

## ПРЕДИКТОРИ ЕСЕНЦІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ЧОЛОВІКІВ, МІСЖАНЦІВ ПОДІЛЛЯ

Ружанська В.О., Пашкова Ю.П., Жебель В.М.

*Вінницький національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини для медичного факультету №2, м. Вінниця, Україна, ORCID ID: 0000-0002-8024-0260, ORCID ID: 0000-0002-6542-9313, ORCID ID: 0000-0003-4825-9663, e-mail: ruganskaya@gmail.com, e-mail: vadyin1959@gmail.com, e-mail: pashkova354@gmail.com*

**Резюме.** У роботі вивчалось використання можливих предикторів розвитку есенціальної гіпертензії (ЕГ) та хронічної серцевої недостатності (ХСН). В якості кандидатів розглянуто показники інструментального, біохімічного та генетичного обстеження (визначення поліморфізму гена рецептору ангіотензину II типу 1) у осіб без серцево-судинної патології (79 чоловік) та хворих на есенціальну гіпертонічну хворобу з гіпертрофією лівого шлуночка без ознак хронічної серцевої недостатності (n=62) чоловіків 40-60 років мешканців Подільського регіону України. Усі пацієнти перебували на лікуванні у Військово-медичному клінічному центрі Центрального Регіону та Вінницькому обласному клінічному диспансері протирадіаційного захисту населення МОЗ України в період із грудня 2013 року по червень 2015 року. В ході дослідження, застосовуючи множинний покрововий аналіз, встановлено, що у перелік предикторів розвитку есенціальної гіпертонічної хвороби у осіб без передуючої серцево-судинної патології можна віднести носійство алелі С гена рецептору ангіотензину II типу 1, індекс маси тіла > 30 кг/м<sup>2</sup>, розмір лівого передсердя > 40 мм, відносна товщина стінки лівого шлуночка > 0,42, наявність діастолічної дисфункції, індекс маси міокарда лівого шлуночка ≥ 93,57 г/м<sup>2</sup>, обтяжену спадковість, а також наявність завитка на 2 пальці лівої кисті (ЛК), рівні галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду. У групу предикторів хронічної серцевої недостатності при есенціальній гіпертонічній хворобі увійшли крім вище зазначених показників наявна виражена гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ), ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка, паління, початок есенціальної гіпертонічної хвороби до 40 років, фракція викиду (ФВ) < 40% , 2 та 3 ступінь підвищення артеріального тиску (АТ). Значимість рівня мозкового натрійуретичного пептиду в крові як біомаркера для прогнозування розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на есенціальну гіпертонічну хворобу зменшилась, а рівня галектину-3, навпаки, зросла порівняно з вагомістю цих предикторів відносно розвитку есенціальної гіпертонічної хвороби.

**Ключові слова:** поліморфізм гена рецептору ангіотензину II типу 1 (АТ1R), галектин-3, мозковий натрійуретичний пептид, есенціальна гіпертонічна хвороба, хронічна серцева недостатність.

**Вступ. Обґрунтування дослідження.** У дорослих осіб у віці 45 років при відсутності есенціальної гіпертонічної хвороби (ЕГ) 40-річний ризик її розвитку складає 93 % у афро-американців, 92 % у латиноамериканців, 86 % у білої раси та 84 % у китайців. ЕГ у 2010 році була основною причиною смертності та інвалідності скорегованої на роки життя у всьому світі [1].

Найчастішими ускладненнями ЕГ є інфаркт міокарда, мозковий інсульт, серцева та ниркова недостатності. Серцевою недостатністю (СН) хворіє близько 6-8 % дорослого населення в розвинених країнах і захворюваність зростає стрімкими темпами. Після 55 років ризик захворюти становить 33 % для чоловіків та 28 % для жі-

нок. Протягом року 17 % госпіталізованих та 7 % амбулаторних пацієнтів помирає. Найчастіше від раптової смерті чи погіршення перебігу СН [2]. Основною етіологічною причиною СН в Україні є ЕГ [3]. У зв'язку з цим особливо гостро стоїть проблема не тільки раннього виявлення і своєчасного лікування ЕГ та ХСН, що виникає на її тлі, але і вчасно вжити заходів первинної профілактики. Вирішення цієї проблеми можливе лише із застосуванням комплексного та персоналізованого підходу при плануванні медичних заходів. Одним із сучасних напрямків у діагностиці серцево-судинних захворювань є визначення вагомості предикторів можливих хвороб на основі доступних і легко відтворюваних біомаркерів.

Як відомо, біомаркер – показник, котрий, будучи безпосередньо точно вимірний, може слугувати в якості індикатора фізіологічних та патологічних біологічних процесів, а також використовується, як критерій відповіді на фармакологічне чи терапевтичне втручання [4]. До теперішнього часу визначено велику кількість (понад 100) біомаркерів, які мають тісний зв'язок з розвитком ХСН, проте інтерпретація таких аналізів і їх клінічного значення дуже часто далека від ідеалу, особливо при різних етіологічних чинниках. З них у клінічній практиці для діагностики гострої та загострення хронічної СН найбільш широко застосовують мозковий натрійуретичний пептид (МНП). Встановлено, що абсолютна концентрація цього пептиду в крові хворих з важкою СН може відображати величину індивідуального кардіоваскулярного ризику [2, 5].

Враховуючи певні обмеження по використанню МНП (залежність від маси тіла, віку, статі і т.д.) продовжується пошук нових біомаркерів.

Одним з таких біомаркерів ХСН є галектин-3, який з 2013 року включений до чинної клінічної угоди Американської асоціації серця з профілактики та лікування ХСН як додатковий маркер стратифікації високого ризику виникнення несприятливих клінічних результатів (смерть і повторна госпіталізація) [1].

Галектин-3 – представник родини лектинів, є індуктором міграції макрофагів, проліферації фібробластів та синтезу колагену. Фібробласти міокарда експресують його високі рівні, тоді як у кардіомиоцитах він практично не виявляється [7]. При потрапленні у міокард він через паракринний ефект стимулює швидке збільшення міофібробластів та вивільнення проколагену I у позаклітинну матрицю, що призводить до серцевого фіброзу [8]. Експресія галектина-3 мінімальна або практично відсутня у здорових осіб і у пацієнтів під час ремісії або в компенсаторній стадії. У той же час вона максимальна на піку фіброзу міокарду і запалення [9]. Концентрація галектину-3 має достовірну кореляцію з ФВ ЛШ підвищується у пацієнтів зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ незалежно від етіології СН, коли ще немає клінічних проявів. [10]. Ці дані можуть свідчити про більш виражений фіброз міокарду у хворих з ХСН зі зниженою ФВ, що призводить до прогресування діастолічної дисфункції

ЛШ [11]. Рівень галектину-3 у хворих на ХСН на тлі есенціальної гіпертензії був у 1,5 рази вищим порівняно з хворими без такої відповіді [12]. Практично концентрація галектину-3 являє собою одну з фенотипових ознак, що відображає процеси активації та проліферації, які лежать в основі кардіального та васкулярного ремоделювання. З іншого боку є обмеження в оцінці цінності прогнозування галектину-3 – його висока залежність від статевих, вікових відмінностей, а також від величини клубочкової фільтрації. А також його значення піддається модифікації з боку традиційних факторів кардіоваскулярного ризику (гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, абдомінальне ожиріння) [13].

Однак, на відміну від МНП, галектин-3 практично не вивчено як маркер змін у гіпертрофованому міокарді при ЕГ і відповідно ХСН, які є її наслідком.

Вище згадані патологічні процеси в міокарді, маркером яких є МНП та галектин-3, стимулюються, як відомо, норадреналіном, альдостероном та ангіотензином II [14]. Останній реалізує свій вплив через ген рецептору ангіотензину II типу 1 (АТ1R); отже, поліморфізм цих рецепторів може стати «умовним тригером» регуляції рівня МНП та галектину-3.

Результати багатьох експериментальних та клінічних досліджень дозволяють стверджувати, що у патогенезі дисфункції міокарду одна з основних ланок – активації компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [15]. Відповідно, поліморфізм гену, що визначає властивості АТ1R, відіграє роль в ефективності такої активації. Ген АТ1R картований у 3-й хромосомі (3q21-3q25), він містить 5 екзонів і на сьогодні описано близько 16 структурних поліморфізмів цього гену. Проте, виявилось, що саме поліморфізм - заміна у положенні 1166 аденіну (А) на цитозин (С) - пов'язаний з функціональною активністю АТ1R [16]. Для представників Подільського регіону України показаний зв'язок розвитку ЕГ з поліморфізмом АТ1R серед чоловіків 40-60 років, у ході досліджень встановлено, що для носіїв алелі С ймовірність розвитку вираженої ексцентричної ГЛШ та діастолічної дисфункції серця в процесі перебігу ЕГ є суттєво вищою, ніж для носіїв лише алелі А [17, 18, 19]. Вірогідність захворюти на гіпертонічну хворобу при наявності у пацієнта генотипу А1166С підвищується в 1,5 рази [18].

Враховуючи усе вище зазначене, було цікавим комплексне визначення предикторів розвитку есенціальної гіпертонічної хвороби з розгляданням у якості біомаркера галектина-3 у осіб без серцево-судинної патології та розвитку такого важливого ускладнення як ХСН у хворих на ЕГ з гіпертрофією міокарду носіїв поліморфних генотипів гена АТ1R.

**Мета дослідження:** покращити прогнозування розвитку ЕГ та обумовленої нею ХСН у чоловіків мешканців Подільського регіону України носіїв поліморфних генів АТ1R шляхом визначення можливих предикторів цих патологічних станів, опираючись на дані анамнезу, клінічного та інструментального обстеження, дослідження концентрацій галектину-3 та МНП.

**Матеріали і методи.** При проведенні дослідження було обстежено 79 чоловіків 40-60 років без ознак серцево-судинної патології, що проживають на території Подільського регіону України. Середній вік обстежуваних становив  $57,06 \pm 0,50$  років. 62 чоловіки хворих на есенціальну гіпертонічну хворобу II стадії, середній вік  $49,19 \pm 0,66$  років та 50 чоловік хворих на ЕГ, що ускладнилась ХСН, середній вік цих хворих становив  $50,14 \pm 0,99$  років. Враховуючи статеві особливості, показник смертності внаслідок ГХ домінує серед чоловіків у віковій категорії до 60 років, у порівнянні з показниками жіночої смертності [6]. А також для чистоти вибірки дослідження проводилось виключно серед чоло-

віків. У планах наукової роботи кафедри провести подібне дослідження серед жінок, що дасть змогу порівняти плазмові рівні галектину-3 та МНП, а також превалювання генотипів.

Пацієнти обстежуваних груп були репрезентативні за віком. Під час відбору чоловіків у групи враховувалось наступне: верифікований діагноз ЕГ (з обов'язковим виключенням симптоматичної АГ), наявність ГЛШ, підтвердженої даними клінічного та інструментальних обстежень. Критерії виключення з дослідження: симптоматична артеріальна гіпертензія; наявність заздалегідь відомих ендокринологічних, аутоімунних, гематологічних, паранеопластичних захворювань; порушення функції печінки та нирок; хронічне обструктивне захворювання легень; відсутність в анамнезі та за даними медичної документації вказівок на ішемічну хворобу серця, розвиток якої передувала есенціальній гіпертензії; наявність ХСН вище I ФК за NYHA.

Обстеженим пацієнтам з ЕГ діагноз супутньої ІХС виключали після оцінки пре-тестової імовірності захворювання на базі простих клінічних показників – на підставі скарг, даних анамнезу захворювання, детального аналізу даних амбулаторних карт пацієнтів, результатів ЕКГ у спокої та ультразвукового дослідження серця в спокої. Усі чоловіки знаходились на стаціонарному лікуванні у Вінницькому обласному спеціалізованому клінічному диспансері протирадіаційного захисту населення МОЗ України і Військово-медичному клінічному центрі Центрального регіону Військово-повітряних сил України, а також спостерігались амбулаторно з грудня 2013 року по липень 2014 року. Для визначення алелей поліморфної ділянки (A1166C) гена АТ1R використовувався метод полімеразно ланцюгової реакції. Генотипування гена АТ1R проводилось спільно з НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава, керівник - професор Кайдашев І. П.). Для визначення алелей поліморфної ділянки (A1166C) гена АТ1R проводилось виділення геномної ДНК із лейкоцитів венозної крові. Концентрація МНП у плазмі крові у обстежуваних визначалась за допомогою імуноферментного методу на стриповому імуноферментному аналізаторі «Humareader single» (Німеччина) при довжині хвилі 450 нм та диференційним фільтром 630 нм. Для визначення плазмової концентрації МНП використовували стандартний набір фірми «Peninsula laboratories Inc.» (США). Концентрацію галектину-3 в плазмі крові обстежуваних визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою апарату «Stat Fact 330» при довжині хвилі 450 нм та диференційним фільтром 630 нм. Для визначення плазмової концентрації галектину-3 використовували стандартний набір реактивів фірми «Bender MedSystems GmbH» (Австрія). Було проведено перевірку розподілу частот поліморфних генів у популяції відповідно до закону рівноваги Харді-Вайнберга, за допомогою калькулятора ген експерт для розрахунку ряду статистичних параметрів у дослідженнях «випадок-контроль», що використовують SNP (gen-exp.ru). Для зчитування дерматогліфічних малюнків використовували сучасний сканер відбитку пальця (Futronic FS-50). Розшифровка дерматогліфічних малюнків проводилась за методикою Т. Д. Гладкової [Гладкова, 1966]. З якісних ознак пальцевої дерматогліфіки досліджувались наступні узорі (А - дуга, U – ульнарна петля, R – радіальна петля, W - завиток), з кількісних – загальний гребінцевий рахунок (ЗГР). Оцінку параметрів системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки проводили за допомогою УЗД серця, яке виконувалось на ехограмі «РАДМИР ULTIMARA». Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховувалась за формулою Penn Convention, індекс маси міокарда лівого шлуночка ( $g/m^2$ ) (iММЛШ).

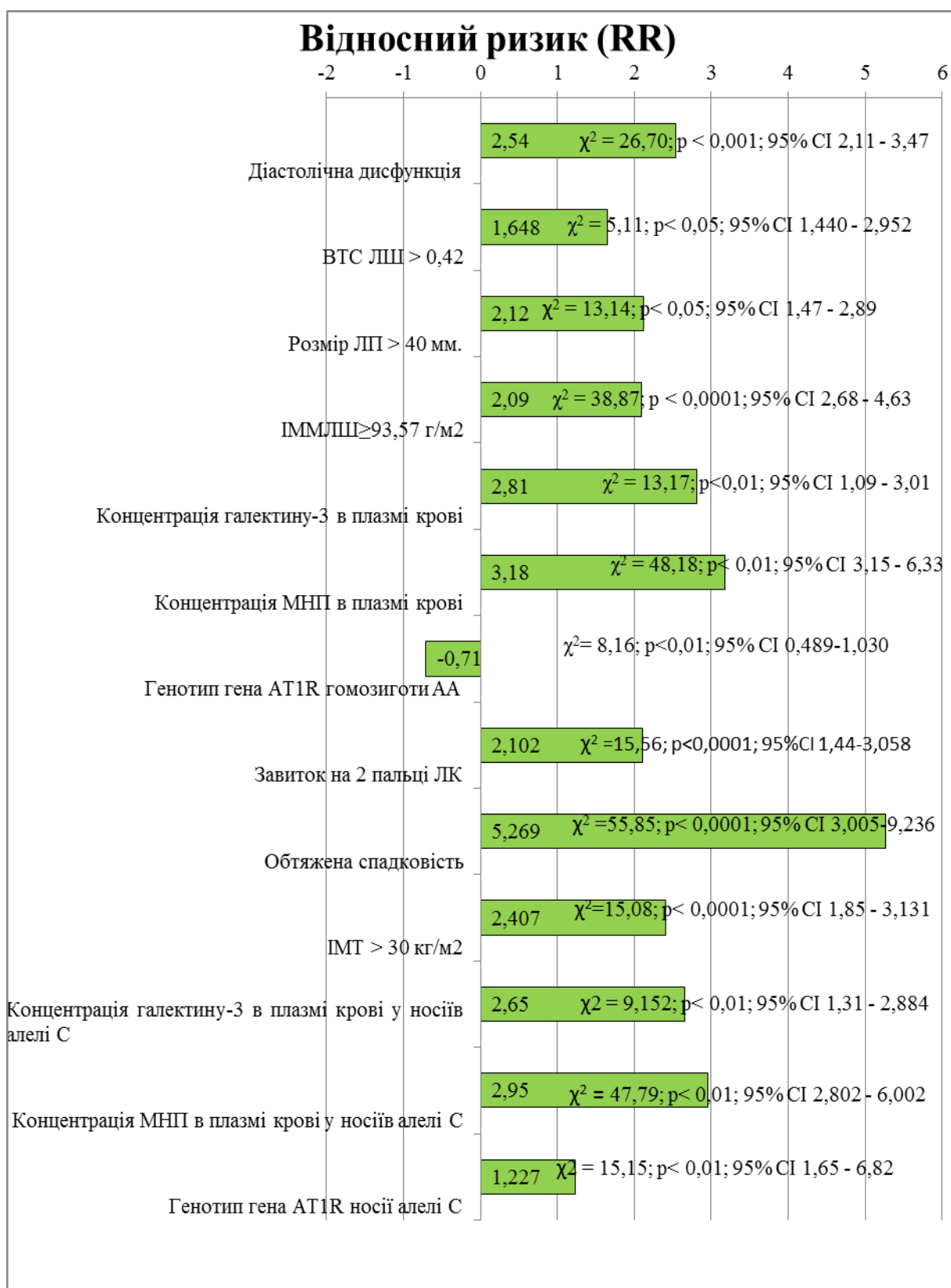


Рис. 1. Вагомість показників у відносному ризику, які можна розглядати в якості предикторів розвитку ЕГ серед чоловіків без серцево-судинної патології, мешканців Подільського регіону України 40-60 років, (RR = 1 - відсутність асоціації, RR > 1 - підвищений ризик патології, RR < 1 - негативна асоціація)

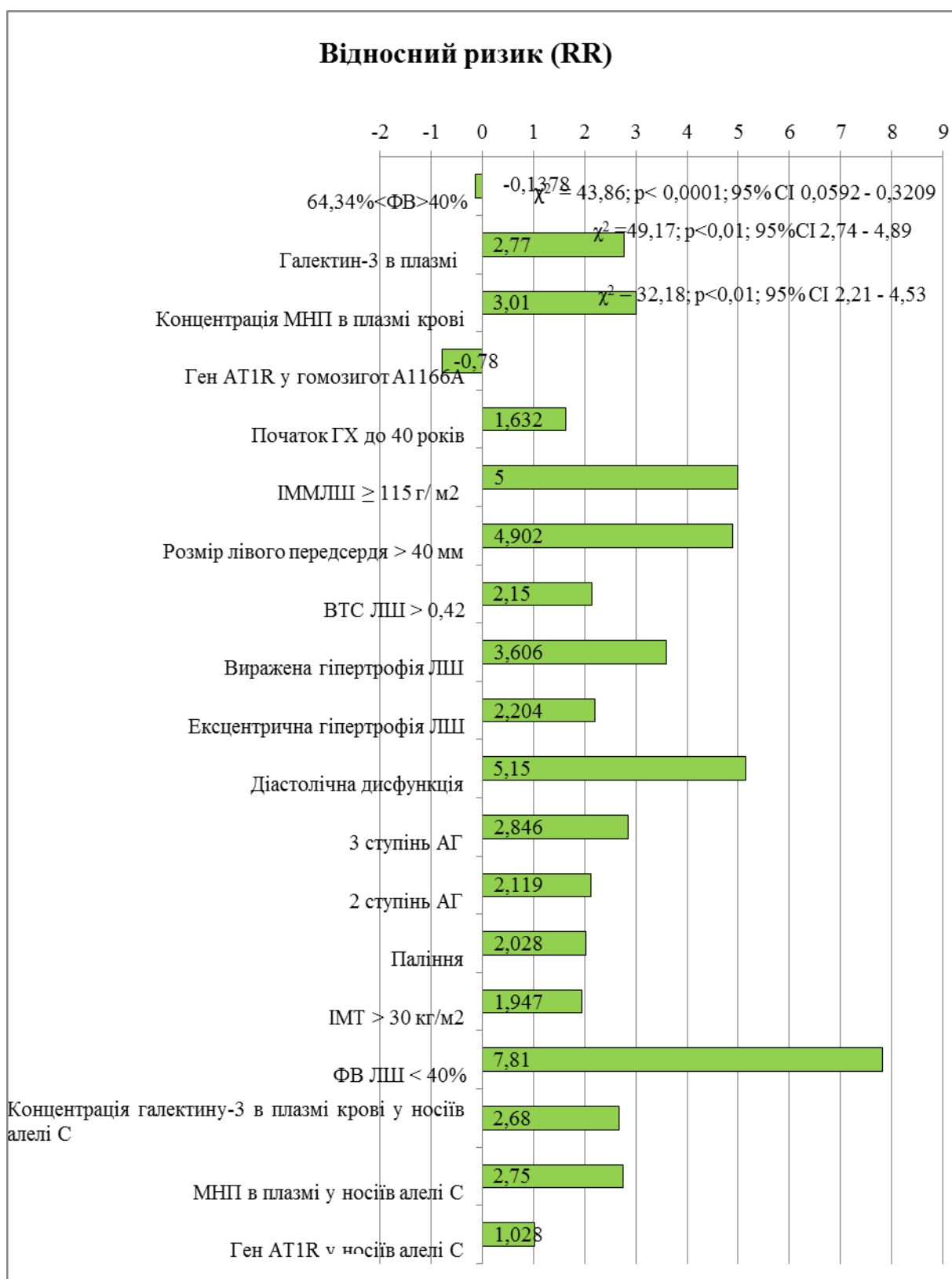


Рис. 2. Вагомість показників у відносному ризику, які можна розглядати в якості предикторів розвитку ХСН на тлі ЕГ серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України 40-60 років, (RR = 1 - відсутність асоціації, RR > 1 – підвищений ризик патології, RR < 1 – негативна асоціація)

Реєстрація ЕКГ проводилася за загальноприйнятою методикою у 12 стандартних відведеннях. Вимірювання артеріального тиску здійснювали згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ.

Математичну обробку виконували на персональному комп'ютері з використанням стандартного стати-

стичного пакету STATISTICA 10. Для первинної підготовки таблиць та проміжних розрахунків використовували пакет Microsoft Excel.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Для аналізу отриманих результатів обстежуваного контингенту хворих чоловіків з ЕГ та одного з важливих

його ускладненнь ХСН шляхом статистичного методу із застосуванням регресійного аналізу пропорційних ризиків визначений спектр можливих предикторів, що мають змогу впливати на розвиток та перебіг ГХ.

Цінність визначення предикторів, що відіграють роль у розвитку ЕГ та її ускладненнь, висвітлено у низці робіт. У роботі Tjugen T. B. (2009 р.) [21] зазначено, що висока частота серцевих скорочень є прогностичним фактором серцево-судинних захворювань та предиктором розвитку есенціальної гіпертензії. У дослідженні, проведеному серед населення Індії (2011 р.), застосовуючи багатовимірний логістичний регресійний аналіз, визначені предиктори ЕГ, до яких належить: індекс маси тіла, відносний ризик (ВР) 2,82  $p < 0,01$ ; куріння, ВР 9,06  $p < 0,001$ ; сімейний анамнез по гіпертонічній хворобі, ВР  $p < 0,001$  [22]. Подібні дослідження проводились і серед мешканців Китаю (2015 р.). Авторами встановлено, що рівень артеріального тиску і стійке підвищення ліпідів є предикторами гіпертонічної хвороби [23]. На теренах України Бучко О. Ю. (2015 р.) у своїй роботі повідомляє, що важливим є визначення предикторів прогнозу ХСН, оскільки модифікація ЕГ дає потенційні шанси на збільшення тривалості життя таких пацієнтів [24].

Аналогічна ситуація простежується і серед пацієнтів із ХСН. У дослідженні, проведеному серед мешканців Великобританії, встановлено, що такі показники як рівень натрію в плазмі, фракція викиду і пікове споживання кисню є статистично значимі і незалежні предиктори ХСН [25]. Подібні результати отримані у дослідженні, проведеному Рососк S. J. (2006 р.), де визначено, що вік старше 60 років, ЦД та ФВ менше 45 % є найбільш вагомими предикторами ХСН [26].

Згідно з зазначеним підходом до аналізу вагомості предикторів перевірялись за допомогою програмного калькулятора "Випадок-контроль". У обстеженого контингенту чоловіків визначено спектри предикторів розвитку ЕГ (рис. 1) та ХСН на її тлі (рис.2) із розрахунком відносного ризику з 95 % СІ довірчим інтервалом. Це дало можливість у подальшому аналізувати величини лише значимих показників.

Для обчислювання моделі пропорційних ризиків використовували метод множинного покрового регресійного аналізу, сутність методу полягає в тому, що відображається кореляційний зв'язок результативної (залежної) змінної від незалежних змінних і були віднесені такі показники – вік, паління, ІМТ, обтяжена спадковість по ЕГ, початок та тривалість захворювання на ЕГ, плазмова концентрація галектину-3 та МНП при поліморфному успадкуванні того чи іншого варіанта гена АТ1R, показники системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки, дерматогліфічні малюнки пальців рук. Результати представлені на рисунках 1, 2.

Вперше можливість розробки предикторів ХСН на тлі ЕГ, в перелік яких були включені дані модифікуючих і немодифікуючих факторів ризику, було проведено в роботі Пашкової Ю. П. (2017 р.) із застосуванням регресійного аналізу пропорційних ризиків. Розрахунок вагомості кожного предиктора для кожного показника показав, що носійство генотипу Т381Т гена МНП та рівень плазмової концентрації мозкового пептиду при його успадкуванні, ожиріння, паління, обтяжена спадковість по ЕГ, 2 і 3 ступені підвищення АТ, ФВ ЛШ  $< 50$  %, присутність ДД, вираженої ЕГЛШ, ЛП  $> 40$  мм, ВТС ЛШ  $> 0,42$  та іММЛШ  $\geq 115$  г/м<sup>2</sup> асоціюються з розвитком серцевої недостатності [20]. На основі методу множинного покрового регресійного аналізу нами додано в подібний розрахунок носійство поліморфних генів АТ1R та концентрація галектину-3 у крові.

Звертає на себе увагу, що у вивченій популяції осіб чоловічої статі з ЕГ, крім очікуваних предикторів, до

вагомих із гемодинамічних показників віднесено наявність збільшеного лівого передсердя  $> 40$  мм, різні види гіпертрофій ЛШ і показники його діастолічної дисфункції, носійство генотипа С гена АТ1R, що відповідає раніше отриманим даним [20].

Крім того підтверджена в якості дерматогліфічного показника прогностична ознака відбиток типу «завиток» на 2 пальця лівої руки. Із анамнестичних даних вагомим є паління.

Не менш важливими є входження у групу прогностичних показників і концентрацій галектину-3 та МНП (рис.1, 2).

Серед спектру вірогідних величин  $\chi^2$  при прогнозуванні ХСН у хворих на ЕГ, крім тих самих показників, що і при розрахунку прогнозу виникнення ЕГ, ввійшли наявна виражена гіпертрофія лівого шлуночка, ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка, паління, початок ЕГ до 40 років, фракція викиду  $< 40\%$ , 2 та 3 ступені підвищення артеріального тиску, що може вказувати на схожість ряду патогенетичних механізмів цих патологічних станів.

У дослідженнях, проведених іншими науковцями, отримані схожі результати. Так, у роботі Хозової О. В. (2014 р.) встановлено, що прогностично неблагоприємними факторами нефатальних серцево-судинних подій у хворих з ХСН на тлі ЕГ являється функціональний клас СН, значення 6-ти хвилинного тесту ходи, наявність фібриляції передсердь, рівень кінцево систолічного розміру (КСР) лівого передсердя, загального холестерину і гемоглобіну крові, паління, незастосування бета блокаторів [27].

**Висновки.** 1. До предикторів розвитку ЕГ у мешканців Поділля чоловічої статі можна віднести – обтяжену спадковість, підвищений ІМТ, варіант генотипу гена АТ1R, плазмова концентрація галектину-3 та МНП при поліморфному успадкуванні того чи іншого варіанта гена АТ1R, показники системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки, дерматогліфічні малюнки пальців рук, а для обумовленої нею ХСН були віднесені – вік, паління, ІМТ, обтяжена спадковість по ЕГ, початок та тривалість захворювання на ЕГ, варіант генотипу гена АТ1R, плазмова концентрація галектину-3 та МНП при поліморфному успадкуванні того чи іншого варіанта гена АТ1R, показники системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки, дерматогліфічні малюнки пальців рук.

2. Значимість рівня МНП в крові як біомаркера для прогнозування розвитку ХСН у хворих на ЕГ зменшилась, а рівня галектину-3, навпаки, зросла порівняно з вагомістю цих предикторів відносно розвитку ЕГ.

#### Перспективи подальшого дослідження.

1. Є досить актуальним вивчення фенотипових маркерів як найбільш простих, доступних і прийнятних у практичній діяльності лікаря критеріїв ризику розвитку ЕГ.

2. Зрозуміло виникає питання змін концентрації галектину-3 в сполученні з МНП при успадкуванні різних варіантів АТ1R, враховуючи асоціацію останніх з тими ж самими процесами в міокарді, від яких може залежати вміст у плазмі крові цього біомаркера.

#### References:

1. Yancy C.W. (2017). 2017 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, 1, 1-195.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, et al. (2016) 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) devel-

oped with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 37: 2129-2200.

3. Dorohoy A.P., Manoylenko T.S. & Revenko I.L. (2017). Problemy zdorovya i trvalosti zhyttya v suchasnykh umovakh Analitychno-statystychnyy posibnyk. Kyiv.

4. Berezin A.E. (2015). Biologicheskiye markery v diagnostike, prognozirovani i otsenke effektivnosti terapii serdechnoy nedostatochnosti s sokhranennoy i snizhennoy kontraktil'noy funktsiyey. 2. 16-27.

5. Tariq Ahmad, Mona Fiuzat, Benjamin Neely, Megan L. Neely et al. (2014). Biomarkers of Myocardial Stress and Fibrosis as Predictors of Mode of Death in Patients With Chronic Heart Failure. Journal of the American college of cardiology. 2(3). 260-268.

6. Filipets O. O. et al. (2015). Dynamika poshyrenosti, zakhvoryuvanosti ta smertnosti vid porushen mozkovoho krovoobihu v misti Chernivtsi za rezul'tatamy roboty kabinetu tsebrovaskulyarnoyi patolohiyi. Bukovynskyy medychnyy visnyk. 2(74). 207-211.

7. Ana Rita Pereira, Luiz Menezes Falcao. (2015). Galectin-3, a prognostic marker – and a therapeutic target? Revista Portuguesa de Cardiologia. 34(3). 201-208.

8. Gabriela Suarez, Gary Meyerrose. (2014). Heart failure and galectin 3. Annals of Translational Medicine. 2(9). 86-92.

9. Lala R.I., Lungeanu D, Darabantiu D., Pilat L., Puschita M. (2017). Galectin-3 as a marker for clinical prognosis and cardiac remodeling in acute heart failure. Herz. 1-10.

10. De Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. (2009). Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. Eur J Heart Fail. 11. 811-817.

11. Drapkina O. M., Dubolazova YU. V. (2011). Primeneniye biologicheskikh markerov v diagnostike diastolicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost. 12 (6). 364–372

12. Tseluyko V.Y., Matviychuk N.V., Kinoshenko K.YU. (2014). Halektin-3 u khvoroho na khronichnu sertsevo nedostatnist. Ukrayinskyy kardiologichnyy zhurnal. 3. 77-81.

13. Christopher R. deFilippi, Robert H. Christenson. (2015). Evolving Role of Galectin-3 as a Cardiac Biomarker Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Renal Function, Important Pieces of the Puzzle. Journal of the American college of cardiology. 3 (3). 253-256.

14. O. Starzhynska, V. Zhebel. (2012). Polymorphism Angiotensin II type 1 receptor gene and endothelial dysfunction in patients with essential hypertension and congestive heart failure. Canadian journal of cardiology. 28 (5). 115.

15. Srivastava K., Chandra S., Bhatia J. (2012). Association of angiotensinogen (M235T) gene polymorphism with blood pressure lowering response to angiotensin converting enzyme inhibitor (Enalapril). International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 15 (3). 399-406.

16. Wang W. Y., Zee R. Y., Morris B. J. (1997). Associations of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential. Clin. Genet. 51. 31-34.

17. Starzhynska O.L., Zhebel V.M., Blonar O.L. (2009). Obyektivizatsiya markeriv vazhkosti khronichnoyi sertsevoyi nedostatnosti – aktualna problema suchasnoyi ekspertnoyi diahnostryky. Simeyna medytsyna. 4. 39-43.

18. Blonar O.L. Polimorfizm hena retseptora anhiotenzynu II I-ho typu ta riven M-natriyuretychno peptydu u khvorykh na hipertonichnu khvorobu, uskladnenu sertsevoyu nedostatnistyu: avtoref. dys. na zbuttya nauk. stupenya kand. med. nauk: spets. 14.01.11 «Kardiolojiya» / Blonar O.L.; Dnipropetrovska derzh. med. akademiya – Dnipropetrovsk, 2010. - 22 s.

19. Lozynskyy S. E., Zhebel V.M. (2006). Doslidzhennya vzaemozv'yazkiv arterialnoho tysku, rostu, masy tila ta parametriv ekhohrafichnoyi kardiometriyi u zdorovykh osib

ta khvorykh na hipertonichnu khvorobu. Ukrayinskyy terapevtychnyy zhurnal. 2. 25-29.

20. Pashkova Yu.P. (2017). Polimorfizm hena mozkovoho natriyuretychno peptydu ta plazmovi kontsentratsiyi M - ta S - natriyuretychnykh peptydiv u cholovikiv z hipertonichnoyu khvoroboyu, uskladnenoju khronichnoju sertsevoyu nedostatnistyu. Klinichne znachennya: avtoref. dys. na zbuttya nauk. stupenya kand. med. nauk: spets. 14.01.11 «Kardiolojiya». Instytut kardiolojiyi im. Akademiya M.D. Strazhesko – Kyiv. 23 s.

21. Tjugen T.B., Flaa A., Kjeldsen S.E. (2009). High heart rate as predictor of essential hypertension: the hyperkinetic state, evidence of prediction of hypertension, and hemodynamic transition to full hypertension. Prog. Cardiovasc Dis. 52. 20-25.

22. Sumeet Gupta, Bimal K. Agrawal, Prabodh K. et al. (2011). Prevalence and predictors of essential hypertension in the rural population of Haryana, India: an hospital based study. Journal of Rural and Tropical Public Health. 10. 29-34.

23. Zhang W., Wang L., Chen Y. et al. (2015). Identification of hypertension predictors and application to hypertension prediction in an urban Han Chinese population: a longitudinal study, 2005-2010. Preventing chronic disease. 12. 150-192.

24. Buchko O.Yu. (2016). Suchasni predyktory prohnozu vyzhyvannya ta metody yikh korektsiyi u patsiyentiv z khronichnoju sertsevoyu nedostatnistyu v praktytsi likarya. Ukrayinskyy zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu. 1. 33-36.

25. Parameshwar J., Keegan J., Sparrow J., Suttton G.S., Poole-Wilson P.A. (1992). Predictors of prognosis in severe chronic heart failure. Am. Heart J. 123. 421-426.

26. Khazova Ye.V., Bulashova O.V., Mayakova M.I. (2014). Prognosticheskiye markery serdechno-sosudistykh sobytij u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 7. 8-13.

УДК [(616.12-008.331.1)-055.1+(616.124:616-007.61+616.12-008.46)-055.1+575.113](477)

## ПРЕДИКТОРЫ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У МУЖЧИН, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ПОДОЛЬЕ

Ружанская В.А., Пашкова Ю.П., Жебель В.Н.

*Винницкий национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины для медицинского факультета №2, г. Винница, Украина, ORCID ID: 0000-0002-8024-0260, ORCID ID: 0000-0002-6542-9313, ORCID ID: 0000-0003-4825-9663, e-mail: ruganskaya@gmail.com, e-mail: vadyim1959@gmail.com, e-mail: pashkova354@gmail.com*

**Резюме.** В работе изучалось использование возможных предикторов развития эссенциальной гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности. В качестве кандидатов были рассмотрены показатели инструментального, биохимического и генетического исследования (определение полиморфизма гена рецептора ангиотензины II типа 1) у лиц без сердечно-сосудистой патологии, 79 человек, и больных эссенциальной гипертонической болезнью с наличием гипертрофией левого желудочка без признаков хронической

сердечной недостаточности (n=62) мужчин 40-60 лет, которые проживают на территории Подольского региона Украины. Все пациенты пребывали на стационарном лечении в военно-медицинском клиническом центре Центрального региона и в Винницком областном клиническом диспансере противорадиационной защиты МЗ Украины в период с декабря 2013 года по июнь 2015 года. В ходе исследования, применяя множественный пошаговый анализ, установлено, что в перечень предикторов развития эссенциальной гипертонической болезни у лиц без предшествующей сердечно-сосудистой патологии можно отнести носительство аллеля С гена рецептора ангиотензина II типа 1, индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup>, размер левого предсердия > 40 мм, относительная толщина стенки левого желудочка > 0,42, наличие диастолической дисфункции, индекс массы миокарда левого желудочка ≥ 93,57 г/м<sup>2</sup>, отягощенную наследственность, а также наличие завитка на 2 пальце левой кисти (ЛЖ), уровни галектина-3 и мозгового натрийуретического пептида. В группу предикторов хронической сердечной недостаточности при эссенциальной гипертонической болезни вошли, кроме выше указанных показателей, наличие выраженной гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, курение, начало эссенциальной гипертонической болезни до 40 лет, фракция выброса (ФВ) < 40 %, 2 и 3 степень повышения артериального давления (АД). Значимость уровня мозгового натрийуретического пептида в крови как биомаркера для прогнозирования развития хронической сердечной недостаточности у больных эссенциальной гипертонической болезнью уменьшилась, а уровня галектина-3, наоборот, выросло по сравнению с значимостью этих предикторов относительно развития эссенциальной гипертонической болезни.

**Ключевые слова:** полиморфизм гена рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1P), галектин-3, мозговой натрийуретический пептид, эссенциальная гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность.

UDC [(616.12-008.331.1)-055.1+(616.124:616-007.61+616.12-008.46)-055.1+575.113](477)

## **PREDICTORS OF ESSENTIAL HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE IN MEN, RESIDENTS OF PODILLYA REGION**

V.O. Ruzhanska, I.P. Pashkova, V.M. Zhebel

*National Pirogov Memorial Medical University, Department of Internal Medicine of Medical Faculty №2, Vinnytsya, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-8024-0260, ORCID ID: 0000-0002-6542-9313, ORCID ID: 0000-0003-4825-9663,*

*e-mail: ruganskaya@gmail.com,  
e-mail: vadyim1959@gmail.com,  
e-mail: pashkova354@gmail.com*

**Abstract.** The research work studied the use of possible predictors in the development of essential hypertension and chronic heart failure.

**Objective:** to improve the prediction of the development of essential hypertension and resultant chronic heart failure in men of Podillya region of Ukraine, the carriers of polymorphic variants of angiotensin II type 1 receptor gene. The results of instrumental, biochemical and genetic examination (determination of polymorphism of angiotensin II type 1 receptor gene) of 40-60 year old males, the residents of Podillya region of Ukraine were analyzed. There were patients without cardiovascular pathology (79 individuals) and patients with essential hypertensive disease and left ventricular hypertrophy with no signs of chronic heart failure (n = 62).

All patients were treated at Military Medical Clinical Center of the Central Region and Vinnytsia Regional Specialized Clinical Hospital of Radiation Protection of Ministry of Health of Ukraine in the period from December 2013 to June 2015. In the course of study, using a multiple step-by-step analysis, it was found that the list of predictors of the development of essential hypertensive disease in individuals without pre-existing cardiovascular pathology includes carrier status of C allele of angiotensin II type 1 receptor gene, body mass index > 30 kg / m<sup>2</sup>, left atrium size > 40 mm, relative left ventricular wall thickness > 0.42, diastolic dysfunction, left ventricular mass index ≥ 93.57 g / m<sup>2</sup>, loaded heredity, as well as presence of whorl on the 2nd finger of the left hand, levels of galectin-3 and brain natriuretic peptide.

Predictors of chronic heart failure in essential hypertensive disease, in addition to the above mentioned indicators, proved to be pronounced left ventricular (LV) hypertrophy, eccentric left ventricular hypertrophy, smoking, onset of essential hypertensive disease before the age of 40, ejection fraction (EF) < 40%, 2 and 3 degree of increase in blood pressure (BP). Significance of brain natriuretic peptide level in blood as a biomarker for predicting the development of chronic heart failure in patients with essential hypertension has decreased, while that of galectin-3 level, on the contrary, has increased as compared to the weight of those predictors in relation to the development of essential hypertensive disease.

**Keywords:** polymorphism of angiotensin II type 1 receptor gene (AT1P), galectin-3, brain natriuretic peptide, essential hypertensive disease, chronic heart failure.

Стаття надійшла до редакції 13.07.2018 р