https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3708

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Взаимосвязь полиморфизма генов с риском развития хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности к лечению

Козиолова Н. А., Чернявина А. И.

Цель. Определить риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных гипертонической болезнью (ГБ) при высокой приверженности к лечению в зависимости от концентрации N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови и наличия полиморфизма некоторых генов.

Материал и методы. В исследование было включено 232 пациента с ГБ без верифицированного диагноза ХСН. Средний возраст составил 46,13±8,21 лет. Пациентам проводились оценка генотипов по маркерам *AGT* Thr174Met rs4762, GNB3 C825T rs5443, *MTHFR* C677T rs1801133, *MTRR* Ile22Met rs1801394, *ApoE* Cys130Arg rs429358, *PPARα* G/C rs4253778; эхокардиография с оценкой фракции выброса, диастолической функции и индекса массы миокарда левого желудочка; определение концентрации NT-proBNP в крови. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови. Первую группу составили 64 (27,6%) пациента с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл, вторую группу — 168 (72,4%) пациентов с уровнем NT-proBNP <125 пг/мл.

Результаты. Среди пациентов с повышением уровня NT-proBNP >125 пг/мл наиболее значимым является генотип C/T полиморфизма C677T rs1801133 гена *MTHFR*, 95% доверительный интервал (ДИ) для оценки отношения шансов (ОШ) и относительного риска (RR) развития ХСН составил 4,82 и 3,29, соответственно (95% ДИ для ОШ=2,24-10,60; для RR=1,80-6,39). Статистически значимыми оказались генотипы A/G и G/G полиморфизма Ile22Met rs1801394 гена *MTRR*. Шанс развития ХСН при генотипе A/G по гену *MTRR* увеличивался более, чем в 2 раза (ОШ=2,32, 95% ДИ=1,15-4,64), а RR ее развития составлял 1,77 (95% ДИ=1,11-2,69), при наличии генотипа G/G — шанс развития ХСН увеличивался больше, чем в 3 раза (ОШ=3,65, 95% ДИ=1,37-9,76), а RR ее развития составлял 2,20 (95% ДИ=1,25-3,27). При проведении корреляционного анализа выявлена средней степени зависимости прямая взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и наличием полиморфизма генов *MTHFR* (r=0,47; p<0,005) и *MTRR* (r=0,33; p<0,05).

Заключение. У больных ГБ при высокой приверженности к лечению риск развития ХСН при наличии NT-proBNP >125 пг/мл зависит от генетической детерминированности. Генами-кандидатами для развития ХСН у больных ГБ при высокой приверженности к лечению являются генотипы C/T полиморфизма C677T rs1801133 гена *MTHFR*, генотипы A/G и G/G полиморфизма Ile22Met rs1801394 гена *MTRR*.

Ключевые слова: полиморфизмы генов, гипертоническая болезнь, натрийуретические пептиды.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Чернявина А. И. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-0051-6694.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): anna_chernyavina@list.ru

АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НУП — натрийуретический пептид, RR — относительный риск, ОШ — отношение шансов, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, AGT — ангиотензиноген (angiotensinogen), BNP — мозговой натрийуретический пептид, GNB3 — β3 субъединица гуанин нуклеотид-связывающего белка (Guanine Nucleotide-Binding protein subunit β3), MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза (methylenetetrahydrofolate reductase), MTRR — метионин-синтаза-редуктаза (methionine syNThase reductase), ApoE — аполипопротеин E (apolipoprotein E), NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, PPARα — α-рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor α).

Рукопись получена 11.01.2020
Рецензия получена 20.01.2020
Принята к публикации 11.03.2020

CC BY 4.0

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

The relationship of gene polymorphism with the heart failure risk in patients with hypertension and high adherence to treatment

Koziolova N. A., Chernyavina A. I.

Aim. To determine the heart failure (HF) risk in patients with hypertension (HTN) and high adherence to treatment, depending on the blood concentration of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and gene polymorphism.

Material and methods. The study included 232 patients with HTN without a verified diagnosis of HF. The mean age was 46,13±8,21 years. Patients were evaluated for genotypes by following markers: *AGT* Thr174Met rs4762, GNB3 C825T rs5443, *MTHFR* C677T rs1801133, *MTRR* Ile22Met rs1801394, *ApoE* Cys130Arg rs 429358, *PPARα* G/C rs425377. We also assessed ejection fraction, diastolic function and left ventricular mass index by echocardiography and determined NT-proBNP blood levels. Patients were divided into two groups depending on the NT-proBNP concentration. The group 1 consisted of 64 (27,6%) patients with NT-proBNP >125 pg/ml, the group 2 — 168 (72,4%) patients with NT-proBNP <125 pg/ml.

Results. Among patients with NT-proBNP >125 pg/ml, the most significant was the C/T genotype of *MTHFR* C677T polymorphism (rs1801133), 95% confidence interval (CI) for the odds ratio (OR) and relative risk (RR) of HF was 4,82 and 3,29, respectively (95% CI for OR=2,24-10,60; for OR=1,80-6,39). The A/G and G/G genotypes of the *MTRR* Ile22Met polymorphism (rs1801394) were statistically significant. The probability of HF with the A/G genotype of the *MTRR* gene increased by more than 2 times (OR=2,32, 95% CI=1,15-4,64), and the OR of its development was 1,77 (95% CI=1,11-2,69). The probability of HF with the G/G genotype increased more than

3 times (OR=3,65, 95% CI=1,37-9,76), and the OR of its development was 2,20 (95% CI=1,25-3,27). Correlation analysis revealed a direct relationship between the NT-proBNP levels and polymorphism of the *MTHFR* (r=0,47; p<0,005) and *MTRR* (r=0,33; p<0,05) genes.

Conclusion. In patients with HTN and high adherence to treatment, the HF risk with an Nt-proBNP >125 pg/ml depends on genetic determinism. Candidate genes for the HF in HTN patients with high adherence to treatment are the genotypes C/T of *MTHFR* C677T polymorphism (rs1801133), and A/G and G/G of *MTRR* Ile22Met polymorphism (rs1801394).

Key words: gene polymorphism, hypertension, natriuretic peptides.

Relationships and Activities: not.

E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Koziolova N. A. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Chernyavina A. I. ORCID: 0000-0002-0051-6694.

Received: 11.01.2020 **Revision Received:** 20.01.2020 **Accepted:** 11.03.2020

For citation: Koziolova N. A., Chernyavina A. I. The relationship of gene polymorphism with the heart failure risk in patients with hypertension and high adherence to treatment. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3708. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3708

Одной из основных причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) в Российской федерации, как и в странах Европы, является гипертоническая болезнь (ГБ), которая составляет 95,5% [1]. Основными принципами установления диагноза ХСН являются наличие симптомов, клинических признаков и подтверждения поражения сердца. В тех случаях, когда дисфункция сердца не сопровождается клиническими проявлениями, можно предположить наличие бессимптомной ХСН. Согласно рекомендациям Европейского и Российского общества кардиологов для скрининга пациентов с ХСН необходимо определение в крови натрийуретических пептидов (НУП), которые могут быть использованы в качестве начального диагностического теста [1, 2].

Системе НУП отводят важную роль в структурно-функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы и определении риска развития ХСН. Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-терминальный фрагмент предшественника BNP (NT-proBNP) являются маркерами миокардиального стресса и необходимы для диагностики и оценки ХСН, в т.ч. на ранних этапах диагностического поиска при отсутствии симптомов.

Несомненно также, что NT-proBNP является диагностическим маркером тяжести сердечной недостаточности и ассоциируется с субклинической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), в т.ч. и у бессимптомных лиц [3].

Однако по некоторым данным на ранних стадиях ГБ у бессимптомных пациентов наблюдается низкая концентрация BNP, что способствует прогрессированию ГБ и увеличивает риск развития клинически значимой недостаточности кровообращения [4, 5]. В представленных исследованиях не оценивался вклад лечения ГБ и приверженность пациентов к терапии, которые могут препятствовать повышению НУП. Поэтому патофизиологическая роль НУП в становлении ГБ и в оценке риска развивающейся на ее фоне ХСН до конца не изучена и продолжает активно дискутироваться в научных исследованиях [5].

Таким образом, поиск универсальных и легко доступных для скрининга факторов риска развития ХСН у пациентов с ГБ без клинических признаков и симптомов сердечной недостаточности является одним из перспективных направлений кардиологии.

Известно, что у больных ГБ нейрогормональная активация играет ключевую роль в патогенезе структурных изменений сердца и последующего развития дисфункции ЛЖ как диагностического критерия ХСН [6]. Тем не менее, риск развития ХСН, степень ее тяжести, терапевтический ответ или прогноз варьируют в разных популяциях, что может быть связано с генетической детерминированностью. Вклад наследственной (генетической) предрасположенности в формирование ХСН у больных ГБ находится в центре интенсивного исследовательского интереса и остается дискуссионным [6].

Следовательно, определение значимости полиморфизма генов у больных ГБ для оценки риска развития ХСН, особенно, при определении увеличения натрийуретических пептидов в “серой” зоне является актуальной клинической задачей, решение которой может быть использовано для выявления новых факторов риска раннего возникновения ХСН на фоне определенной генетической детерминированности и поиска новых фармако-генетических механизмов сердечной недостаточности, что может способствовать профилактике заболевания и обеспечения эффективных терапевтических решений.

В нашем исследовании впервые была предпринята попытка определить взаимосвязь полиморфизма генов с риском развития ХСН у больных ГБ при высокой приверженности к лечению с целью исключения влияния недостаточного контроля повышенного артериального давления (АД) на фоне увеличения концентрации NT-proBNP в пределах “серой” зоны. Высокая приверженность больных ГБ к лечению обеспечивалась производственной материальной мотивацией, зависящей от состояния здоровья обследуемого.

Целью исследования явилось определение риска развития ХСН у больных ГБ при высокой привержен-

ности к лечению в зависимости от концентрации NT-proBNP в крови и наличия полиморфизма некоторых генов.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование было включено 232 пациента трудоспособного возраста, страдающих ГБ при высокой приверженности к лечению, работающих на одном из предприятий г. Перми. Средний возраст составил 46,13±8,21 лет. Средняя длительность ГБ 4,16 [2;6] лет. Среди обследованных 137 (59,1%) мужчин и 95 (40,9%) женщин.

Диагноз ГБ был верифицирован в соответствии с Российскими (2010) и Европейскими рекомендациями по артериальной гипертонии (2018).

Приверженность к лечению оценивали по среднему баллу опросника Мориски-Грина и дневниками больных.

В исследование включались пациенты ГБ любой стадии и степени повышения АД без верифицированного диагноза ХСН с высокой приверженностью к антигипертензивному лечению. Критерии невключения в исследовании были следующие: вторичная артериальная гипертензия, онкологические и другие заболевания, требующие специфического лечения и наблюдения; острые воспалительные и инфекционные заболевания; психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период обследования.

Для оценки риска развития ХСН всем пациентам проводилось определение концентрации NT-proBNP с помощью иммуноферментного анализа с использованием реактива фирмы “Вектор-Бест” (Россия) на анализаторе “Expert Plus Microplate Reader” (Biochrom, Великобритания). Уровень NT-proBNP >125 пг/мл превышал нормальные значения [1, 2].

Для оценки структурно-функционального состояния сердца проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) согласно стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом ЭхоКГ на ультразвуковом сканере Vivid S5 (General Electric, США) с определением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Симпсона. Сохраненной ФВ ЛЖ считали 50% и более, промежуточной — от 40 до 49%, сниженной — <40%. Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась на основании определения скоростных показателей трансмитрального диастолического потока и тканевой визуализации движения фиброзного кольца митрального клапана.

Для оценки фильтрационной функции почек определялся уровень сывороточного креатинина методом ИФА, рассчитывалась СКФ по формуле CKD-EPIcre (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based).

Для оценки состояния артерий проводилась объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSeraVS-1000 (Fucuda Denshi, Япония).

В исследовании было выполнено определение генотипов по маркерам *AGT* Thr174Met rs4762, *GNB3* C825T rs5443, *MTHFR* C677T rs1801133, *MTRR* Ile22Met rs1801394, *ApoE* Cys130Arg rs 429358, *PPARα* G/C rs4253778. Определялись следующие генотипы: для гена *AGT* — C/C, C/T, T/T; для гена *GNB3* — C/C, C/T, T/T; для гена *MTHFR* — C/C, C/T, T/T; для гена *MTRR* — A/A, A/G, G/G; для гена *ApoE* — T/T, T/C, C/C; для гена *PPARα* — G/G, G/C. Для анализа использовали геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), выделенную из венозной крови. Полиморфизм генов определяли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени на системе “CFX 96 TOUCH” (Bio-Rad Laboratories, США) [7].

Для определения взаимосвязи полиморфизма генов с риском развития ХСН пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня NT-proBNP. Первую группу составили 64 (27,6%) пациента с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл (средний показатель NT-proBNP — 145 [136;189] пг/мл), вторую группу — 168 (72,4%) пациентов с уровнем NT-proBNP <125 пг/мл (средний показатель NT-proBNP — 76 [38;91] пг/мл).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) ± стандартное отклонение (SD) или медиана с нижним и верхним квартилем (Me [LQ;UQ]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%) или 95%-доверительный интервал (ДИ). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для статистического анализа использовали непараметрические методы в связи с ненормальным распределением признаков: для количественных показателей — критерий Манна-Уитни; для качественных показателей — критерий χ^2. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующий об отсутствии значимых различий, принимали равным $p<0,05$. При многогрупповом сравнении количественных показателей при ненормальном распределении — использовался критерий Крускалла-Уоллиса.

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от уровня NT-proBNP (n=232)

Показатель	Пациенты с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл (n=64)	Пациенты с уровнем NT-proBNP <125 пг/мл (n=168)	p
Пол, абс. м/ж	39/25	98/70	0,130
Возраст, лет	43,11±10,23	46,38±7,99	0,801
Курение, абс./%	10/15,63	42/25,00	0,126
Избыточное употребление соли, абс./%	29/45,31	79/47,03	0,816
Низкая физическая активность, абс./%	41/64,06	124/73,81%	0,144
Стаж ГБ	4,00 [2,0;6,0]	4,00 [3,0;5,0]	0,895
ИБС, абс./%	12/18,75	33/19,64	0,878
ИМ, абс./%	2/3,13	4/2,38	0,750
ЧКВ, абс./%	1/1,56	2/1,19	0,823
АКШ, абс./%	1/1,56	0/0%	0,105
НРС, абс./%	17/26,56	52/30,95	0,514
ОНМК, абс./%	0/0	2/1,19	0,381
СД, абс./%	7/10,94	13/7,74	0,438
ХОБЛ, абс./%	3/4,69	5/2,98	0,524
ИМТ, кг/м^2	28,93±4,02	28,46±4,16	0,896
ОТ, см	94,78±8,59	94,78±11,76	0,417
САД, мм рт.ст.	135,52±12,19	137,33±13,41	0,565
ДАД, мм рт.ст.	88,78±9,89	90,38±10,89	0,611
ЧСС, уд./мин	64,82±10,11	68,28±9,99	0,309

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, НРС — нарушение ритма сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолические артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Характеристика лекарственной терапии пациентов в зависимости от уровня NT-proBNP (n=232)

Показатель	Пациенты с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл (n=64)	Пациенты с уровнем NT-proBNP <125 пг/мл (n=168)	p
иАПФ, абс./%	25/39,06	76/45,24	0,485
АРА, абс./%	39/60,94	90/53,57	0,389
БАБ, абс./%	29/45,31	72/42,86	0,851
Антагонисты кальция, абс./%	36/56,25	80/47,62	0,304
Диуретики, абс./%	19/29,69	34/20,24	0,175
Статины, абс./%	38/59,38	104/61,91	0,840
Антиагреганты, абс./%	12/18,75	33/19,64	0,878

Сокращения: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, БАБ — β-адреноблокаторы.

При сравнении качественных показателей применялся критерий χ^2. В качестве уровня достоверности нулевой гипотезы при сравнении 3 независимых групп данных была принята $p<0,017$. Для изучения взаимосвязи между полиморфизмами генов и уровнем NT-proBNP были составлены таблицы сопряженности 2x2, рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости для них с поправкой Йетса на непрерывность, определены отношения шансов (ОШ), относительного риска (RR) и 95% ДИ для ОШ и RR. При $p<0,05$ различия считали статистически значимыми.

Финансирование произведено из собственных средств авторов работы.

Все манипуляции, связанные с разработкой дизайна исследования, получением информированного согласия, сбором биологического материала, проведением диагностических тестов, интерпретацией результатов и их статистической обработкой, произведены авторами самостоятельно.

Результаты

Пациенты в группах статистически значимо не отличались по возрасту, полу, факторам сердечно-сосудистого риска, длительности ГБ, структуре сопутствующей патологии, антигипертензивной и другой лекарственной терапии, клиническим характеристикам (табл. 1, 2).

Таблица 3

Частота встречаемости полиморфизма генов у пациентов в зависимости от уровня NT-proBNP (n=232)

Полиморфизм гена	Генотип	Пациенты с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл (n=64)	Пациенты с уровнем NT-proBNP <125 пг/мл (n=168)	p	p_{mg}
AGT, абс./%	C/C	50/78,13	147/87,50	0,115	0,194
	C/T	13/20,31	20/11,91	0,154	
	T/T	1/1,56	1/0,59	0,935	
GNB3, абс./%	C/C	32/50,00	63/37,50	0,114	0,147
	C/T	29/45,31	100/59,52	0,072	
	T/T	3/4,69	5/2,98	0,524	
MTHFR, абс./%	C/C	8/12,50	86/51,19	<0,001	<0,001
	C/T	53/82,81	79/47,02	<0,001	
	T/T	3/4,69	3/1,79	0,435	
MTRR, абс./%	A/A	30/46,87	127/75,60	<0,001	<0,001
	A/G	22/34,38	31/18,45	0,016	
	G/G	12/18,75	10/5,95	0,007	
ApoE, абс./%	T/T	54/84,38	137/81,55	0,755	0,204
	T/C	9/14,06	31/18,45	0,551	
	C/C	1/1,56	0/0	0,616	
PPARα, абс./%	G/G	49/76,56	129/76,79	0,891	0,821
	G/C	15/23,44	38/22,62	0,967	
	C/C	0/0	1/0,59	0,616	

Группы также были сопоставимы по наличию и структуре ассоциированных клинических состояний, частоте и выраженности поражения органов-мишеней, данным ЭхоКГ.

Приверженность к лечению в обеих группах была высокой. Средний балл по опроснику Мориски-Грина в первой группе составил 4,05±0,81, во второй группе — 3,82±0,54 без статистически значимых различий (p=0,713). Целевой уровень систолического АД достигался у 211 (90,9%), диастолического АД — у 202 (87,1%) пациентов, без статистических различий между группами.

У всех пациентов по данным ЭхоКГ ФВ ЛЖ была выше 50%; 30,2% (21,9% первой группы и 33,3% второй группы) пациентов имели гипертрофию ЛЖ, оцененную по индексу массы миокарда ЛЖ; у 8,6% пациентов была выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ, у всех больных индексированный объем левого предсердий не превышал 34 мл/м^2. Группы пациентов по показателям структурно-функционального состояния сердца по данным ЭхоКГ статистически значимо не отличались.

При оценке генотипов были выявлены следующие данные (табл. 3). Пациенты в группах статистически значимо не отличались по частоте встречаемости полиморфизма гена *AGT*, полиморфизма в гетерозиготной форме (по генотипу C/T), генов *GNB3*, *ApoE* и *PPARα*. При оценке частоты встречаемости генотипов полиморфизма гена *MTHFR* пациенты статистически значимо отличались в группах с большей частотой встречаемости генотипа C/T у пациентов с уровнем NT-proBNP >125 пг/мл. Оценка 95% ДИ для ОШ и RR, которые составляли 4,82 и 3,29, соответственно, также показала статистически значимые различия (95% ДИ для ОШ=2,24-10,60; для RR=1,80-6,39). При этом по частоте встречаемости полиморфизма гена в гомозиготной форме группы не различались. Показатели ОШ и RR также не были статистически значимыми (ОШ=2,71, 95% ДИ=0,42-17,34; RR=1,85, 95% ДИ=0,50-3,30). При оценке частоты встречаемости генотипов по полиморфизму гена *MTRR* было выявлено, что пациенты в группах в зависимости от уровня NT-proBNP статистически значимо различались по частоте встречаемости генотипа A/G. В группе с уровнем NT-proBNP <125 пг/мл частота встречаемости полиморфизма гена *MTRR* в гетерозиготной форме составила 18,5% по сравнению с группой с уровнем NT-proBNP >125 мг/мл, где полиморфизм данного гена встречался у 34,4% пациентов (p<0,001). ОШ развития ХСН при генотипе A/G по гену *MTRR* увеличивалось более чем в 2 раза (ОШ=2,32, 95% ДИ=1,15-4,64), а RR ее развития составлял 1,77 (95% ДИ=1,11-2,69). Повышение уровня NT-proBNP также статистически значимо связано с частотой встречаемости полиморфизма гена *MTRR* в гомозиготной форме. При наличии генотипа G/G шанс развития ХСН увеличивался более чем в 3 раза (ОШ=3,65, 95% ДИ=1,37-9,76), а RR ее развития составлял 2,20 (95% ДИ=1,25-3,27).

При проведении корреляционного анализа выявлена средней степени зависимости прямая взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и наличием полиморфизма генов *MTHFR* (r=0,47; p<0,005) и *MTRR* (r=0,33; p<0,05). Связь полиморфизма генов *AGT,*

GNB3, ApoE и *PPARα* с уровнем NT-proBNP не была статистически значимой.

Обсуждение

Вклад полиморфизмов генов, влияющих на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в развитие и прогрессирование различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), широко обсуждается в литературе. Наиболее распространенным в европейском популяции полиморфизмом одного из генов РААС, в частности *AGT*, является полиморфизм Thr174Met (rs4762). Он существенно повышает уровень *AGT* и расценивается как фактор риска развития ГБ [8]. Поэтому логично было предположить, что данный полиморфизм может стать предиктором повышения NT-proBNP и развития ХСН на фоне ГБ. Однако полученные в нашем исследовании данные не показали связи полиморфизма гена *AGT* с риском развития ХСН, что обосновано и некоторыми литературными данными. В частности, при проведении метаанализа 18 исследований Chang SN, et al. показали, что полиморфизм гена *AGT* значительно чаще встречается у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), чем при ГБ без ИБС [9]. Также имеются данные о связи полиморфизма Thr174Met гена *AGT* с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [10]. В нашем исследовании все пациенты имели ГБ, а ИБС была диагностирована лишь у 18,8% первой группы и 19,6% второй группы, и тем более ни у одного больного не была диагностирована систолическая дисфункция. Вероятно, поэтому полиморфизм гена *AGT* не продемонстрировал влияние на риск развития ХСН у больных ГБ в нашем исследовании.

Другим из значимых факторов риска развития ГБ и поражения органов-мишеней по данным литературы описан полиморфизм GNB3 C825T rs5443 [11]. Однако некоторые исследователи считают данный полиморфизм фактором риска развития ИБС [11] Поэтому можно предположить, что данный полиморфизм следовало бы изучать, как фактор риска развития ХСН ишемической этиологии, а не на фоне ГБ. Патогенетические механизмы поражения сердца при ГЛЖ у гипертоников и больных, перенесших инфаркт миокарда, отличаются кардинально. Наши данные согласуются с литературными: частота встречаемости полиморфизма данного гена статистически значимо не отличалась в группах больных ГБ при низком % больных ИБС независимо от уровня NT-proBNP.

В нашем исследовании изучались полиморфизмы генов фолатного цикла: C677T гена *MTHFR* rs1801133 и *MTRR* Ile22Met rs1801394. Многие исследования показывают, что данные полиморфизмы влияют на снижение активности ферментов фолатного цикла, приводят к гипергомоцистеинемии и как следствие повышению риска ССЗ. Высокий уровень гомоцистеина в крови в несколько раз увеличивает риск развития атеросклероза и ИБС [12]. Имеются сведения о том, что гипергомоцистеинемия связана и с ГБ, что проявляется вазоконстрикцией, повышенной реабсорбцией натрия и воды, увеличением жесткости артерий, окислительным стрессом [13]. Доказано, что вышеописанные механизмы могут приводить к миокардиальному стрессу и, соответственно, повышению уровня NT-proBNP, который является диагностическим критерием развития ХСН. В нашем исследовании пациенты с повышенным уровнем NT-proBNP имели статистически значимо чаще генотип C/T гена *MTHFR* и генотип A/G гена *MTRR*. При этом пациенты в группах статистически значимо не отличались по полиморфизму гена *MTHFR* в гомозиготной форме, а в группе с повышенным уровнем NT-proBNP была выявлена также большая частота генотипа G/G гена *MTRR*. Это объясняется тем фактом, что данный полиморфизм запускает механизмы, которые приводят к дефициту фолата, независимо увеличивающему риск ССЗ. Поэтому полиморфизмы генов *MTHFR* и *MTRR* могут быть рассмотрены как гены-кандидаты раннего развития ХСН у больных ГБ даже при высокой приверженности к лечению.

Известно, что дислипидемия и атеросклероз взаимосвязаны с риском развития и прогрессирования ГБ, играют ведущую роль в развитии ССЗ. В метаболизме липидов участвует аполипопротеин Е (ApoE). В литературе описаны противоречивые данные по поводу полиморфизма гена *ApoE* [14]. Ген *PPARα* также связан с липидным гомеостазом. Имеются данные о том, что его полиморфизм G/C rs4253778 ассоциирован с дислипидемий, и соответственно, может влиять на сосудистое ремоделирование и уровень АД [15]. В связи с этим, имеет смысл предположить возможное опосредованное влияние полиморфизма данных генов на риск развития ХСН, связанное с перестройкой артериальной стенки. В нашем исследовании не было выявлено связи между частотой встречаемости полиморфизмов генов *ApoE* и *PPARα* с риском развития ХСН у больных ГБ. Возможно, данные полиморфизмы могут являться генами-кандидатами поражения артерий, определяя при этом метаболический путь изменения артерий через развитие дислипидемии и атеросклероза, что требует дальнейшего изучения.

Ограничениями проведенного исследования являются следующие: у больных ГБ при высокой приверженности к лечению диагностическим критерием риска развития ХСН считали концентрацию NT-proBNP >125 пг/мл, при этом не учитывалась “серая” зона данного показателя, особенно, для больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ; для диагностики повреждения миокарда у больных ГБ, при которой чаще формируется диастолическая дисфункция ЛЖ с повышенным коллагенообразованием, следует

лучше использовать не NT-proBNP, а ростовой фактор дифференцировки 15 или растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2; в исследовании не учтена взаимосвязь поражения органов-мишеней, в частности, хронической болезни почек с риском развития ХСН, в т.ч. в комбинации с полиморфизмом генов.

Заключение

Результаты работы свидетельствуют о том, что у больных ГБ при высокой приверженности к лечению риск развития ХСН, определяемой по концентрации NT-proBNP в крови, зависит от генетической детерминированности. Генами-кандидатами раннего развития ХСН у больных ГБ при высокой приверженности к лечению являются генотипы C/T полиморфизма C677T rs1801133 гена *MTHFR*, генотипы A/G и G/G полиморфизма Ile22Met rs1801394 гена *MTRR*. Вклад полиморфизмов других изученных нами генов, которые опосредованно могут влиять на риск возникновения ХСН, требует дальнейшего изучения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical guidelines OSSN-RSC-RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODSN). Diagnosis, preveNTion and treatmeNT. Cardiology. 2018;58(S6):8-164. (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6):8-164. doi:10.18087/cardio. 2475.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatmeNT of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatmeNT of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Ndumele CE, Matsushita K, Sang Y, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Heart Failure Risk Among Individuals With and Without Obesity: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation. 2016;133(7):631-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017298.
4. Obrezan AG, Kulikov NV. Neuro-humoral disbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives. Russ J Cardiol. 2017;(9):83-92. (In Russ.) Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. Российский кардиологический журнал. 2017;(9):83-92. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-83-92.
5. Kryukov NN, Gubareva IV. The relationship between Nterminal pro Btype natriuretic peptide and indicators of daily monitoring of blood pressure in middle-aged hypertensive men with chronic heart failure. Arterial Hypertension. 2013;22(3):263-73. (In Russ.) Крюков Н.Н., Губарева И.В. Особенности взаимосвязи между Nтерминальным мозговым натрийуретическим пептидом и показателями суточного мониторирования артериального давления у мужчин среднего возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Артериальная гипертензия. 2016;22(3):263-73. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-263-273.
6. Guo M, Guo G, Ji X. Genetic polymorphisms associated with heart failure: A literature review. J INT Med Res. 2016;44(1):15-29. doi:10.1177/0300060515604755.
7. Chernyavina AI, Surovtseva MV. Impact of polymorphism of cardiovascular risk genes on arterial remodelling developmeNT depending on presence of systemic hypertension. Russ J Cardiol. 2018;(1):43-50. (In Russ.) Чернявина А.И., Суровцева М.В. Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие артериального ремоделирования в зависимости от наличия артериальной гипертензии. Российский кардиологический журнал. 2018;(1):43-50. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-43-50.
8. Kolovou V, Lagou E, Mihas C, et al. Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I/D Gene Polymorphisms in EsseNTial Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy. Cardiovasc Med J. 2015;29(9):118-26. doi:10.2174/1874192401509010118.
9. Wang WZ. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a meta-analysis. J Geriatr Cardiol. 2013;10(1):59-65. doi:10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.010.
10. Chang SN, Lin JW, Juang JM, et al. Association between Genetic Polymorphisms in the Renin-Angiotensin System and Systolic Heart Failure Revised by a Propensity Score-Based Analysis. Cardiology. 2010;116:279-85. doi:10.1159/000321123.
11. Semplicini A, Grandi T, Sandona C, et al. G-Protein b3-Subunit Gene C825T Polymorphism and Cardiovascular Risk: An Updated Review. High Blood Press & Cardiovasc Prev. 2015;22(3):225-32. doi:10.1007/s40292-015-0093-4.
12. Li WX, Dai SX, Zheng JJ, et al. Homocysteine Metabolism Gene Polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G) JoiNTly Elevate the Risk of Folate Deficiency. NutrieNTs. 2015;7(8):6670-87. doi:10.3390/nu7085303.
13. Fan S, Yang B, Zhi X, et al. INTeractions of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism with EnvironmeNTal Factors on Hypertension Susceptibility. INT J Environ Res Public Health. 2016;13(6):601. doi:10.3390/ijerph13060601.
14. Wu S, Hsu LA, Teng MS, et al. INTeractive effects of C-reactive protein levels on the association between APOE variaNTs and triglyceride levels in a Taiwanese population. Lipids Health Dis. 2016;15:94. doi:10.1186/s12944-016-0262-z.
15. Fan W, Shen C, Wu M, et al. Association and iNTeraction of PPARα, δ, and γ gene polymorphisms with low-density lipoprotein-cholesterol in a Chinese Han population. Genet Test Mol Biomarkers. 2015;19(7):379-86. doi:10.1089/gtmb.2015.0002.