

**Амосова К.М.**

*член-кор. НАМН України, д.мед.н., проф.,*

**Черняєва К.І.**

*аспірант,*

**Руденко Ю.В.**

*д.мед.н., проф.,*

**Мостбауер Г.В.**

*к.мед.н., доцент,*

**Ковтун Є.А.**

*асистент,*

**Лазарева К.П.**

*аспірант.*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,  
кафедра внутрішньої медицини №2.*

**ПОЛІМОРФІЗМ А1166С ГЕНУ AGTR1 АСОЦІЮЄТЬСЯ З ВАЖКІСТЮ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ І СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ.**

**Amosova K.M.**

*corresp.-member NAMS of Ukraine, doctor of medicine, prof.*

**Chernyaeva K.I.,**

*postgraduate*

**Rudenko Yu.V.**

*doctor of medicine, professor*

*Mostbauer G.V. Ph.D., associate professor*

**Kovtun Y.A.I**

*assistant,*

**Lazareva K.P.**

*Postgraduate*

*Bogomolets O.O. National Medical University named after  
Department of Internal Medicine №2.*

**THE POLYMORPHISM OF THE A1166C GENE OF AGTR1 IS ASSOCIATED WITH THE SEVERITY OF DIASTOLIC DYSFUNCTION AND HEART FAILURE WITH A PRESERVED EJECTION FRACTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION.**

**Аноація.** Серед пацієнтів віком >65 років, на недиагностовану серцеву недостатність (СН), переважно зі збереженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), страждає кожна шоста особа. Гіпертрофія ЛШ є основою формування ригідності та жорсткості міокарда ЛШ з подальшим розвитком діастолічної дисфункції (ДД) ЛШ. У спробі перевести наявні дані експериментальних досліджень в клінічно значущі спостереження, ми припустили, що маса ЛШ може бути пов'язана з поліморфізмом AGTR1 A1166C. Метою було визначення частот виявлення A1166C поліморфізму гену AGTR1 у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) та СНзбФВ ЛШ та асоціації цих генотипів з параметрами ДД ЛШ. Для цього залучено 73 хворих, з АГ та СНзбФВ ІІ-ІІІ ФК (НУНА). Проведено загальноклінічне, інструментальне та лабораторне обстеження, з розрахунком ШКФ, визначенням NT-проBNP, аналізом супутньої патології, генотипуванням щодо поліморфізму A1166C гену AGTR1. Аналіз провели згідно «домінантної моделі», порівнявши групу з генотипом AA та групу з AC+CC. Згідно отриманих результатів, мутантний алель С гену AGTR1 виявляється у кожного 5-го хворого з артеріальною гіпертензією та СНзбФВ, а частота виявлення гетерозиготного AC та гомозиготного CC генотипу відповідає 30% і 7%, відповідно. Носійство мутантного алелю С асоціюється з більш виразною гіпертрофією ЛШ за даними ІММЛШ, важкою діастолічною дисфункцією ЛШ за даними E/e', е серед., і, як наслідок, більшою жорсткістю ЛШ за даними Es.

**Abstract.** Among patients > 65 years of age, every sixth person suffers from undiagnosed heart failure (HF), mostly with preserved ejection fraction of the left ventricle (LV). LV hypertrophy is the basis for the myocardial rigidity and stiffness with the further development of diastolic dysfunction (DD) of the LV. In an attempt to translate the available experimental data into clinically relevant observations, we hypothesized that LV mass could be related to AGTR1 A1166C polymorphism. The aim was to determine the frequency of A1166C polymorphism of the AGTR1 gene in patients with arterial hypertension (AH) and HF with preserved EF and association of these genotypes with parameters of DD LV. For this purpose, 73 patients with hypertension and HFpEF with II-III FC (NYHA) were involved. A general clinical, instrumental and laboratory examination was performed, with the calculation of glomerular filtration rate (GFR), the evaluation of NT-proBNP plasma level, the analysis of concomitant pathology, genotyping of the polymorphism of the A1166C gene of the AGTR1 gene. The analysis

was performed according to the "dominant model", comparing the group with the genotype AA and the group with AC + CC. According to the results, the mutant allele C of the AGTR1 gene is found in each 5th patient with AH and HFpEF, and the incidence of heterozygous AC and homozygous CC genotype is 30% and 7%, respectively. The carrier of the mutant allele C is associated with a more pronounced LV hypertrophy according to the the higher LV mass index, more severe LV diastolic dysfunction, confirmed by the E/e' ratio, mean e', and, consequently, the greater stiffness of the LV, confirmed by Es parameter.

Щонайменше 26 мільйонів населення світу страждає на серцеву недостатність (СН), і ця кількість неухильно зростає із старінням популяції. [0]. Серед пацієнтів віком >65 років, які зі скаргами на задишку під час навантаження звертаються до закладів надання первинної допомоги, на недиагностовану СН (переважно СНзбФВ) страждає кожна шоста особа. Залежно від обраних діагностичних критеріїв СН, медичного закладу, вікових і гендерних особливостей обстеженої популяції, наявності інфаркту міокарда (ІМ) в анамнезі та року публікації результатів дослідження частка пацієнтів із СНзбФВ варіює від 22 до 73%. [2]. СНзбФВ обумовлена складною взаємодією множинних порушень діастолічної і систолічної функцій і резерву ЛШ, резерву ЧСС та ритму серця, дисфункції передсердь, жорсткості шлуночків і артерій, порушень вазодилатації, легеневої гіпертензії, ендотеліальної дисфункції і аномалій периферії, у тому числі скелетних м'язів. [5,15,13,4,16,9,7]. Фундаментальний зв'язок між навантаженням на стінку ЛШ, гіпертрофією ЛШ та збільшенням його порожнини було описано десятиріччя тому. [11] На клітинному рівні пацієнти з СНзбФВ демонструють підвищену ригідність кардіоміоцитів, збільшений вміст фібрилярного колагену і виразнішу гіпертрофію кардіоміоцитів. [17].

Ангіотензин II (АТ II), ефекторний гормон ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, стимулює «зростання» серця шляхом активації рецепторів АТ II 1-го типу (AGTR1). Ген AGTR1 відповідає довгому плечу людської хромосоми 3 і має розповсюджений поліморфізм (rs5186), що характеризується заміщенням аденіну (А) на цитозин (С) в позиції 1166 в регуляторній ділянці гена. Цей поліморфізм локалізований в ділянці зв'язування мікроРНК-155.[8]. Присутність алеля 1166С перешкоджає комплементарності і, таким чином, порушує зв'язування мікроРНК-155 з ділянкою-мішенню AGTR1. Отже, людська мікроРНК-155 знижує регуляцію експресії білка AGTR1 тільки в присутності 1166А, але не за наявності алеля 1166С. Маса лівого шлуночка (ЛШ) є складною ознакою, на яку впливають як генетичні детермінанти, так і факторами навколишнього середовища включаючи спосіб життя. У спробі перевести наявні дані експериментальних досліджень в клінічно значущі спостереження, ми припустили, що маса ЛШ може бути пов'язана з поліморфізмом AGTR1 A1166С.

**Мета** цього дослідження полягала у визначенні частот виявлення A1166С поліморфізму гену AGTR1 у хворих з артеріальною гіпертензією та СНзбФВ ЛШ та асоціації цих генотипів з параметрами діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

### Матеріали і методи

У відкрите проспективне дослідження залучили 73 пацієнтів віком (67,2±10,2) року з АГ та СНзбФВ: 31 (42,4%) жінку і 42 (57,6%) чоловіка. АГ діагностували на підставі систолічного артеріального тиску (САТ) ≥ 140 мм рт. ст. або діастолічного артеріального тиску (ДАТ) ≥ 90 мм рт. ст., які підтверджувалися результатами повторних вимірювань або прийомом регулярної антигіпертензивної терапії. СН діагностували відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2016 р. на підставі наявності симптомів СН, ФВ ЛШ > 50 % за відсутності дилатації ЛШ, рівня N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) > 125 пг/мл та наявності не менше одного з трьох структурних та/або функціональних критеріїв – збільшення індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) з урахуванням статі, індексу об'єму лівого передсердя (ІОЛП) > 34 мл/м<sup>2</sup>, e' середнього (e' серед.) < 9 і E/e' > 13.

**Критерії залучення:** СН II–III функціонального класу (ФК) згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів, гемодинамічна стабільність, еуволемія, підписана інформована згода на участь у дослідженні.

**Критерії виключення:** e' серед. < 9 см/с, декомпенсовані супутні захворювання, клапанні вади тяжкого ступеня, легеневий тромбоемболізм, міокардит, перикардит, тахісистоличний варіант фібриляції передсердь (ФП), хронічне захворювання нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>) тощо. ФП була у 21 (28,8%) пацієнта, цукровий діабет 2-го типу – у 27 (36,9%), інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі – у 28 (38,3 %), ожиріння (індекс маси тіла > 30 кг/м<sup>2</sup>) – у 31 (42,5%).

За описаними нами раніше клінічними фенотипами на основі критеріїв Shah [1] пацієнти були розділені на клінічні фенотипи. До групи хворих з фенотипом «старіння» залучили 13 (17,8 %) осіб похилого та старечого віку, тобто віком понад 65 років, з фенотипом «ожиріння» (з індексом маси тіла > 35 кг/м<sup>2</sup>) було 16 (21,9 %) пацієнтів, фенотип «захворювання коронарних артерій» (з ІМ в анамнезі не раніше як 6 місяців тому, наявністю атеросклеротичного ураження судин за результатами коронарографії, стенокардією напруження I–III ФК, підтвердженою пробою з дозованим фізичним навантаженням), становили 15 (20,5 %) хворих. До групи з фенотипом «легенева гіпертензія» увійшло 15 (20,5 %) пацієнтів із СТЛА > 45 мм рт. ст. у спокої, за даними ехокардіографії (ЕхоКГ). Фенотип «артеріальна гіпертензія» становили 14 (19,2 %) хворих з АГ без критеріїв, специфічних для інших фенотипів СН зі збереженою ФВ, порівнянних за віком і величиною артеріального тиску. Пацієнти отримували

лікування, відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з лікування АГ 2018 [18] та СНЗбФВ 2016 [19].

Усім пацієнтам проведено загальноклінічне і рутинне інструментальне та лабораторне обстеження, з розрахунком ШКФ за формулою СКД-ЕРІ. Визначено рівень NT-proBNP за допомогою імуноферментного методу (ELISA). Усім хворим у перші дві доби проведено трансторакальну ЕхоКГ з доплерографією (визначали кінцевосистолічний та кінцеводіастолічний об'єми (КСО і КДО) та індекси (КДІ та КСІ), ФВ ЛШ за Simpson, ударний об'єм (УО) та ударний індекс (УІ), ІОЛП, товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), кінцеводіастолічний розмір (КДР), з розрахунку відносної товщини стінки лівого шлуночка (ВТСЛШ) за формулою  $VTSLSH = (TZSLSH + TMSP) / KDR$ ; діаметр ПШ, швидкість трикуспідальної регургітації (ШТР), СТЛА, розраховано індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) за формулою

$$MMLSH = 1,04 \cdot [(KDR + MSH + ZSLSH)^3 - KDR^3] - 13,6$$

[10], швидкість піку раннього наповнення (хвиля Е) та пізнього діастолічного наповнення в систолу передсердь (хвиля А), відношення швидкостей Е/А, час сповільнення раннього діастолічного наповнення та час ізоволумічної релаксації, швидкість руху септального та латерального сегментів мітрального кільця (е'септ та е'лат) з розрахунком е'серед, відношення Е/е'.

Розраховано показники артеріального еластансу (Еа), шлуночкового еластансу (Ес) та їх відношення  $\frac{Ea}{Es}$  за формулою:  $Ea = \frac{(0,9 \cdot CAT)}{UO}$  та  $Ees = \frac{(0,9 \cdot CAT)}{KCO}$ , де УО — ударний об'єм ЛШ, КСО — кінцевосистолічний об'єм ЛШ [6].

Генотипування для AGTR1 (шляхом SNP rs5186, що відповідає амінокислотному заміщенню А1166С у трансльованому білку) виконували за допомогою TaqMan assay (Thermo Fisher Scientific, США) методом ПЛР у режимі реального часу (Applied Biosystems, США) з використанням для детекції продуктів ампліфікації TaqMan зондів. Зразки геномної ДНК було виділено зі стабілізованої крові реагентом Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen, США). Ці дослідження були виконані в лабораторії науково-дослідницького інституту експериментальної та клінічної медицини НМУ ім. О.О. Богомольця.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконано з використанням Microsoft Excel, пакета для статистичного аналізу MedStat, IBM SPSS Statistics Base v.22 та EZR. Статистичну значущість різниці показників середніх величин у групах порівняння оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв для незалежних вибірок. Для порівняння категорійних змінних використовували  $\chi^2$ -тест. При використанні будь-яких статистичних методів статистично значущими вважали відмінності при значеннях ризику помилки  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження.

«Дикий» гомозиготний генотип АА гена AGTR1 визначено у 46 хворих (63 %; група АА), гетерозиготний генотип АС – у 22 хворого (30,1 %; група АС) і «мутантний» гомозиготний СС генотип – у 5 хворих (6,8 %; група СС). Частота алелю А складала 78 %, алелю С – 22%. З метою виявлення зв'язку між носійством мутантного алелю С та виразності структурно-функціональних змін ЛШ, ми використали так звану «домінантну» модель, при якій порівняли хворих з гомозиготним «диким» генотипом (n=46) та групу пацієнтів, гетеро- або гомозиготних щодо присутності мутантного алелю С (n=27).

Пацієнти обох груп з різними генотипами не відрізнялися за середнім віком ( $65,2 \pm 11,3$  і  $70,7 \pm 6,4$  років,  $p > 0,05$ ) та за частотою ожиріння, цукрового діабету 2-го типу (ЦД2Т), фібриляції передсердь (ФП), хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ),  $p > 0,05$  (див. табл. 1).

При аналізі частоти різних фенотипів, виділених нами з використанням критеріїв Shah [1], не виявлено статистично значущих міжгрупових відмінностей між клінічними фенотипами (всі  $p > 0,05$ ), окрім достовірно меншої частоти фенотипу «артеріальна гіпертензія» в групі «АС+СС», ніж у пацієнтів з генотипом АА (23,9 % та 11,1%, відповідно,  $p < 0,05$ ). (табл. 1).

Клінічна картина серцевої недостатності щодо наявності дрібних вологих хрипів у легенях, гідротораксу, периферичних набряків та набухання шийних вен суттєво не відрізнялась у хворих обох груп,  $p > 0,05$ . Єдина ознака, яка достовірно переважала за частотою в групі носіїв «мутантного» алеля (70,4% проти 45,6% в групі АА,  $p < 0,01$ ), була гепатомегалія (таб. 1).

Згідно класифікації NYHA II та III ФК був однаково представлений в обох групах хворих, однак лабораторно виявлено збільшенню рівня NT-proBNP у групі АС+СС, порівняно з групою АА, що відповідало  $648,2 \pm 384,6$  та  $813,2 \pm 371,3$  пг/мл,  $p < 0,05$  (див. таб. 1).

Таблиця 1.

**Клінічна характеристика і рівень NT-proBNP у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від генотипу AGTR1 («домінантна» модель).**

Показник	AA (n=46)	AC+CC (n=27)
Жінки	15 (32,6 %)	16 (59,3 %)*
Чоловіки	31 (67,4 %)	11 (40,7 %)*
Середній вік, роки	65,2±11,3	70,7±6,4
ІМ в анамнезі, %	20 (43,5 %)	8 (29,6%)
Ожиріння, %	19 (41,3 %)	12 (44,5 %)
Фібриляція передсердь, %	11 (23,9 %)	10 (37 %)
Цукровий діабет, %	15 (32,6 %)	12 (44,5 %)
ХОЗЛ, %	12 (26,1 %)	10 (37 %)
Хронічна хвороба нирок, %	9 (19,6 %)	8 (29,6 %)
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м <sup>2</sup> )	70,4±14,8	67,6±16,1
Крепітація/дрібні вологі хрипи (n, %)	4 (8,7%)	3 (11,1%)
Гідроторакс (n, %)	1 (2,2%)	2 (7,4%)
Набряки гомілок (помірні та виразні) (n, %)	13 (28,3%)	11 (40,7%)
Набухання шийних вен (n, %)	1 (2,2%)	3 (11,1%)
Гепатомегалія (n, %)	21 (45,6%)	19 (70,4%)*
II ФК за NYHA	27 (58,7 %)	14 (51,8 %)
III ФК за NYHA	19 (41,3 %)	13 (48,1 %)
Давність АГ, роки		
<10 років	25 (54,4%)	10 (37,1%)
>10 років	21 (45,6%)	17 (62,9%)
Клінічні фенотипи		
Старіння	9 (19,6 %)	4 (14,8 %)
Ожиріння	10 (21,7 %)	6 (22,2 %)
ІХС	9 (19,6 %)	6 (22,2 %)
Легенева гіпертензія	7 (15,2 %)	8 (29,6 %)
Артеріальна гіпертензія	11 (23,9 %)	3 (11,1 %)*
Лікування:		
Петльові діуретики	22 (47,8%)	16 (59,2%)
Середня доза торасеміда, мг/тиждень	12,7±3,9	13,2±5,4
Тіазиди	38 (82,3%)	22 (79,8%)
іАПФ/БРА II	43 (94,1%)	25 (92,5%)
β-блокатори	38 (82%)	23 (85,2%)
Статини	46 (100%)	27 (100%)
Антиагреганти	45 (97%)	27 (100%)
Варфарин/НОАК	11 (23,9%)	10 (37%)
NT-proBNP, пг/мл	648,2±384,6	813,2±371,3**

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді  $M \pm SD$ . Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи AA: \*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$ .

Середні величини показників структурно-функціонального стану серця у пацієнтів обох груп наведені в табл. 2. Суттєвих міжгрупових відмінностей щодо ФВ ЛШ, КДІ, КСІ і УІ не виявлено ( $p > 0,05$ ), однак знайдено ряд статистично значимих відмінностей між групою AA та AC+CC у таких розрахованих показниках як ІММЛШ ( $170,1 \pm 32,7$  та  $180,5 \pm 26,4$  г/м<sup>2</sup>, відповідно), співвідношення  $E/e'$

( $14,1 \pm 1,8$  та  $15,6 \pm 1,7$  у.о., відповідно), за рахунок  $e'$  серед. ( $5,3 \pm 1,2$  та  $4,7 \pm 0,5$  см/с, відповідно), а також Es ( $2,6 \pm 0,9$  та  $2,85 \pm 0,7$  мм.рт.ст./мл),  $p < 0,05$ . За даними аналізу трансмітрального кровотоку методом Допплер ехокардіографії, виявлено виразніше подовження DT у пацієнтів групи AC+CC, порівняно з AA  $236,9 \pm 21,9$  та  $206,2 \pm 24,6$  мсек., відповідно,  $p < 0,05$ . (див. табл. 2).

**Показники структурно-функціонального стану серця у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від генотипу AGTR1 (M±SD)**

Показник	AA (n=46)	AC+CC (n=27)
ЧСС, уд/хв, M±SD	69,5±8,2	71,8±10,6
Брахіальний САТ, мм рт. ст.	145,2±10,7	146±7,2
Брахіальний ПАТ, мм рт. ст.	64,8±9,4	62,8±8,2
КДІ, мл/м <sup>2</sup>	74,5±12,2	69,6±11,6
КСІ, мл/м <sup>2</sup>	33,1±8,6	30,9±7,4
УІ, мл/м <sup>2</sup>	41,4±6,9	38,7±5,6
ФВ ЛШ, %	54,3±4,6	54,3±3,6
ВТС ЛШ, у.о.	0,46±0,02	0,48±0,03
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	170,1±32,7	180,5±26,4*
ІОЛП, мл/м <sup>2</sup>	40,1±5,2	42,7±6,9
ШТР, м/с	3 ±0,4	3,4±0,6*
СТЛА, мм рт. ст.	37,2±11,5	47,2±1,9*
E м/с	75,9±10,1	72,7±9,3
e' серед, см/с	5,3±1,2	4,7±0,5*
E/e', у.о.	14,1±1,8	15,6±1,7*
Ees, мм рт. ст./мл	2,6±0,9	2,85±0,7*
DT, мс	206,2±24,6	236,9±21,9*
IVRT, мс	91,5±15,3	95,3±16
Діаметр НПВ, мм, M±SD	18,2±1,4	19,4±1,7
% спадіння на вдосі		
>50%	44 (95,6%)	22 (81,5%)
<50%	2 (4,4%)	6 (18,5%)

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи AA: \* P<0,05; \*\* P<0,01.

#### Обговорення результатів.

Проведене дослідження співставно за результатами зі схожими працями щодо визначення зв'язку між поліморфізмом гену AGTR1 та гіпертрофією міокарда лівого шлуночка. Yu Jin та співдослідники (2012 р.) виявили зв'язок наявності «мутантного» генотипу CC з більш виразною гіпертрофією ЛШ, провівши дослідження 708 пацієнтів Європейської популяції. [8] Однак обстежені хворі були молодші згідно середнього віку, та переважно жінки; клінічні характеристики обстежених хворих співпадали з нашими даними, як за результатами фізикального та рутинного клінічного обстеження, так і за частотою виявлення та важкістю супутніх захворювань (таких як ЦД2Т, ХОЗЛ, ХЗН, тощо). На відміну від обстежених нами хворих, у дослідженні Yu Jin та співдослідники (2012 р.) були присутні пацієнти, які не приймали антигіпертензивну терапію, що, на нашу думку, ускладнює адекватну оцінку гіпертрофії міокарда ЛШ. У дослідженні Bahramali E. та співдосл. було виявлено зв'язок поліморфізмів rs4343 and rs4291 гену ангіотензин перетворюючого ензиму з гіпертрофією лівого шлуночка та їх прогностичну цінність щодо розвитку СНзбФВ у майбутньому, пояснюючи це наявністю генетичної схильності до розвитку саме такого варіанту СН. [3]. Однак, поліморфізм A1166C гену AGTR1, вже доведено пов'язаний з гіпертрофією ЛШ не був розглянутий з боку його асоціації з важкістю діастолічної дисфункції ЛШ і, як наслідок, СНзбФВ.

Згідно рекомендацій ЄТК, 2016 р. по ехокардіографічній діагностиці діастолічної дисфункції лівого шлуночка, підвищений тиск його наповнення може бути використаний для підтвердження діагнозу серцевої недостатності, адже доведено, що ехокардіографічні показники мають високий ступінь співставності з результатами катетеризації серця [10]. Таким чином, якщо співвідношення E/A > 0,8 та < 2 (що відмічалось у 100% обстежених нами хворих), та присутні ознаки ураження міокарда, що в нашому дослідженні відповідало наявності гіпертрофії лівого шлуночка за даними ІММЛШ та ВТСЛШ, наявність підвищення тиску наповнення лівого шлуночка встановлюється за умов присутності 2 з 3-х наступних параметрів: підвищення співвідношення E/e', прискорення швидкості трикуспідальної регургітації та збільшення ІОЛП. Виявилось, що пацієнти обох груп мають вищезазначені ознаки діастолічної дисфункції лівого шлуночка з підвищеним тиском його наповнення (таб.2), але носійство мутантного С-алелю асоціювалось з більшими ІММЛШ, співвідношенням E/e', і, як наслідок, підвищеною жорсткістю ЛШ згідно Es.

Важливим є той факт, що в нашому дослідженні використані останні критерії діагностики СНзбФВ ЛШ, згідно рекомендацій ЄТК, що дає змогу вважати встановлену діастолічну дисфункцію ЛШ та безпосередньо СНзбФВ найбільш достовірною, та знижує гіпердіагностику у верифікації СНзбФВ, чого немає у більшості робіт серед пацієнтів.

ентів з таким діагнозом. Групи хворих описані також з використанням фенотипічного підходу до їх розподілу.

Серед обмежень дослідження в першу чергу слід вказати відносно малий розмір нашої вибірки, що потребує подальшого підтвердження отриманих результатів у більш масштабних дослідженнях. Всі лабораторні та інструментальні обстеження проводились на базі одного лікувального закладу, тобто дослідження одноцентрове, однак це значно зменшує можливі відмінності в інтерпретації результатів, особливо, оператор-залежних методів дослідження та гарантує «засліпленість» виконуючих обстеження спеціалістів щодо відомостей про генотипічну належність.

#### Висновки:

1. Мутантний алель С гену AGRT1 виявляється у кожного 5-го хворого з артеріальною гіпертензією та СНЗбФВ, а частота виявлення гетерозиготного АС та гомозиготного СС генотипу відповідає 30% і 7%, відповідно.
2. Носійство мутантного алелю С асоціюється з більш вираженою гіпертрофією ЛШ за даними ІММЛШ, важчою діастолічною дисфункцією ЛШ за даними E/e', е серед., і, як наслідок, більшою жорсткістю ЛШ за даними Es.

#### Література.

1. Амосова Е. Н., Черняева Е.И., Руденко Ю.В. и др. Фенотип-ориентированный подход к клинической оценке пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Серце і судини. 2018. № 3. С. 76-83.
2. Andersson C., Vasan S.R. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction // Heart Fail Clin. – 2014. – Vol. 10(3). – p. 377–388. doi: 10.1016/j.hfc.2014.04.003
3. Bahramali E., Firouzabadi N., Rajabi M., Manafi A., Zarghami M., Mousavi S.M. et al. Association of renin–angiotensin–aldosterone system gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A case–control study // Journal Clinical and Experimental Hypertension. – 2017. - Vol.39(4). – p. 371–376.
4. Bhella, P. S. et al. Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13. – p. 1296–1304. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr133
5. Borlaug B.A. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction // Nature Reviews Cardiology. – 2014. – Vol. 11. – p. 507–515. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.83
6. Borlaug B.A., Kass D.A. Ventricular-vascular interaction in heart failure. Cardiol. Clin. 2011. Vol. 29. P. 447–459.
7. Borlaug, B. A. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection

fraction // Circ. J. – 2013. – Vol. 78. – p. 20–32. doi.org/10.1253/circj.CJ-13-1103

8. Jin Y., Kuznetsova T., Thijs L., Schmitz B., Liu Y., Asayama K. et al. Association of left ventricular mass with the AGTR1 A1166C polymorphism // American Journal of Hypertension. – 2012. – Vol.25(4). – p. 472–478, <https://doi.org/10.1038/ajh.2011.244>

9. Maurer M. S., Teruya S., Chakraborty B. et al. Treating anemia in older adults with heart failure with a preserved ejection fraction with epoetin alfa: single-blind randomized clinical trial of safety and efficacy // Circ. Heart Fail. – 2013. – Vol. 6 – p. 254–263. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.969717

10. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2009.Vol. 22 (2). p. 107–133.

11. Oktay A.A., Shah S.J. Diagnosis and Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: 10 Key Lessons // Curr Cardiol Rev. – 2015/ - Vol.11(1). – p. 42–52.

12. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur. Heart J. - 2016. - Vol. 37 (27). - p. 2129–2200.

13. Prasad A. et al. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction // Circ. Heart Fail. – 2010. – Vol 3. – p. 617–626. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.867044

14. Savarese G. Burden of Heart Failure // H Lund Card Fail Rev.- 2017. – Vol. 3(1). – p. 7–11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2

15. Tan, Y. T. et al. Reduced left atrial function on exercise in patients with heart failure and normal ejection fraction // Heart. – 2010. – Vol. 96. – p. 1017–1023. DOI: 10.1136/hrt.2009.189118

16. Tartièrre-Kesri L., Tartièrre, J. M., Logeart, D. et al. Increased proximal arterial stiffness and cardiac response with moderate exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 59. – p. 455–461. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.873

17. van Heerebeek L., Borbély A., Niessen H.W., et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure // Circulation. – 2006. – Vol. 113(16). – p. 1966-73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.587519

18. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. // Eur Heart J. - 2018. - Vol. 39(33). - p. 3021-3104.

19. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. // J Am Coll Cardiol. - 2013. - Vol.62. - p. 147-239