаза (*CYP11B2*) является ключевым ферментом синтеза альдостерона. Мутации этого гена сопровождаются или повышением концентрации альдостерона или недостаточным его синтезом [81].

Полученные нами данные при определении полиморфного маркера гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) в определенной степени согласуются с литературными данными. Так, сравнительная оценка распределения обследованных по частоте генотипов полиморфного маркера *C-344T* гена альдостеронсинтазы показала, что распределение частот встречаемости генотипов в группах больных ИБС в сочетании с АГ соответствовало таковому у европеоидов [31; 11]. В нашем исследовании анализ распределения частот генотипов по полиморфизму *C-344T* гена *CYP11B2* показал, что большая часть обследованных больных (47,6 %) имела генотип *CYP11B2 T/C*, 17,4 % – генотип *CYP11B2 C/C*, 34,9% больных – *CYP11B2 T/T* генотип. Аллель *T* встречалась в

58,7 %, аллель *C* в 41,3 % случаях.

Сравнительная оценка распределения больных ИБС и АГ по этим генотипам показала, что в группе больных с ГЛЖ у абсолютного большинства обследованных выявлен генотип *CYP11B2 T/C*, в то время как у больных без ГЛЖ данный генотип выявлялся почти в 2 раза реже. В то же время у больных без признаков ГЛЖ в 3,5 раза чаще встречался вариант *CYP11B2 T/T*, чем у пациентов с признаками ГЛЖ. Частота обнаружения генотипа *CYP11B2 C/C* существенно не различалась в группах обследованных. В группе больных с ГЛЖ чаще встречалась аллель *C* по сравнению с группой больных с нормальным ИММЛЖ, тогда как аллель *T* значимо чаще была обнаружена в группе больных с нормальным индексом массы миокарда по сравнению с группой больных с ГЛЖ.

Оценка зависимости уровней систолического и диастолического артериального давления от нуклеотидного полиморфизма показала, что лица с генотипом *CYP11B2 T/C* имеют достоверно более высокий уровень САД и ДАД по сравнению с лицами с генотипом *C/C* и *T/T*, к тому же данные взаимосвязи не зависели от ИММЛЖ. Анализ ассоциаций полиморфизма *C-344T* гена альдостеронсинтазы с учетом основных эхокардиографических параметров показал, что у пациентов с генотипом *CYP11B2 T/C* диаметр аорты был значимо меньше, чем у лиц с другими генотипами. Также у больных с данным генотипом отмечалось снижение относительно лиц с иными генотипами значений ФВ и ФУ и наблюдалось достоверное увеличение значений показателей ММЛЖ и ИММЛЖ. Было установлено также, что у больных с генотипом *CYP11B2 T/C* значимо выше, чем у больных с генотипом *CYP11B2 C/C* были показатели ММЛЖ и ИММЛЖ.

Изучение зависимости концентраций альдостерона от генотипа обнаружило существенное увеличение его уровня при генотипе *CYP11B2 T/C* по сравнению с пациентами с генотипами *CYP11B2 C/C* и *CYP11B2 T/T*. На наш взгляд, полученные данные подтверждают гипотезу о том, что носительство *C* аллели связано с более высокой активностью альдостеронсинтазы, что может приводить

к повышенной секреции альдостерона. Выявленные ассоциации увеличения концентрации альдостерона с носительством аллеля *CYP11B2* *C* гена альдостеронсинтазы согласуются с данными Н. В. Чихладзе и соавт. (2008), полученными при обследовании больных артериальной гипертензией [2]. Показано, что у больных с преобладанием *C* аллеля наблюдалась тенденция к более тяжелому течению артериальной гипертензии по сравнению с носителями *T* аллеля [22].

Клинико-генетические исследования, доступные в настоящее время в кардиологической практике, могут сыграть важную роль в раннем выявлении особенностей той или иной сердечно-сосудистой патологии (и в частности АГ и ГЛЖ) до ее клинической манифестации, что подчеркивает значимость генетической диагностики для эффективной профилактики риска возникновения, прогрессирования и серьезных осложнений заболевания [14]. Существенные разногласия относительно результатов исследований, проведенных на различных популяционных выборках и посвященных изучению ассоциаций генных полиморфизмов с развитием ССЗ, являются почвой для дальнейшего изучения данной проблемы.

М. А. East, J. G. Jollis et al. (2003) провели сравнительное исследование 2461 больных ИБС, у которых диагноз был подтвержден ангиографически. Авторы обнаружили, что у больных с ГЛЖ риск смерти был на 56 % выше в течение трех лет, чем у больных без ГЛЖ [217].

Проведенная в исследовании оценка особенностей поражения коронарного русла показала, что у больных с ГЛЖ достоверно чаще, чем у лиц с нормальным ИММЛЖ, встречалось гемодинамически значимое стенозирование ствола левой коронарной артерии, проксимального отдела передней нисходящей, правой коронарной артерии, диагональной артерии, огибающей артерии и ветви тупого края. У больных обеих групп были установлены выраженные изменения коронарного русла, при этом гемодинамически значимые стенозы КА были зарегистрированы чаще 91,4 % случаев у больных с признаками ГЛЖ, во 2-й группе – только у 38,0 % пациентов. У больных с ГЛЖ чаще выявляются стенозы

степенью 71–99 %, в то время как у лиц с нормальным ИММЛЖ преобладающая степень стенозов составила 51–70 %. У большинства пациентов с ГЛЖ 71,3 % были выявлены признаки многососудистого поражения, тогда как во 2-й группе число таких больных составило лишь 14,5 %. Анализ результатов крупномасштабного международного исследования LIFE показал, что те пациенты с АГ, у которых не удалось достичь регресса ГЛЖ, достоверно чаще нуждались в коронарной реваскуляризации [213]. Наши данные согласуются с результатами исследования, проведенного в университете Bari в Италии, где было обследовано 262 больных ИБС, при этом авторы показали, что больные с повышенным ИММЛЖ имеют высокий риск стенозирующего поражения (более 70 % просвета) магистральных коронарных сосудов, чем больные с нормальным ИММЛЖ [105].

При распределении больных по количеству пораженных сосудов в зависимости от типа ГЛЖ, нами было показано, что при концентрической ГЛЖ достоверно чаще ($p = 0,032$) имело место 3-х сосудистое поражение коронарного русла. В динамическом исследовании А.О. Конради и соавт. (2005) показали, что концентрическая ГЛЖ сопровождается более высоким риском смерти, чем эксцентрическая [27]. Однако, в ретроспективном исследовании А. В. Барсукова и соавт. (2013) на кардиоваскулярную смертность не оказывала принадлежность к концентрической или эксцентрической гипертрофии миокарда левого желудочка у больных страдающих эссенциальной АГ [7].

Результаты проведенного корреляционного анализа свидетельствовали о том, что генотип *CYP11B2 T/C* ассоциирован с повышением уровня альдостерона и признаками ГЛЖ, в то время как при генотипе *CYP11B2 T/T*, напротив, эти сдвиги отмечаются значительно реже. Таким образом, наличие ГЛЖ у больных ИБС в сочетании с АГ ассоциировано с неблагоприятными клинико-функциональными параметрами миокарда, более высокими значениями концентраций NT-proBNP, альдостерона и достоверно более тяжелой картиной ангиографического поражения, а также *T/C* генотипом *C-344T* локуса гена альдостеронсинтазы. Вышеперечисленное позволяет отнести лиц с генотипом

CYP11B2 T/C в группу больных, требующих более «агрессивного» ведения и более пристального последующего наблюдения.

Таким образом, в проведенном исследовании была подтверждена связь наличия ГЛЖ у больных ИБС в сочетании с АГ с длительностью анамнеза ГБ, тяжестью стабильной стенокардии, повышением клинического АД, эктопической желудочковой активностью и дилатацией ЛЖ. Определена роль альдостерона и NT-proBNP в ремоделировании миокарда ЛЖ. В работе представлены данные о роли нуклеотидного полиморфизма *C-344T* гена альдостеронсинтазы на формирование ГЛЖ. Знания генетических факторов, предрасполагающих к развитию заболевания и его осложнений, имеет важное прогностическое значение и могут использоваться в клинической практике до появления каких-либо клинических или биохимических симптомов у больных с ИБС и АГ. Использование новых маркеров, помимо традиционных клинических, электрокардиографических и биохимических, для идентификации больных с высоким кардиоваскулярным риском, вероятно, поможет выделить группу лиц, подлежащих пристальному наблюдению. В связи с тем, что снижение уровня выраженности ГЛЖ связано с улучшением прогноза, целесообразным представляется внедрение в практику популяционного генетического анализа для оценки участия генетических нарушений и разработки мер первичной и вторичной профилактики больных ИБС в сочетании с АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обследовании 225 больных ИБС в сочетании с АГ, которые были разделены на две группы: 1 группа – с наличием ГЛЖ, 2 группа – с нормальным ИММЛЖ. При этом масса миокарда ЛЖ у больных 1-й группы была в 1,4 раза больше, чем у больных без признаков ГЛЖ, а ИММЛЖ составил $(165 \pm 3,5)$ г/м² в 1-й группе и $(113,8 \pm 0,8)$ г/м² во 2-й ($p < 0,05$). Сопоставление клинических характеристик пациентов обнаружило ряд значимых межгрупповых различий. Так, у больных с ГЛЖ были значимо выше уровни офисного САД и ДАД и длительность течения АГ, достоверно чаще, чем у больных без признаков ГЛЖ была зарегистрирована стенокардия напряжения III функционального класса. Мозговой инсульт в анамнезе также значимо чаще выявлялся в группе больных с признаками ГЛЖ по сравнению с больными нормальным ИММЛЖ.

Анализ холтеровского мониторирования ЭКГ показал, что у больных с ГЛЖ достоверно чаще были зарегистрированы желудочковые экстрасистолы, спаренные ЖЭС и пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии по сравнению с лицами с нормальным ИММЛЖ.

Сравнение предшествующего медикаментозного лечения на амбулаторном этапе показало, что до госпитализации все больные не менее восьми месяцев принимали рекомендованные препараты. При этом пациенты в группе с ГЛЖ достоверно чаще принимали только нитраты пролонгированного действия, частота приема иАПФ, антагонистов кальция, β -адреноблокаторов и статинов в группах обследованных значимо не различалась.

Положительные результаты тредмил-теста достоверно чаще были зарегистрированы у больных с ГЛЖ по сравнению с пациентами с нормальной массой миокарда.

Сравнение значений показателей эхокардиографии выявило, что у больных ИБС и АГ с признаками ГЛЖ были увеличены размеры ЛЖ: значимо выше, чем у пациентов без ГЛЖ значения КСР и КДР левого желудочка, закономерно больше толщина задней стенки ЛЖ и МЖП. Размер левого предсердия у больных с ГЛЖ

также достоверно превышал соответствующее значение у лиц без ГЛЖ. Выявленные изменения внутрисердечной гемодинамики свидетельствовали об усиленной насосной функции сердца, при этом показатель ударного объема был достоверно выше в группе больных с ГЛЖ. Сравнение значений ФВ не показало достоверных различий, уровни этого показателя находились в нормальных пределах у пациентов обеих групп.

Сравнительная оценка биохимических показателей крови не выявила значимых межгрупповых отличий параметров липидного обмена (концентраций ОХС, ХС ЛПВП, ТГ), показателей гликемии и уровня СРБ. Не было выявлено межгрупповых отличий показателей, характеризующих функциональное состояние почек. В то же время установлено, что концентрации фибриногена была достоверно выше у больных в группы с ГЛЖ.

Изучение концентрации альдостерона и NT-proBNP обнаружило наличие существенных межгрупповых различий. Так, уровень альдостерона у больных с ГЛЖ составил $(127,7 \pm 8,8)$ пг/мл и был на 39,4 % выше, чем у больных с нормальным ИММЛЖ $(91,6 \pm 8,5)$ пг/мл; ($p < 0,05$). При этом средние значения показателя оставались в пределах референтных значений 25–315 пг/мл в обеих группах.

Концентрация N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида в группе больных с ГЛЖ составила $(123,8 \pm 9,20)$ пг/мл и была достоверно выше, чем в группе больных без ГЛЖ. Несмотря на то, что средние значения NT-proBNP в группах укладывались в рекомендуемый референсный интервал, у 16,1 % больных с ГЛЖ было обнаружено повышение NT-proBNP выше нормы (более 200 пг/мл), а среди больных без ГЛЖ аналогичное увеличение показателя наблюдалось лишь у 6,3 % обследованных. При анализе концентраций альдостерона и NT-proBNP в зависимости от типа гипертрофии ЛЖ выявлены достоверные различия. Так, у больных с концентрическим типом ГЛЖ уровень NT-proBNP составил $(180,3 \pm 8,9)$ пг/мл, что достоверно выше ($p = 0,036$), чем у больных с эксцентрическим типом ГЛЖ – $(67,3 \pm 9,4)$ пг/мл. Средний уровень альдостерона

различался у обследуемых больных, у лиц с концентрическим типом ГЛЖ его концентрация составила $(145,5 \pm 9,1)$ пг/мл, тогда как у больных с эксцентрическим типом ГЛЖ $(109,9 \pm 8,6)$ пг/мл ($p = 0,042$).

На следующем этапе исследования было изучено наличие сочетаний клинических, инструментальных и лабораторных признаков сердечно-сосудистой патологии и особенностей генетического полиморфизма у обследуемых пациентов. В группе больных с ГЛЖ у абсолютного большинства обследованных выявлен генотип *CYP11B2 T/C* – в 62,5 % случаев, в то время как у больных без ГЛЖ данный генотип выявлялся значимо ($p < 0,05$) реже – в 32,3 % случаях. У больных без признаков ГЛЖ в 3,5 раза чаще встречался вариант *CYP11B2 T/T* (в 54,8 %), в группе больных с ГЛЖ он был выявлен только у 15,6 % лиц. Частота обнаружения генотипа *CYP11B2 C/C* существенно не различалась в группах обследованных. В группе больных с ГЛЖ чаще встречалась аллель *C* 53,2 % по сравнению с группой больных с нормальным ИММЛЖ 29,0 %, тогда как аллель *T* достоверно чаще встречалась в группе больных с нормальным индексом массы миокарда по сравнению с группой больных с ГЛЖ (71,0 % и 46,8 % соответственно).

Изучение зависимости концентраций альдостерона от генотипа обнаружило существенное увеличение его уровня при генотипе *CYP11B2 T/C* – до $(140,5 \pm 3,9)$ нг/мл, что было значимо – в 1,5 раза выше ($p < 0,05$), чем у больных с генотипами *CYP11B2 C/C* и *CYP11B2 T/T*, тогда как отличий концентрации альдостерона у больных с генотипами *CYP11B2 C/C* и *CYP11B2 T/T* выявлено не было. Полученные данные подтверждают гипотезу, что носительство *T* аллели связано с более высокой активностью альдостеронсинтазы, что может приводить к повышенной секреции альдостерона.

Сравнение концентрации NT-proBNP у лиц с разными генотипами обнаружило, что у больных с генотипом *CYP11B2 T/C* среднее значение данного показателя составило $(131 \pm 7,4)$ пг/мл, а у лиц с генотипами *CYP11B2 C/C* $(57,8 \pm 5,1)$ пг/мл и *CYP11B2 T/T* $(59,3 \pm 4,9)$ пг/мл – в 2,5 раза ниже ($p < 0,05$).

У больных обеих групп имелись серьезные изменения коронарных сосудов,

при этом гемодинамически значимые стенозы КА были зарегистрированы достоверно чаще у больных с признаками ГЛЖ, в то время как у лиц с нормальным ИММЛЖ преобладающая «пограничные» стенозы 51–70 %. У большинства больных с ГЛЖ были выявлены признаки многососудистого поражения.

Оценка особенностей поражения коронарного русла показала, что у больных с ГЛЖ достоверно чаще встречалось гемодинамически значимое стенозирование ствола левой коронарной артерии, проксимального отдела передней нисходящей, правой коронарной артерии, диагональной артерии, огибающей артерии и ветви тупого края.

У больных с концентрической гипертрофией ЛЖ по сравнению с эксцентрическим типом ГЛЖ достоверно чаще выявлено 3-х сосудистое поражение коронарного русла, а также чаще регистрируется желудочковая эктопическая активность сердца.

Был выявлен ряд достоверных корреляционных связей показателей, характеризующих поражение коронарных сосудов и клинико-лабораторных данных больных ИБС в сочетании с АГ с признаками ГЛЖ. Число пораженных сосудов положительно коррелировало с концентрациями альдостерона и NT-proBNP, а степень стеноза коронарных сосудов была прямо связана с концентрацией альдостерона.

Были выявлены и значимые корреляции клинических параметров больных ИБС в сочетании с АГ с вариантами полиморфизма генов. Установлено, что тип *CYP11B2 T/C* имел обратную корреляцию с ИМТ и был положительно связан с ИММЛЖ, концентрацией альдостерона и значением ФВ. Для генотипа *CYP11B2 T/T* была установлена выраженная отрицательная взаимосвязь с ИММЛЖ. Также данный генотип был отрицательно ассоциирован с такими показателями эхокардиографического исследования, как ЗСЛЖ и МЖП.

Таким образом, результаты проведенного корреляционного анализа обнаружили наличие ассоциации генотипа *CYP11B2 T/C* с повышением уровня альдостерона и наличием ГЛЖ. В то время как при генотипе *CYP11B2 T/T*,

данные ассоциации отмечаются значительно реже, что позволяет рассматривать носительство генотипа *CYP11B2 T/T* в качестве протективного фактора. Тем не менее, учитывая относительно небольшую выборку в представленном исследовании, изучение влияния полиморфного локуса *C-344T* гена альдостеронсинтазы на гипертрофию ЛЖ у больных ИБС в сочетании с АГ требует дальнейшего дополнительного набора материала для формулировки окончательных выводов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие ГЛЖ у больных ИБС в сочетании с АГ ассоциировано с неблагоприятными клинико-функциональными параметрами миокарда, достоверно более высокими значениями концентраций NT-proBNP, альдостерона, более тяжелой картиной поражения коронарных артерии, а также *T/C* генотипом *C-344T* локуса гена альдостеронсинтазы. Своевременная диагностика ГЛЖ и проведение генотипирования по полиморфному гену альдостеронсинтазы должно способствовать повышению качества профилактических мероприятий и оптимизации терапевтических подходов у больных ИБС в сочетании с АГ.

ВЫВОДЫ

1. Больные ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией с наличием гипертрофии левого желудочка имеют достоверно большую длительность артериальной гипертензии и более высокий класс ($p < 0,05$) стенокардии напряжения; более высокие уровни ($p < 0,05$) офисного артериального давления; достоверно более частое наличие в анамнезе мозгового инсульта и повторного инфаркта миокарда; большую частоту ($p < 0,05$) желудочковой эктопической активности сердца, а также большие размеры левого желудочка по сравнению с больными с нормальным индексом массы миокарда левого желудочка.

2. У больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией с наличием гипертрофии левого желудочка по сравнению с больными без гипертрофии левого желудочка в 2,4 раза чаще выявляются гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий ($p < 0,05$), в 4,5 раз чаще многососудистые ($p < 0,05$) и в 5 раз реже однососудистые поражения коронарного русла ($p < 0,05$); индекс массы миокарда левого желудочка коррелирует с количеством пораженных сосудов ($r = 0,40$; $p = 0,042$) и степенью их стеноза ($r = 0,35$; $p = 0,001$).

3. Для больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией с концентрической гипертрофией левого желудочка по сравнению с пациентами с эксцентрической гипертрофией характерно достоверно более частое трехсосудистое поражение коронарного русла и более частая желудочковая экстрасистолия ($p < 0,05$).

4. Для больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка по сравнению с больными с нормальным индексом массы миокарда левого желудочка характерны более высокий (в 1,4 раза) уровень альдостерона ($p < 0,05$) и более высокий (в 2,1 раза) уровень NT-proBNP в плазме ($p < 0,05$).

5. Концентрация NT-proBNP у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией независимо от индекса массы миокарда левого желудочка положительно связана с индексом массы тела ($r = 0,22$); показателями систолического ($r = 0,35$) и диастолического артериального давления ($r = 0,28$); длительностью артериальной гипертензии ($r = 0,26$), толщиной межжелудочковой перегородки ($r = 0,32$) и индексом массы миокарда левого желудочка ($r = 0,33$).

6. У больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией повышенный риск развития ГЛЖ ассоциирован с носительством генотипа *CYP11B2* T/C (OR = 3,5, C.I. = [1,238–9,89]; $p = 0,016$) и аллели С (OR = 6,4 C.I. = [2,59–15,92]; $p = 0,001$) полиморфного гена альдостеронсинтазы. Генотип *CYP11B2* T/C положительно коррелирует с количеством пораженных коронарных сосудов ($r = 0,35$; $p = 0,001$) и степенью их стеноза ($r = 0,35$; $p = 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией с наличием гипертрофии левого желудочка рекомендуется выполнять комплексное клинико-функциональное обследование, включающее оценку состояния коронарных сосудов, вследствие их более частого и более значимого поражения по сравнению с больными с нормальным индексом массы миокарда левого желудочка.

2. Больным ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией показано определение концентрации NT-proBNP и альдостерона плазмы для оценки прогноза заболевания, поскольку повышение уровня этих маркеров даже в пределах референтных значений ассоциировано с более высокими цифрами артериального давления и повышенным риском развития гипертрофии левого желудочка.

3. Больным ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией рекомендуется проведение генотипирования по полиморфному локусу *C-344T* гена альдостеронсинтазы, поскольку выявление аллеля *CYP11B2 C* гена альдостеронсинтазы ассоциировано с наличием ГЛЖ и более тяжелым поражением коронарного русла.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АПФ	– ангиотензин превращающий фермент
АРА II	– антагонисты рецепторов ангиотензина II
АТ1	– ангиотензин I
АТ2	– ангиотензин II
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ГТФ	– гуанозинтрифосфат
ГЦ	– гуанилатциклаза
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДП	– двойное произведение
ЖЭС	– желудочковая экстрасистолия
ЗСЛЖ	– задняя стенка левого желудочка
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	– индекс массы тела
КА	– коронарные артерии
КАГ	– коронароангиография
КДО	– конечное диастолическое отношение
КДР	– конечный диастолический размер
КМЦ	– кардиомиоцит
КСР	– конечный систолический размер
ЛЖ	– левый желудочек
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности

МЖП	– межжелудочковая перегородка
МНП	– мозговой натрийуретический пептид
НТГ	– нарушение толерантности к глюкозе
НУП	– натрийуретический пептид
НЭП	– нейтральная эндопептидаза
ОКС	– острый коронарный синдром
ОИМ	– острый инфаркт миокарда
ОТС ЛЖ	– относительная толщина стенок ЛЖ
ОППС	– общее периферическое сопротивление
ОХС	– общий холестерин
ПГТС	– пероральный глюкозотолерантный тест
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ППТ	– площадь поверхности тела
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СРБ	– С-реактивный белок
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ТГ	– триглицериды
ТнТ	– тропонин Т
ФВ	– фракция выброса
ФК	– функциональный класс
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ХС ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ХС ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
цГМФ	– циклический гуанозинмонофосфат
ЧСС	– частота сердечных сокращений
BNP	– мозговой натрийуретический пептид
NO	– оксид азота
NT-proBNP	– N-терминальный фрагмент предшественника мозгового

натрийуретического пептида

NYHA – New-York Heart Association

OR (odds ratio) – показатель соотношения шансов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем у больных в отдаленные сроки после первичного инфаркта миокарда / Н. В. Сытник [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2009, № 4. – С. 17–22.
2. Анализ вклада генов CYP11B2, REN и AGT в генетическую предрасположенность к артериальной гипертензии, протекающей с гиперальдостеронизмом / Н. М. Чихладзе [и др.] // Кардиология. – 2008. – № 1. – С. 37–42.
3. Арабидзе, Г. Г. Связь липопротеина А и аполипопротеина В как факторов риска с заболеваемостью ишемической болезнью сердца и развитием острого инфаркта миокарда / Г. Г. Арабидзе // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 1. – С. 38–43.
4. Ассоциация клинической картины и выраженности гипертрофии левого желудочка с I/D полиморфизмом гена ACE у больных гипертрофической кардиомиопатией и гипертоническим сердцем / М. Д. Смирнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 65–69.
5. Бабак, О. Я. Генетические аспекты эффективности фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии / О. Я. Бабак, Н. А. Кравченко, С. В. Виноградова // Украинский терапевтический журнал. – 2006. – № 2. – С. 92–99.
6. Баранов, В. С. Геном человека и молекулярная медицина / В. С. Баранов, Л. Л. Киселев // Геномика – медицине / под ред. В. И. Иванова, Л. Л. Киселева. – М. : ИКЦ Академкнига, 2005. – С. 4–13.
7. Барсуков, А. В. Гипертрофия левого желудочка и ренин-ангиотензин-альдостероновая система в фокусе AT1-ангиотензиновых рецепторов / А. В. Барсуков, Д. В. Глуховской, М. С. Таланцева // Системные гипертензии. – 2013. – № 1. – С. 88–96.

8. Беленков, Ю. Н. Мозговой натрийуретический пептид – современный биомаркер хронической сердечной недостаточности / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, И. С. Чекнева // Кардиология. – 2008. – № 6. – С. 62–69.
9. Бондарь, И. А. Роль мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника в диагностике хронической сердечной недостаточности и бессимптомной дисфункции левого желудочка при сахарном диабете 2 типа / И. А. Бондарь, Д. В. Гражданкина // Сахарный диабет. – 2011. – № 3. – С. 31–35.
10. Бражник, В. А. Наследственные факторы и гипертрофия левого желудочка / В. А. Бражник, Д. А. Затейщиков, Б. А. Сидоренко // Кардиология. – 2003. – № 1. – С. 78–88.
11. Влияние полиморфизма С-344Т гена альдостеронсинтазы на риск развития и характер течения хронической сердечной недостаточности / А. Т. Тепляков [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2011. – № 2. – С. 69–72.
12. Волкова, С. Ю. Прогностическое значение уровней в плазме N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида и провоспалительных цитокинов у больных сердечной недостаточностью ишемической этиологии / С. Ю. Волкова, С. В. Шалаев // Кардиология. – 2009. – № 10. – С. 22–26.
13. Высокий уровень мозгового натрийуретического пептида является фактором риска рецидивов мерцательной аритмии после успешной кардиоверсии / И. В. Зотова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6(5). – С. 110.
14. Генетические предикторы неблагоприятного течения заболевания у больных ишемической болезнью высокого риска по данным 2-летнего наблюдения / Д. А. Затейщиков [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 2. – С. 16–22.
15. Генотип рецептора до ангіотензину II 1-го типу як фактор впливу на структуру та функцію міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу різної тяжкості / В. М. Жебель [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 1. – С. 24–29.

16. Глуховской, Д. В. Особенности состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и инсулинорезистентности у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от геометрических особенностей левого предсердия / Д. В. Глуховской // Врач-аспирант. – 2012. – № 4 (53). – С. 123–132.
17. Денисова, Е. А. Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией / Е. А. Денисова, Л. Л. Кириченко, П. В. Стручков // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80, № 9. – С. 84–86.
18. Дзяк, Г. В. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензивной системы у больных с гипертонической болезнью / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник // Украинский кардиологический журнал. – 2008. – № 2. – С. 37–43.
19. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: российские рекомендации РМОАГ и ВНОК : 4-й пересмотр // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.
20. Довголис, С. А. Сочетание исходных показателей центральной гемодинамики и уровней гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с сердечной недостаточностью III и IV функциональных классов NYHA / С. А. Довголис, И. Г. Фомина, В. П. Карп // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – Т. 2, № 6. – С. 70–76.
21. Елисеев, О. М. Натрийуретические пептиды: эволюция знаний / О. М. Елисеев // Терапевтический архив. – 2003. – № 9. – С. 40–45.
22. Значение полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов в оценке клинических особенностей хронического гломерулонефрита / Е. С. Камышова [и др.] // Терапевтический архив. – 2005. – № 6. – С. 16–20.
23. Изучение ассоциации полиморфного маркера G (–455) A гена FGB с ишемической болезнью сердца / Д. А. Чудакова [и др.] // Генетика. – 2004. – Т. 40, № 10. – С. 1406–1409.

24. Карпов, Р. С. Молекулярно-генетический анализ гипертрофии миокарда левого желудочка / Р. С. Карпов, К. В. Пузырев // Кардиология. – 2001. – № 6. – С. 25–30.
25. Клинико-генетические детерминанты нарушений углеводного обмена у больных с артериальной гипертонией и избыточной массой тела / Ж. Д. Кобалава [и др.] // Кардиология. – 2005. – № 4. – С. 37–43.
26. Коваленко, В. Н. Гены эндотелиальных факторов и артериальная гипертензия / В. Н. Коваленко, Е. Н. Рябоконт // Украинский кардиологический журнал. – 2003. – № 1. – С. 126–131.
27. Конради, А. О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка / А. О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 105–110.
28. Микитенко, Д. А. Полиморфизмы ДНК как основа развития мультифакторной патологии: данные литературы и собственных исследований / Д. А. Микитенко, О. И. Тимченко // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: збірник наукових праць. – Киев : Інститут гігієни і медичної екології імені О. М. Марззева АМН України, 2009. – Вып. 17. – С. 202–211.
29. Минушкина, Л. О. Гены ангиотензинпревращающего фермента, NO-синтетазы и эндотелина-I и гипертрофия миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью коренных жителей Якутии / Л. О. Минушкина // Кардиология. – 2005. – № 1. – С. 41–44.
30. Мозговой натрийуретический пептид у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Н. А. Джаиани [и др.] // Терапевтический архив. – 2006. – № 4. – С. 21–26.
31. Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной гипертензии / М. Р. Елисеева [и др.]. – Ташкент : Шарк, 2009. – 272 с.
32. Назаренко, Г. И. Структурные маркеры атеросклероза и генетические полиморфизмы в прогнозировании риска коронарных событий / Г. И. Назаренко,

Е. Б. Клейменова, Р. Г. Романов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2008. – № 6. – С. 119–127.

33. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН : третий пересмотр / В. Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 3–62.

34. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7. – С. 1–34.

35. Обследование больных с артериальной гипертонией: метод. рек. / Д. А. Затейщиков [и др.] ; под ред. Б. А. Сидоренко. – М., 2006. – 48 с.

36. Оганов, Р. Г. Профилактическая кардиология: руководство для врачей / Р. Г. Оганов, А. М. Калинина, Ю. М. Поздняков. – М., 2007. – 213 с.

37. Окисленный фибриноген и его связь с нарушениями гемостаза и функции эндотелия при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда / Ю. И. Рагино [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 9. – С. 7–8.

38. Особенности динамики и прогностическая ценность определения уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом / Е. В. Шрейдер [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 2. – С. 15–20.

39. Остроумова, О. Д. Артериальная гипертония и гипертрофия миокарда левого желудочка [Электронный ресурс] / О. Д. Остроумова, Е. Г. Шорикова, Н. Ю. Галеева // Российский медицинский журнал. – 2011. – № 4. – Режим доступа : http://www.rmj.ru/articles_7533.htm. – Загл. с экрана.

40. Павлова, О. С. Клинико-функциональные особенности течения артериальной гипертензии при различных типах ремоделирования левого желудочка: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. С. Павлова. – Минск, 2005. – 22 с.

41. Пептид NT-proBNP – маркер сердечно-сосудистой патологии. Новый набор реагентов "NT-proBNP-ИФА-Бест" / А. С. Сальников [и др.] // Новости Вектор–Бест. – 2011. – № 1 – С. 2–11.

42. Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензина II, NO-синтетазы, эстрогеновых рецепторов и гендерные различия в их влиянии на развитие сердечно-сосудистой патологии / С. М. Терещенко [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 4. – С. 58–62.
43. Попов, В. В. Современные мишени антигипертензивной терапии / В. В. Попов, Н. А. Буланова, Г. Г. Иванов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 8. – С. 88–94.
44. Прогнозирование течения стабильной ишемической болезни сердца с помощью стресс-эхокардиографии с велоэргометрией / Д. В. Дупляков [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 10. – С. 19–25.
45. Пузырев, В. П. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека / В. П. Пузырев, М. Б. Фрэйдин, А. Н. Кучер. – Томск : Печатная мануфактура, 2007. – 320 с.
46. Роль полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента в реализации влияния суточного профиля артериального давления на формирование гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией / Г. В. Дзяк [и др.] // Украинский кардиологический журнал. – 2007. – № 6. – С. 31–39.
47. Связь полиморфного маркера *344T/C* гена альдостеронасинтетаза с эссенциальной гипертензией / Г. В. Ассадулина [и др.] // Молекулярная биология. – 2002. – Т. 36, № 5. – С. 335.
48. Сопоставление результатов ангиографии коронарных артерий и генетических маркеров у пациентов с ИБС / Г. И. Назаренко [и др.] // Сердце. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 38–43.
49. Структура факторов риска, поражений органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах / С. А. Бойцов [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 4. – С. 19–24.
50. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда левого желудочка у больных со стабильной стенокардией и артериальной гипертензией в

зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка [Электронный ресурс] / М. В. Суровцева [и др.] // Кардиосоматика. – 2013. – № 3. – Режим доступа : http://www.con-med.ru/magazines/cardiosomatika/cardiosomatika-03-2013/strukturno_funktsionalnoe_remodelirovanie_miokarda_levogo_zheludochka_u_bolnykh_so_stabilnoy_stenoka/ – Загл. с экрана.

51. Уровни N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида у больных, госпитализированных по поводу ухудшения сердечной недостаточности, при поступлении и перед выпиской. Связь с риском смерти в последующие 6–12 месяцев / О. Л. Мазовец [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 1. – С. 34–38.

52. Чазов, Е. И. Перспективы кардиологии в свете прогресса фундаментальной науки / Е. И. Чазов // Терапевтический архив. – 2009. – № 9. – С. 5–8.

53. Чумакова, О. С. Аполипопротеин В: структура, функция, полиморфизм гена и связь с атероклерозом / О. С. Чумакова Д. А. Затейщиков, Б. А. Сидоренко // Кардиология. – 2005. – № 6. – С. 43–55.

54. Шальнова, С. А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в двенадцати регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С. А. Шальнова // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 6–11.

55. Шляхто, Е. В. Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни / Е. В. Шляхто, О. Конради, О. М. Моисеева // Терапевтический архив. – 2004. – № 6. – С. 51–58.

56. Яблучанский, Н. И. Наследственные факторы риска артериальной гипертензии: обзор / Н. И. Яблучанский, Е. Г. Даценко, И. Г. Крайз // Украинский кардиологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 117–121.

57. Яхонтов, Д. А. Стабильная стенокардия и артериальная гипертензия: факторы риска, клинико-ангиографическая характеристика и уровень pro-BNP /

Д. А. Яхонтов, Е. В. Коростылева // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 59, № 4. – С. 247–255.

58. 4A/4B polymorphism OF NOS3 gene and association with left ventricular hypertrophy / L. Minouchkina [et al.] // J. Hypertension. – 2005. – Vol.23, suppl. 2. – P. 364.

59. A biallelic gene polymorphism of CYP11B2 predicts increased aldosterone to renin ratio in selected hypertensive patients / J. Nicod [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88. – P. 2495–2500.

60. A case of primary selective hypoaldosteronism carrying three mutations in the aldosterone synthase Cyp11b2 gene / A. Taranta [et al.] // Gene. – 2012. – Vol. 500, № 1. – P. 22–27.

61. A common variant of the eNOS gene E298D is an independent risk factor for left ventricular hypertrophy in human essential hypertension / Y. Xin [et al.] // Clin. Sci. Lond. – 2009. – Vol. 117, № 2. – P. 67–73.

62. A multimarker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels / A. Tello-Montoliu [et al.] // J. Intern. Med. – 2007. – Vol. 262, № 6. – P.651–658.

63. A new natriuretic peptide in porcine brain / T. Sudoh [et al.] // Nature. – 1988. – Vol. 3, № 332. – P. 78–81.

64. ABCC9 mutations identified in human dilated cardiomyopathy disrupt catalytic KATP channel gating / M. Bienengraeber [et al.] // Nat. Genet. – 2004. – Vol. 36. – P. 382–387.

65. Adams, K. F. B-type natriuretic peptide from bench to bedside / K. F. Adams, V. S. Mathur, M. B. Gheorghiade // Am. Heart J. – 2003. – Vol. 145. – P. 34–46.

66. Ahmad, F. The genetic basis for cardiac remodeling / F. Ahmad, J. G. Seidman, C. E. Seidman // Annu Rev. Genomics Hum. Genet. – 2006. – Vol. 6. – P. 185–216.

67. Aldosterone receptor antagonism in hypertension / P. Jansen [et al.] // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27, № 4. – P. 680–689.
68. Aldosterone antagonism or synthase inhibition reduces end-organ damage induced by treatment with angiotensin and high salt / W. B. Lea [et al.] // Kidney Int. – 2009. – Vol. 75, № 9. – P. 936–944.
69. Aldosterone directly induces myocyte apoptosis through calcineurin-dependent pathways / A. Mano [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110, № 3. – P. 317–323.
70. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2 / E. Davies [et al.] // Hypertension. – 1999. – Vol. 33. – P. 703–707.
71. Aldosterone synthase CYP11B2 – 344C/T polymorphism is associated with left ventricular structure in human arterial hypertension / C. Delles [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2001. – Vol. 37. – P. 878–884.
72. Aldosterone, through novel signaling proteins, is a fundamental molecular bridge between the genetic defect and the cardiac phenotype of hypertrophic cardiomyopathy / N. Tsybouleva [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1284–1291.
73. Aldosteronism and a proinflammatory vascular phenotype. Role of Mg²⁺, Ca²⁺, and H₂O₂ in peripheral blood mononuclear cells / R. A. Ahokas [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 51–57.
74. Alvarez-Madrazo, S. Role of genetic variation in regulation of aldosterone biosynthesis / S. Alvarez-Madrazo, J. M. Connell, E. M. Freel // Endocr. Dev. – 2011. – Vol. 20. – P. 106–115.
75. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction / L. C. Costello-Boerrigter [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 345–353.

76. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and risk of insulin resistance in PCOS / O. Celik [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2010. – Vol. 20, № 4. – P. 492–498.
77. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is associated with severity of coronary artery disease in men with high total cholesterol levels / J. Borzyszkowska [et al.] // *J. Appl. Genet.* – 2012. – Vol. 53, № 2. – P. 175–182.
78. APEX1 regulation of aldosterone synthase gene transcription is disrupted by a common polymorphism in humans / F. McManus [et al.] // *Circ. Res.* – 2012. – Vol. 111, № 2. – P. 212–219.
79. Association of the – 344C/T aldosterone synthase CYP11B2 gene variant with hypertension and stroke / A. Munshi [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2010. – Vol. 296, № 1-2. – P. 34–38.
80. Association of the – 344T/C aldosterone synthase gene variant with essential hypertension / Z. Hlubocku [et al.] // *Physiol. Res.* – 2009. – Vol. 58, № 6. – P. 85–792.
81. Associations between human aldosterone synthase CYP11B2 gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function / M. Kupari [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 569-575.
82. Associations of the genetic polymorphisms in CYP11B2 gene with nonfamilial structural atrial fibrillation / F. F. Cao [et al.] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* – 2009. – Vol. 30, № 10. – P. 1069–1072.
83. Azizi, M. Aldosterone synthase inhibition in humans / M. Azizi, L. Amar, J. Menard // *Nephrol. Dial Transplant.* – 2013. – Vol. 28. – P. 36–43.
84. Bangalore, S. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the treating to new targets TNT Trial / S. Bangalore // *Eur. heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2897–2908.
85. Bauersachs, J. Aldosterone antagonism in addition to angiotensin – converting enzyme inhibitors in heart failure / J. Bauersachs, D. Fraccarollo // *Minerva Cardioangiol.* – 2003. – Vol. 51. – P. 155–164.

86. Bedside risk stratification after acute myocardial infarction: prospective evaluation of the use of heart rate and left ventricular function / O. Mauss [et al.] // J. Electrocardiol. – 2005. – Vol. 38. – P. 106–112.
87. Beijing atherosclerosis study: Angiotensin II type I receptor gene and myocardial infarction: tagging SNPs and haplotype based association study. / S. Su [et al.] // Pharmacogenetics. – 2004. – Vol. 14, № 10. – P. 673–681.
88. Bemos, J. A. de. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease / J. A. Bemos de, D. K. McGuire, M. H Drazner // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 316–322.
89. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1 : prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias / S. MacMahon [et al.] // Lancet. – 1990. – Vol. 335, № 8692. – P. 765–774.
90. BNP and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the athero gene study / R. Schnabel [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 552–558.
91. Brown, N. J. Aldosterone and vascular inflammation / N. J. Brown // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 161–167.
92. B-type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts via KATP channel opening / S. P. D'Souza [et al.] / Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2003. – Vol. 284, № 5. – P. 1592–1600.
93. Casale, P. N. Value of echocardiographic measurements of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men / P. N. Casale // Ann. Intern. med. – 1986. – Vol. 105. – P. 173–178.
94. Chang, A. M. Diagnosis of heart failure / A. M. Chang, A. S. Maisel, J. E. Hollander // Heart Fail. Clin. – 2009. – Vol. 5, № 1. – P. 25–35.
95. Cheng, X. A systemic review of the relationship between aldosterone synthase -344 C/T polymorphism and hypertension in Han / X. Cheng, G. Xu // Clin. Exp. Hypertens. – 2010. – Vol. 32, № 5. – P. 301–307.

96. Clerico, A. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications / A. Clerico, F. A. Recchia, C. Passino // *Amer. J. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. 17–29.
97. Clinical and genetic correlates of alosrone-to-renin ratio and relations to blood pressure in a community sample / C. Newton-Cheh [et al.] // *Hypertens.* – 2007. – Vol. 49. – P. 846–856.
98. Clinical implications of enlargement of left atrium / L. Družbacká [et al.] // *Vnitr. Lek.* – 2012. – Vol. 58, № 2. – P. 118–122.
99. Cohen, N. Multiple pathogenetic mechanisms in X linked dilated cardiomyopathy / N. Cohen, F. Muntoni // *Heart.* – 2004. – Vol. 90. – P. 835–841.
100. Combination of renin-angiotensin system polymorphisms is associated with altered renal sodium handling and hypertension // A. Siani [et al.] // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43. – P. 598–602.
101. Comparative genetic analysis of different forms of low-renin arterial hypertension / N. M. Chikhladze [et al.] // *Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 42, № 4. – P. 588–598.
102. Comparison of BNP for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease / M. Richards [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 61–64.
103. Conen, D. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / D. Conen, F. Bamberg // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 1290–1299.
104. Connell, J. M. C. The new biology of aldosterone / J. M. C. Connell, E. Davies // *J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 186. – P. 1–20.
105. Correlation between coronary artery disease severity, left ventricular mass index and carotid intima media thickness, assessed by radio-frequency / M. M. Ciccone [et al.] // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2011. – Vol. 16. – P. 9–32.
106. CYP11B2 gene haplotypes independently and in concurrence with aldosterone and aldosteroneto renin ratio increase the risk of hypertension / A. Nejatizadeh [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2010. – Vol. 43, № 1–2. – P. 136–141.

107. Dabrowski, A. Prolongation of QT interval corrected for heart rate by Bazett's equation and linear formula as predictor of arrhythmic events after myocardial infarction / A. Dabrowski, E. Kramarz, L. Kubik // *Am J Cardiol.* – 2000. – Vol. 86. – P. 469–472.
108. Dahlen, J. R. B-type natriuretic peptide: biochemistry and measurement / J. R. Dahlen // *Cardiac Markers* / ed. by A. Wu. – Totowa, 2003. – Chapt. 23. – P. 369–377.
109. Dao, Q. Utility of B-type natriuretic peptide BNP in the diagnosis of CHF in an urgent care setting / Q. Dao, P. Krishnaswamy, R. Kazanegra // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – C. 379–385.
110. Dencker, M. Relationship between natriuretic peptides and echocardiography parameters in patients with poorly regulated type-2 diabetes / M. Dencker, M. Ståmo, M. Dorkhan // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2010. – Vol. 6. – P. 373–382.
111. Desai, C. S. Competing cardiovascular outcomes associated with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the atherosclerosis risk in communities study / C. S. Desai, H. Ning, D. M. Lloyd-Jones // *Heart.* – 2012. – Vol. 98, № 4. – P. 330–334.
112. Determinants of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: identification of high-risk patients by metabolic, vascular, and inflammatory risk factors / M. Peer [et al.] // *Int. J. Angiol.* – 2013. – Vol. 22, № 4. – P. 223–228.
113. Determination of left ventricular mass on cardiac computed tomographic angiography / M. J. Budoff [et al.] // *Acad. Radiol.* – 2009. – Vol. 16, № 6. – P. 436–439.
114. Difference in elevation of NT-proBNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non ST elevation ACS / A. Ogawa [et al.] // *Circ. J.* – 2006. – Vol. 70. – P. 1372–1378.
115. Differential value of left ventricular mass index and wall thickness in predicting cardiovascular prognosis: data from the PAMELA population [Electronic

resource] / C. Cuspidi [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2014, № 8. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24610896>. – Загл. с экрана.

116. Dimitrow, P. P. The non invasive documentation of coronary microcirculation impairment: role of transthoracic echocardiography / P. P. Dimitrow, M. Galderisi, F. Rigo // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2005. – Vol. 3. – P. 18–26.

117. Direct comparison of brain natriuretic peptide BNP and N-terminal pro-BNP secretion and extent of coronary artery stenosis in patients with stable coronary artery disease / H. Sakai [et al.] // *Circ J.* – 2007. – Vol. 71, № 4. – P. 499–505.

118. Direct effects of aldosterone on cardiomyocytes in the presence of normal and elevated extracellular sodium / M. Yamamuro [et al.] // *Endocrinol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1314–1321.

119. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation / P. T. Ellinor [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45, № 1. – P. 82–86.

120. Distribution phenotypic expression of mineralocorticoid receptor and CYP11B2 T-344C polymorphisms in taiwanese hypertensive population / S. K. Sia [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2013. – Vol. 40, № 5. – P. 3705–3711.

121. Dixon, J. A. Myocardial remodeling: cellular and extracellular events and targets / J. A. Dixon, F. G. Spinale // *Annu Rev. Physiol.* – 2011. – Vol. 73. – P. 47–68.

122. Drastic Ca^{2+} sensitization of myofilament associated with a small structural change in troponin in inherited restrictive cardiomyopathy / F. Yumoto [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 338. – P. 1519–1526.

123. Drewniak, W. Prognostic value of the N-terminal pro-BNP in the elderly with AMI / W. Drewniak // *Kardiol. Pol.* – 2008. – Vol. 66. – P. 750–755.

124. D'Souza, S. P. Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart / S. P. D'Souza, M. Davis, G. F. Baxter // *Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 101, № 2. – P. 113–129.

125. Dynamic cardiovascular risk assessment in elderly people: the role of repeated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing / C. R. De Filippi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, № 5. – P. 441–450.

126. Dzau, V. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement / V. Dzau, E. Braunwald // *Am. Heart J.* – 1991. – Vol. 121, № 4, pt. 1. – P.1244–1263.
127. Echocardiographic findings and NT-proBNP level in type-2 diabetic patients with and without ischemic heart disease / S. Castano Rodriguez [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2009. – V. 62, № 10. – P. 1184–1188.
128. Effect of CYP11B2 gene-344T/C polymorphism on rennin-angiotensin-aldosterone system activity and blood pressure response to hydrochlorothiazide / Y. Li [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* – 2012. – Vol. 29, № 1. – P. 68–71.
129. Effects of ACE I/D and AT 1R-A1166C polymorphisms on blood pressure in a healthy normotensive primary care population: first results of the hippocates study / L. H. Henskens [et al.] // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21, № 1. – P.81–86.
130. Effects of genetic variation in the aldosterone synthase CYP11B2 gene on enzyme function / C. D. Holloway [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 70, № 3. – P. 363–371.
131. Eggers, K. Prognostic value of biomarkers during and after non ST-segment elevation acute coronary syndrome / K. Eggers, B. Lagerqvist // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 4, № 4. – P. 357–364.
132. Epstein, M. Aldosterone a determinant of cardiovascular and renal dysfunction / M. Epstein // *J. R. Soc. Med.* – 2001. – Vol. 94, № 8. – P. 378–383.
133. Felker, G. M. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure / G. M. Felker, J. W. Petersen, D. B. Mark // *Canadian Medical Association Journal.* – 2006. – Vol. 175. – P. 611–617.
134. Framingham score and LV mass predict events in young adults: cardia study / A. C. Armstrong [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 172, № 2. – P. 350–355.
135. Gajarsa, J. J. Left ventricular remodeling in the post-infarction heart: a review of cellular, molecular mechanisms, and therapeutic modalities / J. J. Gajarsa, R. A. Kloner // *Heart Fail Rev.* – 2011. – Vol. 16, № 1. – P. 13–21.

136. Gender specific association of aldosterone synthase gene polymorphism with renal survival in patients with IgA nephropathy / J. Song [et al.] // J. Med. Genet. – 2003. – Vol. 40. – P. 372–376.

137. Genetic and functional analyses of aldosterone synthase gene C-344T polymorphism with essential hypertension / W. Q. Niu [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2010. – Vol. 24, № 6. – P. 427–429.

138. Genetic determinants of cardiovascular disease: the rennin-angiotensin-aldosterone system, paraoxonases, endothelin-1, nitric oxide synthase and adrenergic receptors / A. Gluba [et al.] // In Vivo. – 2009. – Vol.23, № 5. – P. 797–812.

139. Genetic polymorphisms of the rennin-angiotensin-aldosterone systems in end-stage renal disease / E. Lovati [et al.] // Kidney Int. – 2001. – Vol. 60. – P. 46–54.

140. Genetic predisposition to arterial hypertension in Russian patients from Moscow city / V. V. Nosikov [et al.] // Clin. Chem. Labor. Med. – 2006. – Vol. 44, № 8. – P. 45.

141. Genetic predisposition to left ventricular hypertrophy and the potential involvement of cystatin-C in untreated hypertension / D. Tousoulis [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2013. – Vol. 26, № 5. – P. 683–690.

142. Genetic variation in the rennin-angiotensin-aldosterone system is associated with cardiovascular risk factors and early mortality in established coronary heart disease / K. L. Ellis [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2012. – Vol. 28. – P.200-205.

143. Genetics of human coronary vasomotion / C. K. Naber [et al.] // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. – 2004. – Vol. 97, № 3. – P. 255–260.

144. Genomewide linkage analysis of weight change in the Framingham Heart Study / C. S. Fox [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, № 6. – P. 3197–3201.

145. Genotype-phenotype analysis of angiotensinogen polymorphisms and essential hypertension: the importance of haplotypes / W. S. Watkins [et al.] // J. Hypertens. – 2010. – Vol. 28, № 1. – P. 65–75.

146. Giacchetti, G. Management of primary aldosteronism: its complications and their outcomes after treatment / G. Giacchetti, F. Turchi, M. Boscaro // *Cur. Vasc. Pharmac.* – 2009. – Vol. 7. – P. 244–249.
147. Grassi, G. Counteracting the sympathetic nervous system in essential hypertension / G. Grassi // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2004. – Vol. 13. – P. 513–519.
148. Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of cardiology / American Heart Association / M. Jessup [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 1977–2016.
149. Haplotype analysis of aldosterone synthase gene CYP11B2 polymorphisms shows association with essential hypertension / N. N. Kumar [et al.] // *J. Hypertension.* – 2003. – Vol. 21, № 7. – P. 1331–1337.
150. Haywood, L. J. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial / L. J. Haywood // *J. Am. coll. cardiol.* – 2009. – Vol. 54, № 22. – P. 2023–2031.
151. Heeschen, C. NT-Pro-BNP levels for dynamic risk stratification of patients with ACS / C. Heeschen // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 3206–3212.
152. How to measure comorbidity. a critical review of available methods / V. Groot de [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* – 2003. – Vol. 56, № 3. – P. 221.
153. Hyp strong association of a renin intronic dimorphism with essential hypertension / U. Ahmad [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2005. – Vol. 28, № 4. – P. 339–344.
154. Impact of polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system on hypertrophic cardiomyopathy / E. Orenes-Pinero [et al.] // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 521–530.
155. Increased plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide reflect the presence of mildly reduced left ventricular diastolic function in hypertension / F. Turumoto [et al.] // *Coron. Artery. Dis.* – 2006. – Vol. 17, № 1. – P. 45–50.

156. James, S. K. NT-pro-BNP and other risk markers for the prediction of mortality and subsequent Mi in patients with unstable CAD: GUSTO – IV substudy / S. K. James // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 275–281.

157. Januzzi, J. L. An International consensus statement regarding amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing: the international NT-proBNP consensus panel / J. L. Januzzi, A. M. Richards // *Amer. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101, suppl. 3A. – P. 369–377.

158. Jin, J. J. Association of angiotensin II type 2 receptor gene variant with hypertension / J. J. Jin, J. Nakura, Z. Wu // *Hypertens. Res.* – 2003. – Vol. 26, № 7. – P. 547–552.

159. Kalsch, H. Less increase of BNP and NT-proBNP levels in obese patient with decompensated heart failure: interpretation of natriuretic peptides in obesity / H. Kalsch, T. Neumann, R. Erbel // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 133, № 1. – P. 22–24.

160. Kimura, A. Molecular etiology and pathogenesis of hereditary cardiomyopathy / A. Kimura // *Circulation journal*. – 2008. – Vol. 82, suppl. 4. – P. 38 – 48.

161. Krug, A. W. Aldosterone and metabolic syndrome. Is increased aldosterone in metabolic syndrome patients an additional risk factor? / A. W. Krug, M. Ehrhart-Bornstein // *Hypertens.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1252–1260.

162. Lack of association between polymorphisms of eight candidate genes and idiopathic dilated cardiomyopathy: the cardigene study / L. Tiret [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 29–35.

163. Lack of association between polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure / H. Schunkert [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 2225–2260.

164. Left atrial enlargement and risk of ischemic stroke in elderly treated hypertensive patients [Electronic resource] / S. D. Pierdomenico [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 22, № 3. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24682334>. – Загл. с экрана.

165. Left ventricular hypertrophy and renal dysfunction during antihypertensive treatment adversely affect cardiovascular prognosis in hypertensive patients / M. Salvetti [et al.] // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30, № 2. – P. 411–420.
166. Lewington, S. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 1903–1913.
167. Lys173 Arg and 344T/C variants of GYP11B2 in Japanese patients with low-renin hypertension / I. Komiya [et al.] // *Hypertension.* – 2000 – Vol. 35 – P. 699–703.
168. Marked regional left ventricular heterogeneity in hypertensive left ventricular hypertrophy patients / R. W. W. Biederman [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52. – P. 279–286.
169. Measurement of left ventricular mass: methodology and expertise / R. B. Devereux [et al.] // *J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 15. – P. 801–809.
170. Mechanism for aldosterone potentiation of angiotensin II – stimulated rat arterial smooth muscle cell proliferation / F. Xiao [et al.] // *Hypertens.* – 2004. – Vol. 44. – P. 340–345.
171. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates cardiac hypertrophy and failure in low-aldosterone hypertensive rats / K. Nagata [et al.] // *Hypertens.* – 2006. – Vol. 47. – P. 656–664.
172. Natriuretic peptides BNP and NT-proBNP: measurement and relevance in heart failure / A. Palazzuoli [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2010. – Vol. 6. – P. 411–418.
173. Novel CYP11B2 mutation causing aldosterone synthase P450c11AS deficiency / T. Klomchan [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 171, № 10. – P. 1559–1562.
174. Novel mutation in cardiac troponin I in recessive idiopathic dilated cardiomyopathy / R. T. Murphy [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 371–372.

175. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in arterial hypertension: a valuable prognostic marker of cardiovascular events / F. Pedersen [et al.] // J. Card. Fail. – 2005. – Vol.11, № 5, suppl. – P. 70–75.

176. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a life study/ M. H. Olsen [et al.] // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22, № 8. – P. 1597–1604.

177. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease / C. Kragelund [et al.] // Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 666–675.

178. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: an independent marker for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients / E. Cosson [et al.] // Diabet Med. – 2009. – Vol. 26, № 9. – P. 872–879.

179. NT-proBNP in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus / N. H. Andersen [et al.] // Diabet. Med. – 2005 – Vol. 22, № 2. – P. 188–195.

180. NT-proBNP in unstable CAD-experiences from the FAST, GUSTO IV and FRISC II trials / T. Jernberg T [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. – 2004. – Vol. 15. – P. 319–325.

181. Omland, T. B-type natriuretic peptides: prognostic markers in stable coronary artery disease / T. Omland // Expert Rev. Mol. Diagn. – 2008. – Vol. 8, № 2. – P. 217–225.

182. Participation of aldosterone in the vascular inflammatory response of spontaneously hypertensive rats: role of the NFkB/IkB system / D. Sanz-Rosa [et al.] // Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 1167–1172.

183. Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome / M. Bochud [et al.] // Hypertension. – 2006. – Vol. 48. – P. 239–247.

184. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the ludwigshafen risk and cardiovascular health LURIC study / A. Tomaschitz [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31, № 4. – P. 1237–1247

185. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction // B. R. Palmer [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 20. – P. 2489-2496.
186. Plasma N-terminal fragment of the prohormone B-type natriuretic peptide concentrations in relation to time to treatment and thrombolysis in myocardial infarction TIMI flow: a substudy of the assessment of the safety and efficacy of a new treatment strategy with percutaneous coronary intervention ASSENT IV–PCI trial / R. Jarai [et al.] // *Am. Heart J.* – 2010. – Vol. 159, № 1. – P. 131–1340.
187. Ponda, M. P. Aldosterone antagonism in chronic kidney disease / M. P. Ponda, T. H. Hostetter // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 1, № 4. – P. 668-677.
188. Potter, L. R. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions / L. R. Potter, S. Abbey-Hosch, D. M. Dickey // *Endocr. Rev.* – 2006. – Vol. 27. – P. 47–72.
189. Potthast, R. Phosphorylation-dependent regulation of the guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors / R. Potthast, L. R. Potter // *Peptides.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1001–1008.
190. Predictive value of brain natriuretic peptides in patients on peritoneal dialysis: results from the ADEMEX trial / R. Paniagua [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3, № 2. – P. 407–415.
191. Predictive value of repeated versus single N-terminal pro B-type natriuretic peptide measurements early after–myocardial infarction / S. Sandhu [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 32, suppl. 1. – P. 86–89.
192. Prevalence of left ventricular hypertrophy detected by cornell voltage–duration product in a hypertensive population / V. Barrios [et al.] // *Blood Press.* – 2008. – Vol. 17, № 2. – P. 110.
193. Programming of hypertension: associations of plasma aldosterone in adult men and women with birthweight, cortisol, and blood pressure / R. M. Reynolds [et al.] // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 53, № 6. – P. 932–936.

194. Progression from concentric left ventricular hypertrophy and normal ejection fraction to left ventricular dysfunction / R. V. Milani [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 108, № 7. – P.992–996.
195. Progression from normal to reduced left ventricular ejection fraction in patients with concentric left ventricular hypertrophy after long-term follow-up / A. Krishnamoorthy [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2011.– Vol. 108, № 7. – P. 997–1001.
196. Reappraisal of european guidelines on hypertension management: a european society of hypertension task force document / G. Mancia [et al.] // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27, № 11. – P. 2121–2158.
197. Reduced NAD P H oxidase in low renin hypertension: link among angiotensin II, atherogenesis, and blood pressure / M. S. Zhou [et al.] // *Hypertens.* – 2006. – Vol. 47. – P. 81–88.
198. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta – analysis of randomized comparative studies / R. Fagard [et al.] // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54. – P. 1084–1091.
199. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension / M. Koren M [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol.114. – P. 345–352.
200. Relationship between 344T/C polymorphism in the aldosterone synthase gene and atrial fibrillation in patients with essential hypertension / X. Sun [et al.] // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 557–563.
201. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance / S. A. Cooper [et al.] // *Heart.* – 2007. – Vol. 293. – P. 2009–2023.
202. Renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms and coronary artery disease: detection of gene-gene and gene-environment interactions / E. Z. Jia [et al.] // *Cell Physiol. Biochem.* – 2012. – Vol. 29, № 3–4. – P. 443–452.
203. Resveratrol prevents the development of pathological cardiac hypertrophy and contractile dysfunction in the SHR without lowering blood pressure / S. I. Thandapilly [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 192–196.

204. Richard, P. Hypertrophic cardiomyopathy. Distribution of disease genes, spectrum of mutations and implications for a molecular diagnosis strategy / P. Richard, P. Charron, L. Carrier // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2227–2232.
205. Risk stratification for recurrent heart failure in patients post-myocardial infarction with electrocardiographic and echocardiography left atrial abnormality / V. Ariyaratnam [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101, № 10. – P. 1373–1378.
206. Role of angiotensin II-induced rapid response genes in the regulation of enzymes needed for aldosterone synthesis / E. F Nogueira [et al.] // *J. Mol. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 42, № 4. – P. 319–330.
207. Rossi, G. P. Primary aldosteronism an update on screening diagnosis and treatment/ G. P. Rossi, A. C. Pessina, A. M. Heagerty // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 613–621.
208. Ruilope, L. M. Aldosterone, hypertension and cardiovascular disease. An endless story / L. M. Ruilope // *Hypertens.* – 2008. – Vol. 52. – P. 207–215.
209. Schiffrin, E. L. Effects of aldosterone on the vasculature / E. L. Schiffrin // *Hypertens.* – 2006. – Vol. 47. – P. 312–318.
210. Serum aldosterone and death, end-stage renal disease and cardiovascular events in blacks and whites findings from the chronic renal insufficiency cohort CRIC [Electronic resource] / R. Deo [et al.] // *J. Hypertension*. – 2014 – Vol. 64, № 1 – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24752431>. – Загл. с экрана.
211. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons / R. S. Vasan [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 351. – P. 33–41.
212. Short term prognostic role of NT-proBNP in patients after myocardial infarction / G. Coppola [et al.] // *Minerva Cardioangiol.* – 2009. – Vol. 57, № 1. – P. 13–21.
213. Soraas, C. L. Lack of regression of left ventricular hypertrophy is associated with higher incidence of revascularization in hypertension: the life study / C. L. Sraas // *Blood Press*. – 2010. – Vol. 19, № 3. – P. 145–151.

214. T allele of 344 C/T polymorphism in aldosterone synthase gene is not associated with resistant hypertension / R. Lacchini [et al.] // *Hypertens Res.* – 2009. – Vol. 32, № 2. – P. 159–162.
215. Thaman, R. S. Progressive left ventricular remodeling in patients with hypertrophic cardiomyopathy and severe left ventricular hypertrophy / R. S. Thaman // *J. Am. coll. cardiol.* – 2004. – Vol. 44, № 2. – P. 398–405.
216. The epistasis between vascular homeostasis genes is apparent in essential hypertension / R. Kumar [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 220, № 2. – P. 418–424.
217. The influence of left ventricular hypertrophy on survival in patients with coronary artery disease / M. A. East [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 949–954.
218. The relationship of aldosterone synthase gene polymorphism with hypertension and left ventricular hypertrophy / A. Chen [et al.] // *X. Zhonghua. Nei. Ke. Za. Zhi.* – 2002. – Vol. 41, № 5. – P. 298–301.
219. Toss, H. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease / H. Toss // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96, № 12. – P. 4204–4210.
220. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the framingham heart study. 1950 to 2005 / S. R. Preis [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 1728–1735.
221. Value of brain natriuretic peptide after acute myocardial infarction / Y. Gunes [et al.] // *Anadolu Kardiyol. Derg.* – 2008. – Vol. 8, № 3. – P. 182–187.
222. Vanderheyden, M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects / M. Vanderheyden, J. Bartunec // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2004. – Vol. 3. – P. 261–267.
223. Very low density lipoprotein mediates transcriptional regulation of aldosterone synthase in human adrenocortical cells through multiple signaling pathways / S. Saha [et al.] // *Cell Tissue Res.* – 2012. – Vol. 348, № 1. – P. 71–80.

224. Wachtell, K. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the life study / K. Wachtell // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 700–705.

225. Weber, M. Role of B-type natriuretic peptide BNP and Nt-pro-BNP in clinical routine / M. Weber, C. Hamm // *Heart*. – 2006. – Vol. 92. – P.843–849.

226. Whaley-Connell, A. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension / A. Whaley-Connell, M. S. Johnson, J. R. Sowers // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2010. – Vol. 52. – P. 401–409.

227. White, W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics / W. White. – New Jersey : Humana Press, 2001. – 308 p.

228. Zhong-Ling, Z. Research Advances in B-type natriuretic peptide and its clinical application in the patients with cardiovascular diseases / Z. Zhong-Ling, M. Jing-Yuan // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. – 2012. – Vol. 34, № 2 – P. 183–189.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 2.1 – Дизайн исследования.....	36
2. Рисунок 3.1.1 – Длительность ИБС и артериальной гипертензии у обследованных больных.....	56
3. Рисунок 3.1.2 – Частота выявления сопутствующей патологии у больных ИБС в сочетании с АГ с различной массой миокарда левого желудочка.....	59
4. Рисунок 3.2.1 – Конечный систолический и конечный диастолический размеры левого желудочка и диаметр корня аорты у обследованных.....	63
5. Рисунок 3.2.2 – Толщина задней стенки и межжелудочковой перегородки левого желудочка.....	65
6. Рисунок 3.2.3 – Масса миокарда и индекс массы миокарда левого желудочка.....	65
7. Рисунок 3.2.4 – Показатели фракции выброса ударного объема.....	67
8. Рисунок 3.3.1 – Особенности липидного спектра у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией.....	73
9. Рисунок 3.3.2 – Уровни С-реактивного белка и фибриногена у больных.....	75
10. Рисунок 3.3.3 – Средние значения концентрации альдостерона и NT-proBNP в сыворотке крови больных с ИБС и АГ.....	78
11. Рисунок 3.3.4 – Средние значения концентрации альдостерона и NT-pro-BNP в сыворотке крови у больных с различными типами ГЛЖ.....	80
12. Рисунок 3.4.1 – Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфного маркера <i>C-344T</i> гена альдостеронсинтазы у обследованных больных.....	82

13.. Таблица 2.1.1 – Клиническая характеристика обследованных.....	39
14. Таблица 2.1.2 – Сопутствующие заболевания у больных ИБС в сочетании с АГ.....	40
15. Таблица 2.3.4.1 – Диагностические критерии СД и других видов гипергликемии (ВОЗ, 1999).....	48
16. Таблица 2.3.4.2 – Нормальные значения биохимических показателей	49
17. Таблица 2.4.2 – Последовательности праймеров для ПЦР.....	50
18. Таблица 3.1.1 – Сравнительная оценка результатов обследования больных ИБС с АГ с различной массой миокарда левого желудочка ($M \pm m$), Me (Q25, Q75).....	54
19. Таблица 3.1.2 – Распределение больных по ФК стенокардии напряжения и степени артериальной гипертензии.....	56
20. Таблица 3.1.3 – Частота перенесенного инфаркта миокарда у обследованных больных.....	58
21. Таблица 3.1.4 – Факторы риска у обследованных больных.....	60
22. Таблица 3.1.5 – Частота назначения различных групп лекарственных средств на догоспитальном этапе.....	61
23. Таблица 3.2.1 – Сравнительная оценка показателей эхокардиографии ($M \pm m$), Me (Q25, Q75).....	63
24. Таблица 3.2.2 – Распределение больных ИБС в сочетании с АГ по типам ремоделирования ЛЖ в зависимости от ИММЛЖ и ОТС ЛЖ	66
25. Таблица 3.2.3 – Показатели суточного мониторирования ЭКГ у обследованных.....	67
26. Таблица 3.2.4 – Показатели суточного мониторирования ЭКГ в зависимости от типа ГЛЖ.....	69
27. Таблица 3.2.5 – Результаты нагрузочного тестирования у больных ИБС с различной массой миокарда левого желудочка.....	70

28. Таблица 3.2.6 – Результаты нагрузочного тестирования у больных ИБС в сочетании с АГ с различным типом ГЛЖ.....	71
29. Таблица 3.3.1 – Биохимические показатели больных ИБС с АГ с различной массой миокарда левого желудочка ($M \pm m$), Me (Q25, Q75).....	74
30. Таблица 3.3.2 – Сравнительная оценка результатов обследования и лечения на догоспитальном этапе больных ИБС с АГ с различной массой миокарда левого желудочка.....	76
31. Таблица 3.3.3 – Концентрации альдостерона и NT-proBNP в сыворотке крови больных ИБС с АГ ($M \pm m$), Me (Q25, Q75).....	77
32. Таблица 3.3.4 – Результаты корреляционного анализа уровней альдостерона и натрийуретического пептида.....	79
33. Таблица 3.4.1 – Распределение генотипов и аллелей <i>C-344T</i> полиморфного гена <i>CYP11B2</i> у больных ИБС в сочетании с АГ.....	81
34. Таблица 3.4.2 – Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса <i>C-344T</i> гена альдостеронсинтазы у больных ИБС с АГ с различной массой миокарда.....	83
35. Таблица 3.4.3 – Уровень САД и ДАД в зависимости от генотипа у больных ИБС в сочетании с АГ ($M \pm m$).....	84
36. Таблица 3.4.4 – Показатели гемодинамики и структурно-функциональные показатели миокарда у больных 1-й группы.....	84
37. Таблица 3.4.5 – Показатели гемодинамики и структурно-функциональных изменений миокарда у больных 2-й группы.....	85
38. Таблица 3.4.6 – Концентрации альдостерона и NT-proBNP в зависимости от генотипа ($M \pm m$), Me (Q25, Q75).....	86
39. Таблица 3.4.7 – Значения p при оценке достоверности различий концентраций альдостерона и NT-proBNP в зависимости от полиморфных вариантов <i>C-344T</i> гена альдостеронсинтазы.....	87
40. Таблица 3.4.8 – Коэффициенты корреляции между генотипом и показателями клинико-инструментального обследования больных	

ИБС в сочетании АГ.....	88
41. Таблица 3.5.1 – Частота и степень стенозирующего поражения коронарных артерии больных ИБС в сочетании с АГ с различной массой миокарда левого желудочка.....	89
42. Таблица 3.5.2 – Частота и степень стенозирующего поражения коронарных артерии больных ИБС в сочетании с АГ в зависимости от типа ГЛЖ.....	90
43. Таблица 3.5.3 – Распределение больных по числу пораженных коронарных сосудов.....	91
44. Таблица 3.5.4 – Распределение больных по числу пораженных коронарных сосудов в зависимости от типа ГЛЖ.....	92
45. Таблица 3.5.5 – Локализация поражения коронарных артерий.....	93
46. Таблица 3.5.6 – Локализация поражения коронарных артерий в зависимости от типов ГЛЖ.....	93
47. Таблица 3.5.7 – Распределение обследованных больных по типам кровообращения.....	94
48. Таблица 3.5.8 – Результаты корреляционного анализа показателей поражения коронарных сосудов и данных клинικο-инструментального и лабораторного обследования больных с ГЛЖ..	95