

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕГРЕССА ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ГОРНОЙ ШОРИИ

МУЛЕРОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-0657-4668; докт. мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, e-mail: mulerova-77@mail.ru

МОРОЗОВА НАТАЛЬЯ ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-9463-4183; соискатель, прикрепленный к ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7-913-298-49-81, e-mail: morozova-30.10@yandex.ru

БАЗДЫРЕВ ЕВГЕНИЙ ДМИТРИЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-3023-6239, Scopus Author ID: 19337085800; докт. мед. наук, зав. лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: 8-384-64-42-40, e-mail: edb624@mail.ru

ЦЫГАНКОВА ДАРЬЯ ПАВЛОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5213-0518, Scopus Author ID: 57194717730; канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7-384-34-53-91, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru

АГИЕНКО АЛЕНА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-5521-4653; лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: 8-384-34-53-91, e-mail: agienko_alena@mail.ru

ИНДУКАЕВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6911-6568, Scopus Author ID: 55229341200, Researcher ID: I-2340-2017; канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: 8-384-34-53-91, e-mail: indelen@mail.ru

НАХРАТОВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2778-6926; младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: 8-384-234-53-91, e-mail: nahratovao.v@yandex.ru

Реферат. Введение. Гипертрофия левого желудочка является независимым предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с артериальной гипертензией. **Цель исследования** – оценить клинические и генетические факторы, а также эффективность классов антигипертензивных препаратов с точки зрения регресса гипертрофии левого желудочка у коренного населения Горной Шории в рамках 5-летнего проспективного наблюдения. **Материал и методы.** Исследование выполнено по результатам пятилетнего наблюдения коренного населения Горной Шории. В исследование включено 901 человек от 18 лет и старше. На одномоментном этапе (с 2013 по 2017 гг.) проведен сбор анамнеза и жалоб, клинический осмотр врача-кардиолога, антропометрия, выполнен биохимический анализ крови, проведено генетическое тестирование полиморфизмов генов-кандидатов артериальной гипертензии (ACE (I/D, rs 4340), AGT (c.803T>C, rs699), AGTR1 (A1166C, rs5186), ADRB1 (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), ADRA2B (I/D, rs28365031), MTHFR (C677T, rs1801133), eNOS (VNTR 4b/4a)), выполнено электрокардиография, эхокардиография. В проспективный этап включено 263 пациента без предшествующей антигипертензивной терапии. Контроль и коррекцию цифр артериального давления проводили ежегодно, динамику гипертрофии миокарда левого желудочка оценивали через пять лет с момента включения в исследование. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы «Statistica 10.0». **Результаты и их обсуждение.** В когорте шорцев регресс гипертрофии левого желудочка ассоциировался с более низкой степенью артериальной гипертензии (отношение шансов 1,39) и с достижением целевых уровней артериального давления (отношение шансов 1,71), а также с добавлением к блокатору ренин-ангиотензин-альдостероновой системы диуретика – индапамида-ретард (отношение шансов 2,65). В настоящем исследовании обнаружена ассоциация между носительством генотипа D/D гена ACE (отношение шансов 0,43) и 4a/4a гена eNOS (отношение шансов 0,35) с отрицательной динамикой в отношении индекса массы миокарда левого желудочка. В отношении генотипа I/I гена ADRA2B (отношение шансов 2,00) и 4b/4b гена eNOS (отношение шансов 2,93) продемонстрирована ассоциативная связь с регрессом гипертрофии левого желудочка. **Выводы.** Полученные результаты еще раз доказывают перспективность применения генетических подходов для ранней диагностики гипертрофии миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, проспективное наблюдение, полиморфизм генов-кандидатов, этнос.

Для ссылки: Мулерова Т.А., Морозова Н.И., Баздырев Е.Д., и др. Клинико-генетические аспекты регресса гипертрофии миокарда левого желудочка. Результаты проспективного исследования в Горной Шории // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. – С.44-51. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).44-51.

CLINICAL AND GENETIC ASPECTS OF REGRESS OF LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL HYPERTROPHY. RESULTS OF A PROSPECTIVE STUDY IN MOUNTAIN SHORIA

MULEROVA TATIANA A., ORCID ID: 0000-0002-0657-4668; D. Med. Sci, lead researcher at the laboratory of

cardiovascular disease epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russia, 650002, Kemerovo, Sosnoviy Blvd., 6, e-mail: mulerova-77@mail.ru

MOROZOVA NATALIA I., ORCID ID: 0000-0001-9463-4183; candidate for a degree, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russia, 650002, Kemerovo, Sosnoviy Blvd., 6; tel.: +7-913-298-49-81, e-mail: morozova-30.10@yandex.ru

BAZDYREV EVGENIY D., ORCID ID: 0000-0002-3023-6239, Scopus Author ID: 19337085800; D. Med. Sci., head of cardiovascular disease epidemiology laboratory, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russia, 650002, Kemerovo, Sosnoviy Blvd., 6; tel.: 8-384-264-42-40, e-mail: edb624@mail.ru

TSYGANKOVA DARYA P., ORCID ID: 0000-0001-6136-0518, Scopus Author ID: 57194717730; C. Med. Sci., researcher at the laboratory of cardiovascular disease epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russia, 650002, Kemerovo, Sosnoviy Blvd., 6; tel.: 8-384-234-53-91, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru

AGIENKO ALENA S., ORCID ID: 0000-0001-5521-4653; research laboratory assistant at the laboratory of cardiovascular disease epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russia, 650002, Kemerovo, Sosnoviy Blvd., 6; tel.: 8-384-234-53-91, e-mail: agienko_alena@mail.ru

INDUKAEVA ELENA V., ORCID ID: 0000-0002-6911-6568, Scopus Author ID: 55229341200, Researcher ID: I-2340-2017; C. Med. Sci., senior researcher at the laboratory of cardiovascular disease epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russia, 650002, Kemerovo, Sosnoviy Blvd., 6; tel.: 8-384-234-53-91, e-mail: indelen@mail.ru

NAHRATOVA OLGA V., ORCID ID: 0000-0002-2778-6926; junior researcher at the laboratory of cardiovascular disease epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russia, 650002, Kemerovo, Sosnoviy Blvd., 6; tel.: 8-384-234-53-91, e-mail: nahratovao.v@yandex.ru

Abstract. Introduction. Left ventricular hypertrophy is an independent predictor of adverse outcomes in patients with arterial hypertension. **Aim.** To evaluate clinical and genetic factors, as well as the effectiveness of antihypertensive drugs classes in terms of regression of left ventricular hypertrophy in the indigenous population of Mountain Shoria within 5-year prospective observations. **Material and methods.** The study was based on the results of a 5-year observation of the indigenous population of Mountain Shoria. The study included 901 people aged 18 and over. At the one-stage stage (from 2013 to 2017), an anamnesis and complaints were collected, a clinical examination by a cardiologist, anthropometry, a biochemical blood test was performed, and genetic testing of polymorphisms of arterial hypertension candidate genes (ACE (I/D, rs 4340), AGT (c.803T>C, rs699), AGTR1 (A1166C, rs5186), ADRB1 (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), ADRA2B (I/D, rs28365031), MTHFR (C677T, rs1801133), eNOS (VNTR 4b/4a)), performed electrocardiography, echocardiography. The prospective stage included 263 patients with hypertension without previous antihypertensive therapy. Blood pressure figures were monitored and corrected annually, and left ventricular hypertrophy dynamics was assessed 5 years after inclusion in the study. Statistical processing of the results of the study was carried out using the program "Statistica 10.0".

Results and discussion. In the Shors cohort, left ventricular hypertrophy regression was associated with a lower degree of arterial hypertension (odds ratio 1.39) and with the achievement of target blood pressure levels (odds ratio 1.71), as well as with the addition of a diuretic, indapamide retard, to renin-angiotensin-aldosterone system blockers (odds ratio 2.65). In the present study, an association was found between carriage of the D/D genotype of the ACE gene (odds ratio 0.43) and 4a/4a of the eNOS gene (odds ratio 0.35) with negative dynamics in relation to myocardial mass of the left ventricle. With respect to genotype I/I of the ADRA2B gene (odds ratio 2.00) and 4b/4b of the eNOS gene (odds ratio 2.93), an associative relationship with regression of left ventricular hypertrophy was demonstrated. **Conclusion.** The results obtained once again prove the promise of using genetic approaches for the early diagnosis of left ventricular hypertrophy.

Key words: left ventricular hypertrophy, prospective observation, polymorphism of candidate genes, ethnoses.

For reference: Mulerova TA, Morozova NI, Bazdyrev ED, Tsygankova DP, Agienko AS, Indukaeva EV, Nahratova OV. Clinical and genetic aspects of regress of left ventricular myocardial hypertrophy. Results of a prospective study in Mountain Shoria. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.2022.15(5):44-51. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).44-51.

Введение. На самых ранних ступенях кардиоваскулярного континуума развивается гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), являющаяся независимым предиктором неблагоприятных исходов в различных группах населения [1]. Минимальное отклонение величины индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), даже в пределах нормальных значений, ассоциировано с негативным сценарием кардиоваскулярных событий. Данная патология ухудшает прогноз у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), увеличивает риск развития инфаркта миокарда, прогностически неблагоприятных аритмий сердца, хронической сердечной недостаточности, вплоть до внезапной смерти [1]. Природа формирования ГЛЖ носит мультифакториальный характер. Такие традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, как пол, избыточная масса тела, абдоминальный тип ожирения имеют важное значение в патогенезе данной патологии. Установлена тесная связь между ИММЛЖ и уровнем артериального давления (АД).

Главенствующая роль в развитии ГЛЖ отводится нейрогенным и гуморальным факторам, прежде всего, ренин-ангиотензин-альдостероной системе (РААС), симпатикоадреналовой системе (САС), регуляции функции эндотелия [2].

Проблема регресса ГЛЖ представляет собой одну из важнейших в современной кардиологии. В настоящее время не стоит вопрос предпочтительности моно- или комбинированной терапии, актуальным становится выбор комбинации препаратов с точки зрения их эффективности в отношении протекции органов-мишеней при АГ. Обратное развитие указанной патологии определяется совокупностью факторов у каждого конкретного пациента с АГ. Правильно подобранная антигипертензивная терапия, способствующая уменьшению массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), определяет снижение смертности и развитие сердечно-сосудистых осложнений [3].

ГЛЖ характеризуется высокой генетической гетерогенностью: к настоящему времени выявлено

несколько десятков генов, мутации которых связывают с развитием данной патологии [4]. В свою очередь регресс ГЛЖ под действием различных классов антигипертензивных препаратов определяется индивидуальной реакцией конкретного индивидуума, то есть генетически детерминирован [5]. Полиморфизмы всевозможных генов-кандидатов АГ, связанных с белками нейрофизиологических систем основных патогенетических звеньев заболевания, формируют специфическую фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств [5]. В связи с этим в настоящее время широко развиваются фармакогенетические аспекты самой АГ и протекции её органных поражений. Кроме этого, существуют расовые различия переносимости и результативности лекарственных средств, что требует учета этнического фактора при выборе препаратов для проведения наиболее оптимальной и индивидуальной терапии [6, 7]. Вместе с тем, прогностическая значимость клинических и генетических факторов в отношении регресса ГЛЖ, эффективности фармакологической коррекции данного органо поражения у больных с повышенным АД, остается не изученной в малочисленных изолированных группах населения.

Цель исследования – оценить клинические и генетические факторы, а также эффективность классов антигипертензивных препаратов с точки зрения регресса ГЛЖ у коренного населения Горной Шории в рамках 5-летнего проспективного наблюдения.

Материал и методы. Исследование выполнено по результатам пятилетнего наблюдения коренного населения, проживающего в поселках (Ортон, Усть-Кабырза, Шерегеш) Горной Шории. Сплошным методом было включено 901 человек (от 18 лет и старше). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово). От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Одномоментный этап (с 2013 по 2017 гг.) включал в себя сбор анамнеза и жалоб, клинический осмотр врача-кардиолога, антропометрию (измерение роста, веса, окружности талии и бедер), забор венозной крови для выполнения биохимического анализа с определением липидного профиля, глюкозы плазмы натощак и после нагрузки, а также с целью проведения генетического тестирования полиморфизмов генов-кандидатов АГ, кодирующих прессорные системы регуляции АД (ACE (I/D, rs 4340), AGT (c.803T>C, rs699), AGTR1 (A1166C, rs5186), ADRB1 (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), ADRA2B (I/D, rs28365031), MTHFR (C677T, rs1801133), eNOS (VNTR 4b/4a)). Подробное описание методик обследования и лабораторного тестирования в ранее опубликованных работах [6, 7]. Измерение АД проводили с помощью автоматического прибора OMRON (Япония) в положении сидя на правой руке после 10-минутного отдыха три раза. Минимальный его уровень

принимали за итоговое значение. Диагноз АГ определяли при уровне систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт.ст., и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст., либо если обследуемый принимал антигипертензивные препараты (согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов / Российского медицинского общества артериальной гипертензии (ВНОК/РМОАГ) (2010 г.)). На основании замеров была выделена группа пациентов с АГ – 367 человек (40,7%). Определяли степень АГ (1, 2, 3) и длительность течения заболевания (до 5 лет, 5-10 лет и более 10 лет) у каждого обследованного.

Инструментальная диагностика включала запись электрокардиограммы (ЭКГ) и проведение эхокардиографии (Эхо-КГ). ГЛЖ оценивали по данным ЭКГ (признак Соколова-Лайона >35 мм или коронарный вольтажный индекс >28 мм для мужчин и >20 мм для женщин) и/или Эхо-КГ (ИММЛЖ >95 г/м² у женщин, >115 г/м² у мужчин).

Условия включения в проспективный этап исследования: отсутствие регулярного приема антигипертензивной терапии у лиц с повышенным АД до начала исследования (263 человека). Согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ (2010 г.) кардиологом назначалось лечение АГ. Из блокаторов РААС использовали либо эналаприл 20 мг в сутки, либо лозартан 50 мг в сутки; из антагонистов кальция (АК) – амлодипин 10 мг в сутки, из диуретиков – индапамид-ретард 1,5 мг в сутки. Контроль и коррекцию цифр АД проводили ежегодно, динамику ГЛЖ оценивали через пять лет с момента включения в проспективный этап исследования. Увеличение ИММЛЖ при проведении повторной Эхо-КГ расценивали как прогрессирование ГЛЖ. В последующем все лица, вошедшие во второй этап исследования, были разделены на две группы: пациенты с АГ, не имеющие отрицательной динамики со стороны ГЛЖ, и пациенты с АГ и прогрессированием ГЛЖ. Регресс ГЛЖ у конкретного больного под влиянием гипотензивной терапии оценивали при уменьшении ИММЛЖ не менее чем на 10% по сравнению с исходными значениями.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США). В соответствии с характером распределения данных использовались параметрические или непараметрические методы. При нормальном распределении непрерывные данные представлены как среднее (M) \pm стандартное отклонение (SD); категориальные – в виде процентов (%). Средние значения сравнивались с помощью t-теста Стьюдент. С помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера проводилось сравнение категориальных данных. Ассоциативная связь факторов сердечно-сосудистого риска, особенностей АГ и полиморфизма генов-кандидатов с прогрессированием ГЛЖ оценивалась с использованием логистического регрессионного анализа по значению отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Отрицательная динамика ИММЛЖ рассматривалась как независимая пере-

менная и кодировалась – 1, отсутствие прогрессирования ГЛЖ – 0. Показатели считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Высокая прогностическая значимость ГЛЖ требует выявления новых клинических и генетических маркеров её регресса, определения наиболее эффективных комбинаций антигипертензивных препаратов, направленных на снижение ИММЛЖ. О.Д. Остроумова и соавт. (2017 г.) показали, что класс-эффект касательно обратного развития ГЛЖ признан в отношении иАПФ, сартанов и АК, среди β -блокаторов и диуретиков имеются отдельные препараты, обладающие кардиопротективным эффектом [8]. иАПФ и сартаны способны блокировать циркулирующий и/или локально синтезирующийся ангиотензин, что предупреждает его негативное влияние на миокард, а также тормозят пролиферацию фибробластов. Уменьшение ГЛЖ на фоне лечения АК может быть

обусловлено снижением концентрации внутриклеточного кальция и ингибированием фосфорилиции рецепторов эпидермального ростового фактора [8].

Характеристика пациентов с АГ и положительной динамикой в отношении ИММЛЖ в зависимости от приема различных групп антигипертензивной терапии представлена в таблице 1. Как видно из таблицы по возрасту обследуемые оказались сопоставимы, однако, регресс ГЛЖ чаще встречался у мужчин на фоне приема блокаторов РААС/диуретиков по сравнению с сочетанием блокаторов РААС/АК: 49,0% против 16,1% ($p=0,002$). У лиц, не имеющих нарушения углеводного обмена, с целевыми уровнями триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности благоприятный прогноз по снижению ММЛЖ также наблюдался чаще при использовании индапамида-ретард, соответственно: 42,6% против 24,4% ($p=0,007$); 39,5% против 24,1% ($p=0,018$); 40,5% против 27,1% ($p=0,045$).

Частота регресса ГЛЖ (%) у пациентов с АГ и различными факторами риска в зависимости от приема комбинаций блокаторов РААС/диуретиков, блокаторов РААС/АК

Таблица 1

Frequency of LVH regression (%) in patients with hypertension and various risk factors depending on the intake of combinations of RAAS blockers/diuretics, RAAS blockers / calcium antagonists

Table 1

Факторы риска	Блокаторы РААС/АК	Блокаторы РААС/Д	Р
Женский пол	27,1	29,0	0,706
Мужской пол	16,1	49,0	0,002
Возраст до 64 лет	29,4	35,6	0,424
Возраст 65 лет и старше	28,6	36,1	0,410
Некурящие	24,2	32,5	0,112
Курящие	33,3	38,6	0,398
ИМТ <30 кг/м ²	29,2	37,6	0,168
ИМТ \geq 30 кг/м ²	18,8	32,0	0,064
ОТ <80см у жен и <94см у муж	31,3	40,1	0,136
ОТ \geq 80см у жен и \geq 94см у муж	17,8	28,5	0,094
ОХС <5,0ммоль/л	17,2	36,5	0,062
ОХС >5,0ммоль/л	25,9	36,9	0,052
ТГ \leq 1,7ммоль/л	24,1	39,5	0,018
ТГ >1,7ммоль/л	24,1	32,7	0,256
ХС-ЛВП >1,2ммоль/л у жен, >1,0ммоль/л у муж	27,5	38,7	0,095
ХС-ЛВП <1,2ммоль/л у жен, <1,0ммоль/л у муж	16,7	31,3	0,092
ХС-ЛНП \leq 3,0ммоль/л	27,1	40,5	0,045
ХС-ЛНП >3,0ммоль/л	16,3	29,0	0,141
Без нарушений углеводного обмена	24,4	42,6	0,007
Различные нарушения углеводного обмена	18,3	30,8	0,078
Эффективная антигипертензивная терапия	40,9	44,7	0,614
Неэффективная антигипертензивная терапия	12,8	15,1	0,523

Примечание: ИМТ – индекс массы миокарда, ОТ – окружность талии, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

Положительная динамика ИММЛЖ в когорте шорцев среди пациентов с АГ определялась меньшей степенью заболевания [ОШ=1,39; 95% ДИ (1,03-1,75)] и эффективностью антигипертензивного лечения с достижением целевых уровней АД [ОШ=1,71; 95% ДИ (1,06-2,77)]. J. Kwiecinski et al. (2020 г.) в экспериментальном исследовании на мышах доказали, что нормализация уровня АД приводит к обратному развитию гипертрофии [9]. Еще одно современное исследование M. Tadic и S. Cuspidi (2021 г.) демонстрирует пользу антигипертензивной терапии на структуру и функцию левого желудочка [10]. Неблагоприятные факторы, которые ассоциировались со снижением регресса ГЛЖ у больного с АГ, оказались: статус курильщика [ОШ=0,52; 95% ДИ (0,29-0,94)] и наличие различных нарушений углеводного обмена [ОШ=0,26; 95% ДИ (0,10-0,74)].

В когорте шорцев динамическая оценка цифр САД и ДАД на фоне разных антигипертензивных комбинаций продемонстрировала отсутствие преимуществ одних групп гипотензивных препаратов над другими. Обе комбинации: блокаторы РААС/АК и блокаторы РААС/диуретики обеспечивали статистически значимое снижение как САД со 155,0±19,3 мм рт.ст. до 143,1±18,6 мм рт.ст. (p=0,0001) и со 154,4±19,3 мм рт.ст. до 140,9±17,3 мм рт.ст. (p=0,0001), так и ДАД – с 92,0±13,4 мм рт.ст. до 84,6±10,0 мм рт.ст. (p=0,0001) и с 92,0±10,9 мм рт.ст. до 84,7±8,8 мм рт.ст. (p=0,0001), соответственно. При этом использование первой комбинации не приводило к положительной динамике ИММЛЖ при 5-летнем наблюдении (108,5±33,8 г/м² при первичной обследовании, 110,0±35,4 г/м² при повторном, p=0,786), в то время как прием второй комбинации вызывал снижение указанного показателя со 106,1±26,6 г/м² до 102,1±25,8 г/м² (p=0,005). Регресс ГЛЖ отмечен у 24,8% больных с повышенным АД, принимавших блокаторы РААС/АК и у 35,7% пациентов с АГ, принимавших блокаторы РААС/диуретики (p=0,019). Кроме этого, логистический регрессионный анализ доказал преимущества комбинации, включающей индапамид-ретард, в отношении снижения ИММЛЖ [ОШ=2,65; 95% ДИ (1,59-4,41)]. Данный препарат входит в группу тиазидоподобного диуретика, который снижает гемодинамическую нагрузку на сердце и, как следствие, приводит к уменьшению толщины миокарда левого желудочка. За счет прямого вазодилатирующего эффекта уменьшает сосудистую реактивность и процессы свободно-радикального окисления, тем самым опосредованно способствует регрессу ГЛЖ. Целый ряд крупных клинических исследований (NESTOR, PRESERVE, TONMS, LIVE) с оценкой фармакологических и экономических маркеров доказали большую рентабельность индапамида-ретард в сравнении с другими классами антигипертензивных препаратов как в отношении снижения АД, так и регресса ГЛЖ [11, 12]. Многоцентровое исследование LIVE (Left ventricular hypertrophy regression: Indapamide Versus Enalapril), в котором сравнивали влияние

индапамида-ретард 1,5 мг в сутки и эналаприла 20 мг в сутки на обратное развитие ГЛЖ, доказало преимущества первого [13]. В мета-анализе (2018 г.), включавшем 12 двойных слепых рандомизированных исследований, также демонстрируются преимущества тиазидоподобных диуретиков, в том числе индапамида (p=0,035) в снижении ИММЛЖ по сравнению с ингибиторами АПФ [14].

По мнению некоторых авторов, регресс ГЛЖ связан с определенным профилем экспрессии генов, что предполагает обратное развитие данного состояния исходя из генетических особенностей пациентов [15]. Гены-кандидаты, кодирующие компоненты САС, доказали свою причастность к регрессу ГЛЖ в коренной малочисленной популяции шорцев. Так носительство прогностически благоприятного генотипа I/I гена ADRA2B определяло положительную динамику ИММЛЖ в сравнении с носительством генотипов I/D и D/D [ОШ=2,00; 95% ДИ (1,01-3,99), p=0,044]. Кроме этого, тенденция к уменьшению указанного показателя прослеживалась у лиц с аллелем G в гомозиготном состоянии гена ADRB1 относительно обследованных с двумя другими генотипами [ОШ=3,36; 95% ДИ (0,92-12,34), p=0,048]. В исследовании SILVHIA (2002 г.) была выявлена взаимосвязь с более выраженным снижением ИММЛЖ на фоне приема блокаторов РААС в течение 3 месяцев, вне зависимости от снижения АД, у носителей гетерозиготного генотипа A/C гена AGTR1 [16]. В настоящем исследовании гены, связанные с компонентами системы РААС, не доказали своего отношения к регрессу ГЛЖ. Кроме этого, минорный аллель D гена ACE продемонстрировал обратную ассоциативную связь с ИММЛЖ. Шансы положительной динамики у носителей генотипа D/D снижались при сопоставлении с носителями генотипов I/I и I/D [ОШ=0,43; 95% ДИ (0,19-0,99), p=0,045]. Аналогичные результаты были получены в работе В.С. Моисеева и соавт. (2002 г.), где также демонстрируется, что носительство аллеля D указанного гена снижает шансы на положительную динамику ИММЛЖ на фоне антигипертензивной терапии [17]. В другом исследовании He N. et al. (2005 г.) получены противоположные результаты: на фоне длительного приема иАПФ регресс ГЛЖ наблюдался среди носителей минорного генотипа D/D по сравнению с носителями I/I и I/D генотипов гена ACE [18]. Ген, определяющий систему эндотелия – eNOS оказался связан с изменением толщины массы миокарда левого желудочка в когорте шорцев. Его прогностически благоприятный генотип 4b/4b ассоциировался с регрессом ГЛЖ [ОШ=2,93; 95% ДИ (1,44-5,96), p=0,002], в то время как мутантный аллель 4a в гомозиготном состоянии снижал шансы движения в положительную сторону ИММЛЖ [ОШ=0,35; 95% ДИ (0,16-0,77), p=0,008] (таблица 2). Схожие данные описаны в работе И.А. Каримовой и соавт. (2004 г.), в которой у пациентов с АГ узбекской национальности – носителей прогностически благоприятного генотипа 4b/4b указанного гена наблюдался регресс ГЛЖ на фоне приема небивалола [19].

Associations of AH candidate genes with LVH regression in the indigenous population (shors)

Генотипы	ОШ	95 % ДИ	p
Ген ACE, rs4340			
I/I	1,02	0,56-1,86	0,945
I/D	1,54	0,87-2,73	0,134
D/D	0,43	0,19-0,99	0,045
Ген AGT, rs699			
T/T	1,77	0,83-3,79	0,115
T/C	0,69	0,34-1,40	0,277
C/C	0,89	0,41-1,94	0,753
Ген AGTR1, rs5186			
A/A	1,80	0,85-3,79	0,121
A/C	0,66	0,30-1,49	0,319
C/C	0,52	0,14-1,92	0,246
Ген ADRB1, rs1801252			
A/A	0,61	0,34-1,12	0,164
A/G	1,27	0,68-2,37	0,394
G/G	3,36	0,92-12,34	0,048
Ген ADRA2B, rs28365031			
I/I	2,00	1,01-3,99	0,044
I/D	0,86	0,47-1,57	0,630
D/D	0,67	0,36-1,26	0,215
Ген MTHFR, rs1801133			
C/C	0,82	0,45-1,49	0,518
C/T	1,16	0,62-2,19	0,641
T/T	1,29	0,48-3,43	0,722
Ген NOS3, VNTR, 4b/4a			
4b/4b	2,93	1,44-5,96	0,002
4b/4a	0,52	0,14-1,89	0,240
4a/4a	0,35	0,16-0,77	0,008

Выводы. Накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют о значительном вкладе поражений органов-мишеней в развитие сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящем исследовании на когорте шорцев получена ассоциация регресса ГЛЖ с такими клиническими факторами, как более низкая степень АГ (ОШ=1,39) и достижение целевых уровней АД (ОШ=1,71), а также с генетическими факторами: носительством генотипа I/I гена ADRA2B (ОШ=2,00) и 4b/4b гена eNOS (ОШ=2,93), тогда как у представителей генотипов D/D гена ACE (ОШ=0,43) и 4a/4a гена eNOS (ОШ=0,35) обнаружена отрицательная динамика в отношении ИММЛЖ. При оценке эффективности различных комбинаций антигипертензивных препаратов в отношении регресса ГЛЖ выявлена взаимосвязь с добавлением к блокатору РААС диуретика – индапамида-ретард (ОШ=2,65).

Полученные результаты еще раз доказывают перспективность применения генетических подходов для ранней диагностики ГЛЖ. Выявление поражений основных органов-мишеней при повышенном АД является важным аспектом, диктующим

тактику выбора эффективных антигипертензивных препаратов, которые наряду с оптимальным гемодинамическим действием должны обладать выраженными органопротективными свойствами. Возможность обратного развития данного органного поражения ведет к определению новых подходов к подбору рациональной терапии АГ, направленной на снижение сердечно-сосудистого риска и улучшение прогноза пациентов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Литература / References.

1. Барсуков А.В., Зобнина М.П., Таланцева М.С. Гипертрофия левого желудочка и прогноз: данные пятилетнего ретроспективного наблюдения за пациен-

- тами с эссенциальной артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, вып. 5. – С.385-398. [Barsukov AV, Zobnina MP, Talanzeva MS. Gipertrofiya levogo zheludochka i prognoz: dannye pyatiletnego retrospektivnogo nablyudeniya za pacientami s essencional'noj arterial'noj gipertenziej [Left ventricular hypertrophy and outcomes: A five-year retrospective analysis of patients with essential hypertension]. Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension]. 2012; 5 (18): 385-398. (In Russ.)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2012-18-5-385-397
2. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В., Павлеева Е.Е. Гиперсимпатикотония в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и возможности бета-блокаторов для регресса // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, вып. 9. – С.77–88. [Ostroumova OD, Kochetkov AI, Lopuhina MV, Pavleeva EE. Gipersimpatikotoniya v razvitii gipertrofii miokarda levogo zheludochka i vozmozhnosti beta-blokatorov dlya regressa [High sympathetic tone in development of the left ventricle hypertrophy and beta-blockers for regression]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2018; 23 (9): 77-88. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-9-77-88
 3. Кочетков А.И., Борисова Е.В., Остроумова О.Д., и др. Влияние фиксированной комбинации амлодипин/валсартан на гипертрофию и деформационные характеристики миокарда у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15, вып. 3. – С.305-314. [Kochetkov AI, Borisova EV, Ostroumova OD, et al. Vliyanie fiksirovannoj kombinacii amlodipin/valsartan na gipertrofiyu i deformacionnye harakteristiki miokarda u pacientov srednego vozrasta s essencional'noj arterial'noj gipertoniej [Effect of the single-pill amlodipine/valsartan combination on hypertrophy and myocardial deformation characteristics in middle-aged patients with essential arterial hypertension]. Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]. 2019; 15 (3): 305-314. (In Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-305-314
 4. Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Павлюкова Е.Н., и др. Опыт молекулярно-генетической диагностики гипертрофической кардиомиопатии с использованием нанопорового секвенирования ДНК // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, вып. 10. – С.4673. [Salakhov RR, Golubenko MV, Pavlukova EN, et al. Opyt molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki gipertroficheskoy kardiomiopatii s ispol'zovaniem nanoporovogo sekvenirovaniya DNK [Experience in genetic testing of hypertrophic cardiomyopathy using nanopore DNA sequencing]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2021; 26 (10): 4673. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4673
 5. Мирзаев К.Б., Федоринов Д.С., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома Р450 и мембранных транспортеров в российской популяции // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15, вып. 3. – С.393-406. [Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. Mul'tietnicheskij analiz kardiologicheskikh farmakogeneticheskikh markerov genov citohroma R450 i membrannyh transporterov v rossijskoj populyacii [Multi-Ethnic analysis of cardiac pharmacogenetics markers of cytochrome p450 and membrane transporters genes in the Russian population]. Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]. 2019; 15 (3): 393-406. (In Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406
 6. Мулерова Т.А., Цыганкова Д.П., Чигисова А.Н., Огарков М.Ю. Роль факторов риска и генетического полиморфизма в оценке эффективности комбинированной антигипертензивной терапии в малочисленной популяции шорцев // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, вып. 2. – С.52-61. [Mulerova TA, Tsygankova DP, Chigisova AN, Ogarkov MYu. Rol' faktorov riska i geneticheskogo polimorfizma v ocenke effektivnosti kombinirovannoj antigipertenzivnoj terapii v malochislennoj populyacii shorcev [The role of risk factors and genetic polymorphism in assessing the effectiveness of combined antihypertensive therapy in a small population of shor people]. Profilakticheskaya medicina [Preventive Medicine]. 2021; 24 (2): 52-61. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed20212402152
 7. Михалина Е.В., Мулерова Т.А., Поликутина О.М., Огарков М.Ю. Особенности распространенности ишемической болезни сердца в коренной малочисленной популяции Горной Шории (результаты эпидемиологических исследований в 1998-2001 и 2013-2017 годы) // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, вып. 4S. – С.15-21. [Mihalina EV, Mulerova TA, Polikutina OM, Ogarkov MYu. Osobennosti rasprostranennosti ishemicheskoy bolezni serdca v korennoj malochislennoj populyacii Gornoj Shorii (rezul'taty epidemiologicheskikh issledovanij v 1998-2001 i 2013-2017 gody) [Prevalence of coronary artery disease in the indigenous population of Gornaya Shoria (the results of epidemiological studies in 1998-2001 and 2013-2017 gody) [Complex Issues of Cardiovascular Diseases]. 2019; 8 (4S): 15-21. (In Russ.)]. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-15-21
 8. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ожирением и избыточной массой тела // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, вып. 4. – С.443-453. [Ostroumova OD, Kochetkov AI, Lopuhina MV. Sravnitel'nyj analiz effektivnosti fiksirovannyh kombinacij amlodipin/lizinopril i bisoprolol/gidrohlorotiazid u pacientov s gipertonicheskoy boleznyu v sochetanii s ozhireniem i izbytochnoj massoj tela [Comparative analysis of the efficacy of fixed-dose combinations of amlodipine/lisinopril and bisoprolol/hydrochlorothiazide in patients with essential arterial hypertension combined with obesity and overweight]. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]. 2017; 13 (4): 443-453. (In Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-443-453
 9. Kwiecinski J, Lennen RJ, Gray GA, et al. Progression and regression of left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis in a mouse model of hypertension and

- concomitant cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020; 22 (1): 57. DOI:10.1186/s12968-020-00655-7
10. Tadic M, Cuspidi C. The effect of antihypertensive therapy on left ventricular longitudinal strain: missing part of the puzzle. *J Cardiovasc Transl Res.* 2021; 14 (1): 125-128. DOI: 10.1007/s12265-020-09970-x
 11. Кочетков А.И. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в лечении артериальной гипертонии: есть ли различия? // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. – Т. 16, вып. 6. – С.994-1001. [Kochetkov AI. Tiazidnye i tiazidopodobnye diureetiki v lechenii arterial'noj gipertonii: est' li razlichiya? [Thiazide and thiazide-like diuretics in the treatment of arterial hypertension: are there any differences?]. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii* [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]. 2020; 16 (6): 994-1001. (In Russ.).] DOI: 10.20996/1819-6446-2020-11-09
 12. Недогода С.В. Диуретики при артериальной гипертензии: ангелы и демоны // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 3, вып. 101. С.62-66. [Nedogoda SV. Diureetiki pri arterial'noj gipertenzii: angely i demony [Diuretics in arterial hypertension: angels and demons]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2013; 3 (101): 62-66. (In Russ.).] DOI: 10.15829/1560-4071-2013-3-62-66
 13. Gosse P, Sheridan DJ, Dubourg O, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J. Hypertens.* 2000; 18 (10): 1465–1475. DOI: 10.1097/00004872-200018100-00015
 14. Roush GC, Abdelfattah R, Song S, et al. Hydrochlorothiazide and alternative diuretics versus renin-angiotensin system inhibitors for the regression of left ventricular hypertrophy: a head-to-head meta-analysis. *J Hypertens.* 2018; 36 (6): 1247-1255. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001691
 15. Gallego-Delgado J, Connolly SB, Lázaro A, et al. Transcriptome of hypertension-induced left ventricular hypertrophy and its regression by antihypertensive therapies. *Hypertens Res.* 2009; 32 (5): 347-57. DOI: 10.1038/hr.2009.27
 16. Kurland L, Melhus H, Karlsson Ju, et al. Polymorphisms in the angiotensinogen and angiotensin II type 1 receptor gene are related to change in left ventricular mass during antihypertensive treatment: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens.* 2002; 20 (4): 657-663. DOI: 10.1097/00004872-200204000-00023
 17. Моисеев В.С., Котовская Ю.В., Кабалава Ж.Д., и др. Клинико-генетические аспекты гипотензивного ответа и регрессии гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией // Терапевтический архив. – 2002. – Т. 74, вып. 10. – С. 30-7. [Moiseev VS, Kotovskaia luV, Kobalava ZhD, et al. Kliniko-geneticheskie aspekty gipotenzivnogo otveta i regressii gipertrofii levogo zheludochka u bol'nyh arterial'noj gipertenziej [Clinico-genetic aspects of the hypotensive response and regression of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension patients]. *Terapevticheskij arhiv* [Therapeutic Arkhive]. 2002; 74 (10): 30-7. (In Russ.).]
 18. He H, Li LM, Cao WH, et al. A study of the relationships between angiotensin-converting enzyme gene, chymase gene polymorphisms, pharmacological treatment with ACE inhibitor and regression of left ventricular hypertrophy in essential hypertension patients treated with benazepril. *Ann Hum Biol.* 2005; 32 (1): 30-43. DOI: 10.1080/03014460400027458
 19. Каримова И.А., Елисеева М.Р., Каримова Б.Ш., и др. Анtireмоделирующая активность небиволола у больных гипертонической болезнью с различными типами полиморфизма 4a/4b гена эндотелиальной NO-синтазы // Кардиология. – 2004. – Т. 44, вып. 8. – С.67-71. [Karimova IA, Eliseeva MR, Karimova BSh, et al. Antiremodeliruyushchaya aktivnost' neбиволола u bol'nyh gipertonicheskoy boleznyu s razlichnymi tipami polimorfizma 4a/4b gena endotelial'noj NO-sintazy [Antiremodeling activity of Nebivolol in patients with essential hypertension and various types of 4a/4b polymorphisms of endothelial NO synthase gene]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2004; 44 (8): 67-71. (In Russ.).]