

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Яхонтов Давыд Александрович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Репин Алексей Николаевич**

(Научно-исследовательский институт кардиологии, руководитель отделения реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, г. Томск)

доктор медицинских наук, профессор **Огарков Михаил Юрьевич**

(Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, заведующий кафедрой кардиологии)

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «___» 2014 г. в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.02 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, тел. (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/346>)

Автореферат разослан «___» _____ 2014 года

Ученый секретарь диссертационного совета

В.П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Ишемическая болезнь сердца является одной из ведущих причин ранней инвалидизации и смертности взрослого трудоспособного населения во всем мире. По прогнозу экспертов ВОЗ к 2020 г. 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 (Оганов Р.Г., 2008; Шальнова С.А., 2012).

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 (Desai C.S. et al., 2012; Salvetti M. et al., 2012).

Гипертрофия левого желудочка является мощным самостоятельным фактором риска, который во многом определяет прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, увеличивает вероятность развития кардиоваскулярных осложнений и смерти (Денисова Е.А. и соавт., 2008; Armstrong A.C. et al., 2014). В настоящее время возрастает интерес к изучению маркеров нейрогуморальной активации и содержания натрийуретических пептидов и 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 (Omeland T., 2008; Маянский Н.А. и соавт., 2009; Бондарь И.А. и соавт., 2011; Яхонтов Д.А. и соавт., 2013). Альдостерон является независимым фактором развития и прогрессирования кардиоваскулярных повреждений (Tomaschitz A., Pilz S. et al., 2010; Deo R., Yang W., 2014). 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 (Чихладзе Н.М. и соавт., 2008; Шилов С.Н., 2011; Jia E. et al., 2012; Tousoulis D. et al., 2013). 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. 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.

Продемонстрирована 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.

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; на 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 г.); на Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2013).

Внедрение. Результаты проведенного исследования используются в практической деятельности кардиологического отделения Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера, а также используются в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии и клинической фармакологии Новосибирского государственного медицинского университета при чтении лекций и проведении семинарских занятий на циклах клинической

фармакологии и доказательной медицины.

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.

Объем и структура диссертации. 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.

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

ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера. Исследование одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 69 от 20.03.2014 г). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие до начала обследования. Дизайн исследования – обсервационное описательное исследование в двух параллельных группах – представлен на рисунке 1.

Обследовано 225 мужчин в возрасте 40–60 лет (средний возраст $55,5 \pm 2,7$ лет). Больные были разделены 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 ($p = 0,001$). Средний возраст больных достоверно не различался по группам. В исследование включались больные с документированной ИБС и эссенциальной артериальной гипертензией III стадии, АГ 1-3 степени. В исследование не включались больные сахарным диабетом; инфарктом миокарда и другими формами острого коронарного синдрома давностью менее трех месяцев; постинфарктной аневризмой левого желудочка, перенесшие аортокоронарное и маммарокоронарное шунтирование давностью менее одного года; вторичной АГ, постоянной формой фибрилляции предсердий, ХСН > II ФК NYHA, ожирением > II степени, онкологическими заболеваниями и другими клинически значимыми сопутствующими заболеваниями.

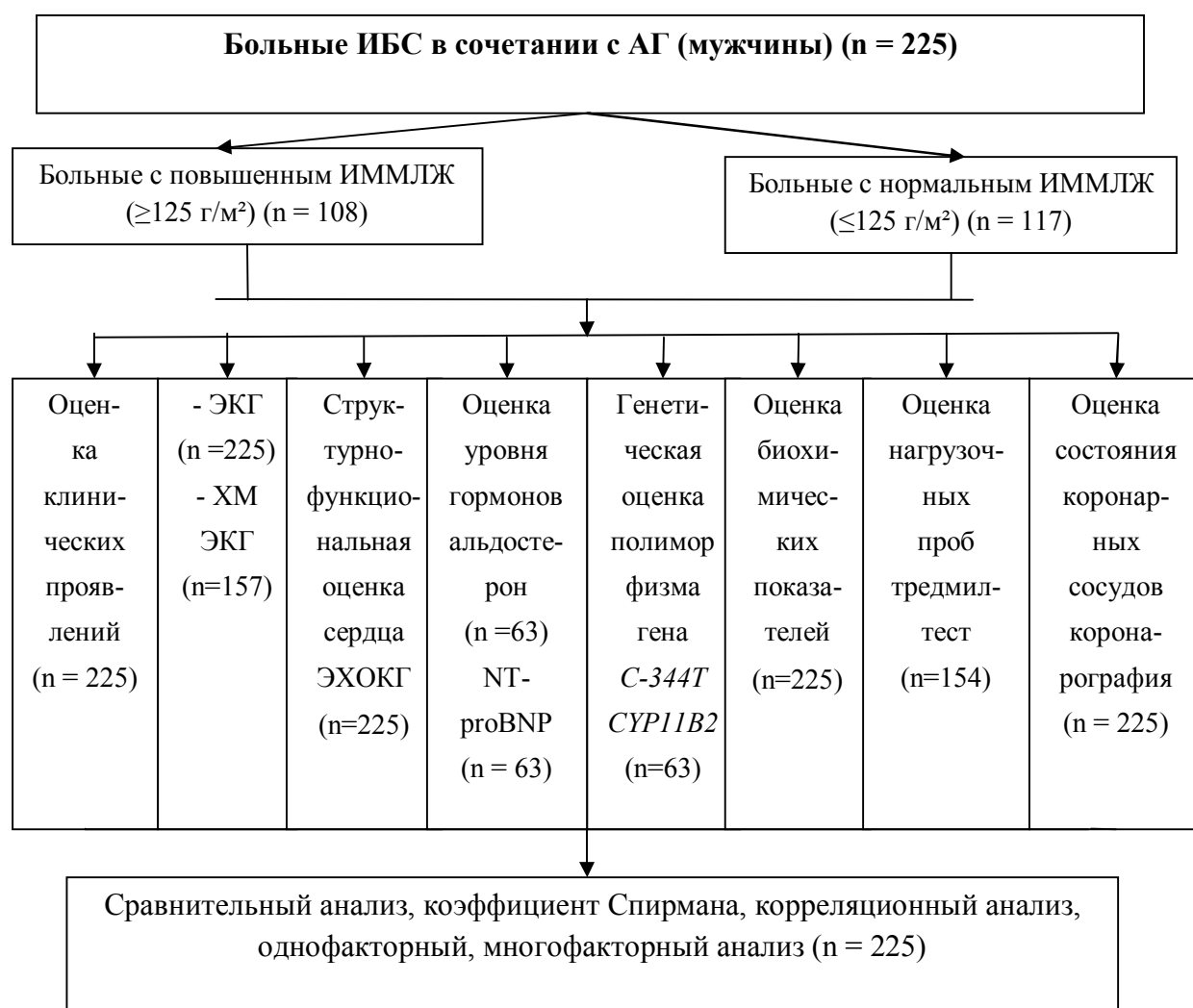


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Все больные не менее 8 месяцев до обследования принимали препараты, рекомендованные врачами амбулаторного звена, в разных комбинациях: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -блокаторы, дезагреганты, антагонисты кальция, антагонисты рецепторов ангиотензина II, диуретики. Достоверных различий медикаментозной терапии, как по группам препаратов, так и по средним дозировкам у больных выявлено не было. Давность ишемического анамнеза оказалась сопоставима. В группе лиц с ГЛЖ были значимо выше ($p < 0,05$) значения САД и ДАД (Таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных с различным ИММЛЖ
 $M \pm m$, Me (Q25, Q75)

Показатель	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
ИММЛЖ, г/м ²	$165,6 \pm 3,5$ 150,3 (144,7; 178,1)	$113,8 \pm 0,8^*$ 116,0 (108,1; 120,0)	0,0001
Давность ИБС, лет	$5,1 \pm 0,5$ 4,8 (5,0; 8,0)	$4,8 \pm 0,6$ 4,5 (4,0; 7,0)	0,584
Давность АГ, лет	$13,0 \pm 1,4$ 9,0 (5,0; 20,0)	$9,3 \pm 1,2^*$ 5,0 (2,0; 11,0)	0,001
САД, мм. рт. ст.	$142,8 \pm 1,6$ 140,0 (130,0; 160, 0)	$132,3 \pm 2,8^*$ 130,0 (120,0; 140,0)	0,001
ДАД, мм. рт. ст.	$88,6 \pm 1,8$ 89,0 (80,0; 95,0)	$80,8 \pm 1,7^*$ 80,4 (78,9; 90,0)	0,001

Примечание: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по U-критерию Манна-Уитни

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

В группе лиц с ГЛЖ достоверно чаще диагностирована стенокардия напряжения III ФК: у 40 (37,0 %) больных по сравнению с 17 (14,5 %) больными во 2-й группе ($p < 0,001$). Стенокардия напряжения I ФК диагностирована у 5 (4,6 %) больных 1-й группы и у 17 (14,5 %) больных 2-й группы ($p = 0,013$). 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 ($p = 0,007$). 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 ($p = 0,026$).

Всем больным проводилось общеклиническое обследование.

Эхокардиологическое исследование проводилось в двухмерном и М-модальном режимах на аппарате фирмы «Acuson Aspen» (США). *Холтеровское мониторирование ЭКГ* проводилось на аппарате фирмы «Siemens» (Германия). *Нагрузочное тестирование* проводилось на тредмиле «Megacart» фирмы «Siemens». *Коронароангиография* выполнялась по методике Judkins в рентгенооперационной, оснащенной двухпроекционной ангиографической установкой фирмы PHILIPS – «Integris BH 3000». *Специальные методы исследования.* Для определения концентрации альдостерона плазмы использовали трехфазный иммуноферментный анализ (ELISA) с использованием тест системы производства DRG (Германия). Концентрацию N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови определяли с использованием набора реагентов «NTproBNP – ИФА – Бест». *Генетические методы исследования* включали в себя определение полиморфизма гена *C-344T* альдостеронсинтазы с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), для выделения ДНК использовали метод фенольно-хлороформной экстракции. Исследование полиморфизма гена проводили в лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза Новосибирского научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики СО РАМН.

Статистический анализ. 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 СО РАМН (г. Новосибирск). В работе использованы методы описательной статистики, корреляционный и многофакторный анализ. Использовали методы параметрической и непараметрической статистики. 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). Силу ассоциаций генотипических характеристик изученных генов с риском развития неблагоприятного исхода оценивали по значениям показателя отношения шансов (odds ratio, OR) и его 95 % доверительного интервала (95 % OR, G.I.). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение значений показателей эхокардиографии продемонстрировало ряд отличий, характерных для больных ИБС и АГ с признаками ГЛЖ. Значения КСР и КДР ЛЖ составили у пациентов с ГЛЖ соответственно $35,0 \text{ мм} \pm 0,6 \text{ мм}$ и $53,1 \text{ мм} \pm 0,5 \text{ мм}$ и было значимо выше ($p < 0,01$), чем у пациентов без ГЛЖ ($33,2 \text{ мм} \pm 0,4 \text{ мм}$ и $50,3 \text{ мм} \pm 0,2 \text{ мм}$ соответственно), хотя оставались в пределах нормальных значений. Размер левого предсердия у больных с ГЛЖ составил $42,6 \text{ мм} \pm 0,4 \text{ мм}$, что достоверно ($p = 0,001$) превышало соответствующее значение у лиц 2-й группы ($40,0 \text{ мм} \pm 0,4 \text{ мм}$).

У больных с ГЛЖ была увеличена желудочковая эктопическая активность сердца. По данным суточного мониторирования ЭКГ у них достоверно чаще были зарегистрированы единичные – у 50 (65,8 %) и полиморфные желудочковые экстрасистолы – у 39 (51,3 %) больных против 40 (49,3 %) и 28 (34,5 %) соответственно у лиц в группе без ГЛЖ. Пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии в 1-й группе встречались у 17 (22,3 %), а во 2-й группе – у 8 (9,8 %) больных ($p = 0,034$).

Содержание альдостерона плазмы и NT-proBNP в группе больных с ГЛЖ достоверно превышало значения этих показателей в группе больных без ГЛЖ.

В ряде исследований было показано, что уровень альдостерона является независимым детерминантом ГЛЖ у больных АГ (Ellis K.L. et al., 2012; Peer M. et al., 2013). Однако концентрации альдостерона и мозгового натрийуретического пептида у больных обеих групп не выходили за рамки референсных значений (Таблица 2).

Таблица 2 – 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 ± 8,8 108,9 (95,4; 144,4)	91,6 ± 8,5* 87,5 (62,6; 118,0)	0,007
NT-proBNP, пг/мл (N = 0-200)	123,8 ± 9,2 100,6 (58,7; 148,2)	58,9 ± 8,6* 38,0 (14,2; 57,3)	0,001

Примечание: * различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по U-критерию Манна-Уитни

Выявлены корреляционные связи концентрации NT-proBNP с ИМТ ($r = 0,22$), показателями САД ($r = 0,35$) и ДАД ($r = 0,28$), длительностью АГ ($r = 0,26$). Закономерным представляется и обнаружение значимых коэффициентов корреляции Спирмена умеренной силы с показателями, свидетельствующими о наличии признаков ГЛЖ: размер МЖП ($r = 0,32$), ММЛЖ ($r = 0,36$) и ИММЛЖ ($r = 0,33$).

Ангиографическое обследование больных обеих групп обнаружило выраженные изменения коронарного русла: неизмененные коронарные артерии были выявлены лишь у 2 (1,9 %) больных 1-й группы и у 12 (10,3 %) 2-й; 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 выявлены у 2 (1,9 %) пациентов с ГЛЖ и у 11 (10,4 %) лиц с нормальным ИММЛЖ.

Однососудистое поражение в группе лиц с ГЛЖ выявлено у 12,0 % обследованных, тогда как в группе с нормальным ИММЛЖ – у 56,4 % ($p = 0,0001$). У 19,3 % больных с ГЛЖ имелось поражение трех и более сосудов,

а в группе без ГЛЖ многососудистое поражение встречалось реже ($p = 0,001$) и составило лишь 5,1 % (Таблица 3).

Таблица 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

Примечание: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по критерию χ^2

У больных с признаками ГЛЖ значимо чаще ($p = 0,009$), чем у пациентов с нормальным ИММЛЖ, встречалось гемодинамически значимое стенозирование ствола левой коронарной артерии (соответственно 16,9 % и 5,7 % случаев) и проксимального отдела передней нисходящей артерии (соответственно 57,5 % и 27,3 % случаев) ($p = 0,001$). У больных 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы достоверно чаще были поражены и другие магистральные артерии: диагональная – 28,3 % против 11,4 %, огибающая – 38,7 % против 12,4 %, ветвь тупого края – 36,8 % против 14,2 % и правая коронарная артерия – 60,3 % против 39,0 % случаев (Таблица 4).

Таблица 4 – Локализация поражения коронарных артерий у обследованных больных

Пораженные сосуды	Группа 1 (n = 106)	Группа 2 (n = 105)	p
Ствол левой коронарной артерии	18 (16,9 %)	6 (5,7 %)*	0,009
Передняя нисходящая артерия	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

Примечание: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по критерию χ^2

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

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.

Корреляционный анализ показал, что количество пораженных сосудов и степень их стеноза были положительно связаны с концентрацией альдостерона ($r = 0,34$; $p = 0,021$ и $r = 0,25$; $p = 0,033$ соответственно).

Сравнительная оценка распределения больных с ИБС и АГ по генотипам гена альдостеронсинтазы 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 ниже – 32,3 % ($p < 0,05$). В то же время во 2-й группе достоверно чаще ($p < 0,05$) встречался вариант *CYP11B2 T/T* – у 54,8 %, а среди больных с ГЛЖ данный генотип имел место в 3 раза реже – только у 15,6 % обследованных ($p < 0,005$). Частота обнаружения генотипа *CYP11B2 C/C* существенно не различалась в сравниваемых группах и составила у пациентов с ГЛЖ 21,9 %, а в группе больных без ГЛЖ – 12,9 % ($p < 0,005$) (Таблица 5).

Таблица 5 – 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

Примечание: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по критерию χ^2

Результаты корреляционного анализа свидетельствовали о наличии ряда значимых связей клиническо-гемодинамических показателей и уровня альдостерона с вариантами полиморфизма гена *CYP11B2* (Таблица 6).

Таблица 6 – Коэффициенты корреляции между генотипом и показателями клиничко-инструментального обследования больных ИБС в сочетании АГ (r)

Показатели	<i>CYP11B2</i> T/C		<i>CYP11B2</i> C/C		<i>CYP11B2</i> T/T	
	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

Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие ГЛЖ у больных ИБС в сочетании с АГ ассоциировано с неблагоприятными клиничко-функциональными параметрами миокарда, достоверно более высокими значениями концентраций NT-proBNP, альдостерона, более тяжелой картиной поражения коронарных артерий, а также T/C генотипом C-344T локуса гена альдостеронсинтазы.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Яхонтов, Д. А. Характер поражения коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца с различной массой миокарда левого желудочка / Д. А. Яхонтов, Д. А. Деришева // **Сибирский медицинский журнал.** – 2011. – № 3. – Выпуск 2. Том 26. – С. 130–132.

2. Деришева, Д. А. Поражение коронарного русла и полиморфизм гена альдостеронсинтазы у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией при различной массе миокарда левого желудочка / Д. А. Деришева // **Врач-аспирант.** – 2013. – № 6.2. (61). – С.312–318.

3. Яхонтов, Д. А. Полиморфизм гена альдостеронсинтазы у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца при различной массе миокарда левого желудочка / Д. А. Яхонтов, Д. А. Деришева, Л. Ф. Гуляева // **Системные гипертензии.** – 2014. – № 1. – С.16–20.

4. Деришева, Д. А. Сравнительная характеристика ишемической болезни

сердца в сочетании с артериальной гипертензией при различной массе миокарда левого желудочка / **Д. А. Деришева**, Д. А. Яхонтов // **Медицина образование в Сибири** (электронный журнал). – 2014. – № 3. – Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1354.

5. Яхонтов, Д. А. Поражение коронарного русла и полиморфизм гена альдостеронсинтазы у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией с различной массой миокарда левого желудочка / Д. А. Яхонтов, **Д. А. Деришева** // 14-й Российский конгресс кардиологов : материалы. Москва, 2011 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (6). Приложение. – С. 361–362.

6. **Деришева, Д. А.** Оценка состояния коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией с различной массой миокарда левого желудочка / **Д. А. Деришева**, Д. А. Яхонтов // Кардиология на перекрестке наук : сборник тезисов докладов 2-го Международного конгресса совместно с 5-м международным симпозиумом эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, 8-й ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень, 2011. – С. 128–129.

7. Yakhontov, D. The assessment of coronary bed pattern in coronary artery disease patients with different left ventricle mass arterial hypertension / D. Yakhontov, **D. Derisheva** // Topical Issues in Experimental and Clinical Medicine : collection of papers scientific Conference for Students, Post-Graduate Students and Young Scientists of Medical Faculties of Russian State Universities Including Foreign Participants. – Surgut, 2012. – P.177.

Яхонтов, Д.А. Оценка коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией при различной массе миокарда левого желудочка / Д.А. Яхонтов, **Д.А. Деришева** // Актуальные вопросы в экспериментальной и клинической медицине : тезисы научно-практической конференции для студентов, аспирантов, молодых ученых медицинских факультетов российских государственных университетов и иностранных участников. – Сургут, 2012. – С.177

8. Yakhontov, D. Coronary bed lesion pattern in coronary artery disease

patients with different left ventricle myocardium mass / D. Yakhontov, **D. Derisheva** // International Angiology : 25 th World Congress of the International Union of Angiology. Prague, Czech Republic, 2012 // The Journal of Vascular Biology, Medicine, Surgery and Phlebology. – 2012. – P.194–195.

Яхонтов, Д. А. Поражение коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца с различной массой миокарда левого желудочка / Д. А. Яхонтов, **Д. А. Деришева** // Международная ангиология : материалы 25-го международного конгресса общества ангиологов. Прага, Чехия, 2012 // Журнал сосудистой биологии, медицины, хирургии и флебологии. – 2012. – С. 194–195.

9. Яхонтов, Д. А. Особенности поражение коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией с различной массой миокарда левого желудочка / Д. А. Яхонтов, **Д. А. Деришева** // Противоречия современной кардиологии : спорные и нерешенные вопросы : материалы Всероссийской конференции. – Самара, 2012. – С. 122–123.

10. Оценка состояния коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией с различной массой миокарда левого желудочка / Д. А. Яхонтов, **Д. А. Деришева**, Н. Г. Цыбина, Н. В. Шляхтина, Н. В. Бухтий // Артериальная гипертензия : от А.Л. Мясникова до наших дней : сборник тезисов докладов Всероссийского конгресса. – Москва, 2012. – С.69.

11. Яхонтов, Д. А. Клинико-гормональные аспекты при сочетании артериальной гипертензии и ишемической болезнью сердца в зависимости от массы миокарда левого желудочка/ / Д. А. Яхонтов, **Д. А. Деришева** // Артериальная гипертензия: вчера, сегодня, завтра : материалы 9-го Всероссийского конгресса. – Иваново, 2013. – С.21.

12. Яхонтов, Д. А. Поражение коронарного русла и полиморфизм гена альдостеронсинтазы у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией с различной массой миокарда левого желудочка / Д. А. Яхонтов, **Д. А. Деришева**, Л. Ф. Гуляева // Кардиология : от науки – к практике : материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 612-613.

13. Yakhontov, D. Angiographic Peculiarities and Brain Natriuretic Peptide Levels in Coronary Heart Disease Patients with Various Left Ventricular Myocardium Mass / Davyd Yakhontov; **Darja Derisheva** // JACC The Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – № 62 (18_S2). – P.187.

Яхонтов, Д. А. Ангиографические особенности и уровни мозгового натрийуретического пептида у больных ишемической болезнью сердца с различной массой миокарда левого желудочка / Д. А. Яхонтов, **Д. А. Деришева** // JACC Журнал Американского колледжа кардиологии. – 2013. – № 62 (18_S2). – С.187

14. Yakhontov, D. Clinical peculiarities, aldosterone and brain natriuretic peptide plasma levels in ischemic heart disease patients with hypertension and various left ventricular myocardial mass / D. Yakhontov, **D. Derisheva** // Journal of Hypertension. – 2013. – № 31. – P.175.

Яхонтов, Д. А. Клинические особенности, уровни альдостерона и мозгового натрийуретического пептида плазмы у больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией и различной массой миокарда левого желудочка / Д. А. Яхонтов, **Д. А. Деришева** // Журнал гипертонии. – 2013. – Том 31. – С.175.

15. **Деришева, Д. А.** Характер поражения коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца с различной массой миокарда левого желудочка / **Д. А. Деришева**, Д. А. Яхонтов // Сердечно-сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высоких технологий в повседневной практике : материалы 4-го Съезда кардиологов Сибирского Федерального округа. – Кемерово, 2011. – С.54–55.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	– индекс массы тела
КДР	– конечный диастолический размер

КСР	– конечный систолический размер
ЛЖ	– левый желудочек
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
МЖП	– межжелудочковая перегородка
САД	– систолическое артериальное давление
ФК	– функциональный класс
NT-proBNP	– N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида