# ПОНИМАНИЕ СУБФЕНОТИПОВ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ И ИХ АССОЦИАЦИИ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ И В-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ.

## Черняева Екатерина Игоревна

Магистр, очный аспирант кафедры внутренней медицины №2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев

## АННОТАЦИЯ.

Цель: применить разделение на субфенотипы пациентов с верифицированной (согласно критериев Европейского общества кардиологов 2016 г.) СНсохрФВ к пациентам с фенотипом «ожирение» и проанализировать полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы и β-адренорецепторов у пациентов этих субфенотипов.

Материалы и методы. В исследование включили 23 гемодинамически стабильных пациента, в возрасте 60,9±10,8 лет, из них 13 (56,5%) мужчин, с верифицированной СНсохрФВ согласно рекомендациям ЕТК (наличие симптомов и клинических признаков СН, фракции выброса левого желудочка> 50%, уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)> 125 пг/мл, наличие не менее одного из трех критериев - увеличение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), индекса объема левого предсердия (ИОЛП)> 34 мл/м², е' среднее <9 і Е/е'>13; и индексом массы тела (ИМТ)>35 кг/м². Пациентам выполнено общеклиническое лабораторное обследование, с обязательным подсчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКD-ЕРІ. Проанализирована частота коморбидных состояний, некардиальных и кардиальных. Проведено генотипирование для AGTR1 путем SNP гs5186, AGT - гs699, ADRB1 - гs1801252, ADBR1 - гs1801253, ADBRB2 - гs1042713 методом ПЦР в режиме реального времени. Статистическая обработка проведена с применением методов описательной статистики в программе IBM SPSS Statistics Base v.22, EZR. При использовании любых статистических методов анализа, значимыми считались различия при значениях риска ошибки р <0,05.

Результаты. 10 пациентов (пцт) «провоспалительного» субфенотипа СН были достоверно старше  $(67,7\pm5,2$  против  $58,3\pm12,2$  лет, р <0,05) и преимущественно, женщины, в сравнении с 10 пцт «гиперволемического» субфенотипа. Группы были сопоставимы по ИМТ  $(37,9\pm1,6$  и  $40,1\pm4,1$  кг/м²). Пцт «гиперволюмического» субфенотипа имели выше КДИ ЛЖ  $(74,3\pm8,1$  против  $64,5\pm4,02$  мл/м², р <0,05), Е / е '  $(14,4\pm0,9$  против  $15,9\pm1,9$  у.е., р <0,05). У пациентов «провоспалительного» субфенотипа уровень NT-ргоВNР был достоверно выше  $(523\pm168,7$  против  $816\pm250,4$  пг/мл, р <0,05), выше частота ФП (60% против 7,7%, р <0,05) и достоверно ниже СКФ  $(62,7\pm6,3$  против  $88,5\pm13,3$  мл / мин / 1,73 м2, р <0,05). Мутантный аллель полиморфизма АGT гѕ699, ADRB1 гѕ1801252 и ADBR1 гѕ1801253 у пцт «провоспалительного» субфенотипа выявлялся с достоверно большей частотой (0,67,0,33 и 0,5, соответственно),в сравнение с пцт «гиперфолемического» субфенотипа (0,17,0,17 и 0,22, соответственно).

Выводы. Ожирение это отдельный фенотип СНсохрФВ, с наличием его «гиперволюмического» субфенотипа (с выраженным повышением КДИ, меньшей частотой ФП, нормальной СКФ) и «провоспалительного» субфенотипа (с умеренным повышением КДИ, частой сопутствующей ФП и умеренно или значительно сниженной СКФ). Ассоциация мутантных аллелей генов ренин-ангиотензиновой системы (АGТгs699) и генов β-адренорецепторов (ADBR1-rs1801252 и -rs1801253) с «провоспалительным» субфенотипом доказывает возможную генетическое обоснование для развития того или иного варианта СНсохрФВ.

# ABSTRACT.

Objective: to apply the subphenotypic division of patients with verified (according to the criteria of the European Society of Cardiology (ESC), 2016) HFpEF to patients with the obesity phenotype and to analyze the gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and \( \beta\)-adrenoreceptors in patients of these subphenotypes.

Materials and methods. The study included 23 hemodynamically stable patients, aged  $60.9 \pm 10.8$  years, 13 (56.5%) men, with verified HFpEF according to the recommendations of the ESC (presence of symptoms and clinical signs of HF, left ventricular ejection fraction> 50 %, the level of the N-terminal fragment of the precursor of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP)> 125 pg/ml, the presence of at least one of the three criteria - an increase in the LV myocardium mass index (LVMI), the left atrial volume index (LAVI)> 34 ml/m², e 'average <9 i E / e'> 13; and body mass index> 35 kg /m². Patient underwent general clinical laboratory tests, with GFR calculation. The frequency of comorbid conditions, non-cardiac and cardiac, was analyzed. Genotyping was carried out for AGTR1 by SNP rs5186, AGT - rs699, ADRB1 - rs1801252, ADBR1 - rs1801253, ADBRB2 - rs1042713 in real-time by PCR. Statistical analysis was performed using descriptive statistics methods in IBM SPSS Statistics Base v.22, EZR. When using any statistical analysis methods, the differences were considered to be significant when the error risk values were p <0.05.

Results. 10 patients (pts) of the "pro-inflammatory" subphenotype were significantly older (67.7  $\pm$  5.2 vs. 58.3  $\pm$  12.2 years, p <0.05) and predominantly women, compared to 10 pts of "hypervolemic" subphenotype. The groups were comparable in BMI (37.9  $\pm$  1.6 and 40.1  $\pm$  4.1 kg/m²). A "hypervolemic" subphenotype had a higher LV EDI (74.3  $\pm$  8.1 against 64.5  $\pm$  4.02 ml/m², p <0.05), E/e' (14.4  $\pm$  0.9 against 15 , 9  $\pm$  1.9, p <0.05). In patients

with the "pro-inflammatory" subphenotype, the level of NT-proBNP was significantly higher ( $523 \pm 168.7$  vs.  $816 \pm 250.4$  pg / ml, p <0.05), the frequency of AF was higher (60% vs. 7.7%, p < 0.05) and GFR was significantly lower ( $62.7 \pm 6.3$  versus  $88.5 \pm 13.3$  ml / min / 1.73 m², p <0.05). The mutant allele of the AGT rs699 polymorphism, ADRB1 rs1801252 and ADBR1 rs1801253 in pts of "pro-inflammatory" subphenotype was detected with a significantly higher frequency (0.67, 0.33 and 0.5, respectively), in comparison to the pts of "hyperpholemic" subphenotype (0.17, 0.17 and 0.22, respectively).

Conclusions. Obesity is a distinct phenotype of HFpEF, with a presence of its "hypervolume" subphenotype (with a pronounced increase in LV EDI, a lower incidence of AF, normal GFR) and a "proinflammatory" subphenotype (with a moderate increase in LV EDI, frequent concomitant AF and moderately or significantly reduced GFR). The association of mutant alleles of the genes of the renin-angiotensin system (AGT-rs699) and the \( \beta\)-adrenoreceptor genes (ADBR1-rs1801252 and -rs1801253) with the "proinflammatory" subphenotype proves a possible genetic basis for the development of one or another variant of HFpEF.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ожирение, клинические фенотипы, полиморфизмы генов.

**Keywords**. Herat failure with preserved ejection fraction of the left ventricle, obesity, clinical phenotypes, genetic polymorphisms.

Давно существует подозрение, что пациенты с признаками и симптомами сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсохрФВ), которые также страдают ожирением, на самом деле являются симптомными не по причине наличия СН, а потому что являются тучными и неправильно диагностированы. Повышенный индекс массы тела (ИМТ) часто был распространенным критерием исключения в прошлых и ряде продолжающихся крупных клинических исследованиях СНсохрФВ. [2] Однако игнорировать ожирение у таких пациентов невозможно, т.к. современный портрет пациента с СНсохрФВ неотъемлемо сопровождается наличием избыточного веса или ожирения. Увеличение индекса массы тела (ИМТ) представляет собой значимый фактор риска возникновения ХСН как с сохранной, так и со сниженной фракцией выброса левого желудочка, однако в большей мере ожирение ассоциируется с гипертрофией ЛЖ, формирующейся его диастолической дисфункцией и является значимым определяющим фактором артериальной жесткости. [11] Также ожирение ассоциируется с 4-хкратным увеличением частоты развития обструктивного ночного апноэ, что способствует развитию ХСН посредством различных механизмов: симпатическая активация повышает постнагрузку ЛЖ, легочная вазоконстрикция в ответ на гипоксию уменьшает преднагрузку ЛЖ, оксидантный стресс стимулирует воспаление, и гипоксия предрасполагает к предсердным и желудочковым аритмиям. [10]

Учитывая известный терапевтический тупик у пациентов с СНсохр $\Phi$ В, основным направлением клинических исследований, направленых на поиск медикаментозного лечения этих больных [2], является воздействие на возможные патогенетически

сходные сопутствующие заболевания, иными словами, коморбидные состояния, коим безусловно является ожирение.

Известно, что сокращение избытка жировой ткани любыми возможными методами (диета, физическая активность, бариатрическая хирургия) значительно снижают или даже полностью нивелируют риск развития СН.

Говоря об ожирении в контексте некардиальной коморбидности СНсохрФВ, не столько важным является непосредственно вес пациента, его ИМТ, или окружность талии. На самом деле имеет значение жировая ткань вокруг внутренних органов, то есть висцеральное ожирение, абдоминальное ожирение, а в кардиологической практики, околосердечный жир, то есть вокруг эпикарда. [7]

Первым выводом, который приходит на ум, когда больной с ожирением жалуется на одышку является то, что такой пациент, еще не начав физическую активность, уже имеет дополнительную нагрузку избыточными килограммами, что и в дальнейшем перегружает миокард, для простого перемещения этого веса. Однако, это не единственная причина одышки у пациента с ожирением. Такие больные имеют не только объемную перегрузку, что в зарубежной литературе называется "high-output HFpEF", т.е. «гиперволюмическая» СНсохрФВ, но и биологически активную жировую ткань, которая является источником системного воспаления и продукции гормонов (адипокины). Последний вариант можно обозначить как «провоспалительную» СНсохрФВ. [3,7]

Таким образом, пациенты с фенотипом «ожирение» при СНсохрФВ, имеют 2 субфенотипа СН, которые, по результатам исследований наших зарубежных коллег, имеют ряд отличительных характеристик. (таб.1).

Таблина 1.

Основные критерии субфенотипов пациентов с СНсохрФВ.

|                   | «гиперволюмическая» СНсохрФВ          | «провоспалительная» СНсохрФВ    |
|-------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| возраст           | Чаще средний возраст                  | Чаще пожилой возраст            |
| пол               | мужчины=женщины                       | женщины>>мужчины                |
| ИМТ               | Значительно ↑ 35-45 кг/м <sup>2</sup> | значительно ↑ 35-45 кг/м $^2$   |
| ФΠ                | <5%                                   | 60-70%                          |
| КДИ ЛЖ, мл/м²     | Значительно повышен                   | Значительно повышен             |
| E/e'              | Патологически повышен                 | Патологически повышен           |
| NT-proBNP         | Значительно повышен (~1000 пг/мл)     | Умеренно повышен (~200 пг/мл)   |
| Провоспалительные | Не повышены                           | Повышены                        |
| биомаркери        |                                       |                                 |
| СКФ               | Нормальная, или несколько ускорена с  | От умеренно до значительно сни- |
|                   | поправкой на возраст                  | женой                           |

Примечание. ФП-фибрилляция предсердий; ИМТ – индекс массы тела; КДИ – конечно-диастолический индекс; NT-proBNP - N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического гормона; СКФ – скорость клубочковой фильтрации;

В обоих случаях пациенты имеют ожирение, со значительным увеличением ИМТ, т.е.> 35 кг/м², и эхокардиографически доказанное повышение давления наполнения левого желудочка согласно показателя E/e '.

В отличие от гиперволемического состояния, провоспалительная СНсохрФВ, ассоциированная с ожирением, имеет признаки системного воспаления. Независимо от того, какая именно патология вызывает системное воспаление (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, цирроз, сахарный диабет и т.д.), оно передается в епикард и окружающую его жировую ткань, которая в норме присутствует для нутритивной поддержки миокарда. Происходит гипертрофия адипоцитов и их провоспалительных трансфомация, что способствует продукции провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли - α, интерлейкина 1-β, интерлейкина 6) и адипогенних гормонов (лептина, неприлизина и альдостерона), их переход в подлежащий миокард с развитием его воспаления, фиброза и микрососудистой дисфункции. В условиях воздействия адипоцитокинов на миокард желудочков (вентрикулярная миопатия), происходит нарушение податливости сердечной мышцы с развитием СНсохрФВ. Это находит отражение в меньшем КДИ и уровне NTproBNP, по сравнению с первым гиперволемческом типом СНсохрФВ при ожирении. В условиях поражения миокарда предсердий (атриальная миопатия), формируется морфологический субстрат для развития фибрилляции предсердий, что находит свое подтверждение в значительно большей частоте выявления ФП (60-70% против 5%) у пациентов с «провоспалительным» типом СНсохрФВ. В это же время, висцеральный жир, окружающий почки вызывает поражения их паренхимы с последующим снижением СКФ, что также более характерно для пациентов с «провоспалительным» типом СНсохрФВ с ожирением. [7]

Описанные различия являются основными для разделения пациентов на субфенотипы СНсохрФВ, так как измерение количества висцерального околокардиального жира в рутинной практике почти невозможно, а другие критерии могут пересекаться

или иметь слабую специфичность в условиях присутствия сопутствующих заболеваний и патологических состояний.

В этом ключе, Obokata и соисследователи опубликовали результаты исследования, где подробно описали пациентов с СНсохрФВ и без нее с ожирением и нормальной массой тела. Согласно их наблюдений, пациенты с ожирение, вне зависимости от наличия СН, имеют больший объем плазмы и, при этом, более выраженное концентрическое ремоделирование ЛЖ, дилатацию и дисфенкцию правого желудочка (ПЖ). Также у таких больных была больше толщина эпикардиального жира, что служило рестриктивным паттерном. При нагрузочной пробе, пациенты с ожирением и СНсохрФВ демонстрировали снижение толерантности к физической нагрузке и повышение давления наполнения в обоих желудочках. Последнее коррелировало с повышенным ИМТ и объемом плазмы. [6]

Несмотря на появляющееся все большее количество исследований, посвященных как характеристике фенотипа «ожирения», так и дополнительному подразделению его на субфенотипы, до сих пор этих пациентов рассматривают в общей совокупности пациентов с СН, а ожирение выступает дополнительным фактором риска сердечно-сосудистой патологии.

**Цель:** применить разделение на субфенотипы пациентов с верифицированной (согласно критериев Европейского общества кардиологов 2016 г.) СНсохрФВ к пациентам с фенотипом «ожирение» и проанализировать полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы и β-адренорецепторов у пациентов этих субфенотипов.

## Материалы и методы.

Мы включили в исследование 23 гемодинамически стабильных пациента, в среднем возрасте 60,9±10,8 лет, из них 13 (56,5%) мужчин и 10 (43,5%) женщин, с верифицированной СНсохрФВ согласно рекомендациям ЕТК 2016, при наличии соответствующих симптомов и клинических признаков (фракции выброса левого желудочка> 50%, уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-

proBNP)> 125 пг/мл) и наличии не менее одного из трех критериев - увеличение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) с учетом пола, индекса объема левого предсердия (ИОЛП)> 34 мл/м $^2$ , е' среднее <9 i E/e' > 13 [5,8]; а также с индексом массы тела >35 кг/м<sup>2</sup>, что отвечало фенотипу «ожирение», ранее описаному нами в работе по фенотип-ориентированному подходу к пацентам с СНсохрФВ [1]. Критериями исключения были: тяжелые клапанные пороки сердца, легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и венозный тромбоэмболизм, миокардит, перикардит, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), тахисистолическая форма фибрилляции предсердий (ФП) с ЧСС>110 уд/мин, хроническое заболевание почек (ХЗП) со скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, декомпенсированные сопутствующие некардиальные коморбидные заболевания: хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) с обструкцией IV степени, неконтролируемая бронхиальная астма, тяжелая анемия и т.д. Пациентам выполнен общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы и гликированного гемоглобина, трансаминаз, общего белка, креатинина (с расчетом СКФ по формуле СКО-ЕРІ), липидограмма.

Проанализирована частота коморбидных состояний, некардиальных (сахарный диабет, анемия, ХОЗЛ, ожирение) и кардиальных (фибрилляция предсердий), которые были диагностированы ранее, или впервые выявлены на данном этапе госпитализации.

Генотипирование для AGTR1 путем SNP rs5186, AGT - rs699, ADRB1 - rs1801252, ADBR1 - rs1801253, ADBRB2 - rs1042713 выполняли с помощью TaqMan assay (Thermo Fisher Scientific, США) методом ПЦР в режиме реального времени (Applied Biosystems, США) с использованием для детекции продуктов амплификации TaqMan зондов. Образцы геномной ДНК было выделено из стабилизированной крови реагентом Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen, США).

Пациенты разделены на 2 группы, согласно соответствия субфенотипам «ожирения» при СНсохрФВ.

Статистическая обработка проведена с применением методов описательной статистики в программе IBM SPSS Statistics Base v.22, EZR. Анализ

сопоставимости распределений качественных признаков в группах проведены с использованием критерия ү-квадрат (категориальные переменные представлены как абсолютные числа и относительные величины в %). Статистический анализ количественных данных проведен с использованием параметрических и непараметрических методов в зависимости от характера распределения данных - предварительно оценена нормальность распределения данных по критерию Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении значения представлены в виде средних величин и их стандартных отклонений ( $M \pm SD$ ) для анализа - параметрический критерий t-тест Стьюдента. Если распределение количественных данных отличается от нормального, использовались непараметрические статистики для сравнения групп - ранговый тест Манна-Уитни для связанных групп. При использовании любых статистических методов анализа, значимыми считались различия при значениях риска ошибки р <0,05.

## Результаты и их обсуждение.

Полученные результаты указывают на то, что пациенты «провоспалительного» субфенотипа СН были достоверно старше (67,7  $\pm$  5,2 против 58,3  $\pm$ 12,2 лет, p < 0.05) и преимущественно, но не достоверно, женщинами. Группы были сопоставимы по степени тяжести ожирения по данным ИМТ (37,9 ± 1,6 и  $40,1 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup>). Пациенты «гиперволюмического» субфенотипа имели закономерно выше КДИ ЛЖ  $(74.3 \pm 8.1 \text{ против } 64.5 \pm 4.02 \text{ мл/м}^2, \text{ p} < 0.05), \text{ и,}$ в то же время в меньшей мере повышенное давление наполнения ЛЖ согласно отношения Е/е ' (14,4  $\pm$  0,9 против 15,9  $\pm$  1,9 у.е., р <0,05). Уровень NTproBNP был достоверно выше у пациентов «провоспалительного» субфенотипа (523  $\pm$  168,7 против  $816 \pm 250,4$  пг/мл, p <0, 05). Среди проанализированных коморбидных состояний, которые имеют позволяют дифференцировать обследованных пациентов на подгруппы, обращает на себя внимание меньшая частота встречаемости ФП у пациентов с «гиперволюмическим» фенотипом (7,7% против 60%, p <0,05). Значительного снижения СКФ не отмечено ни в одном из субфенотипов, однако, даже в пределах нормального диапазона, СКФ была достоверно ниже  $(62,7 \pm 6,3 \text{ против } 88,5 \pm 13,3)$ мл/мин/1,73 $M^2$ , p <0,05) у пациентов с «провоспалительным» субфенотипом СНзбФВ (см. табл. 2).

Таблица 2.

Характеристика субфенотипов пациентов с СНсохрФВ.

| жарактеристика субфенотинов нациентов с спсохрав. |                              |                              |
|---|------------------------------|------------------------------|
| Параметр  | «гиперволюмическая» СНсохрФВ | «провоспалительная» СНсохрФВ |
|   | (n=13)                       | (n=10)                       |
| возраст   | 58,3±12,2                    | 67,7±5,2*                    |
| пол   | 7 (53,8%)                    | 3 (30%)                      |
| ИМТ   | 40,1±4,1 кг/м <sup>2</sup>   | 37,9±1,6 кг/м <sup>2</sup>   |
| ФΠ  | 1 (7,7%)                     | 6 (60%)                      |
| КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>                         | 74,3±8,1                     | 64,5±4,02*                   |
| E/e'  | 14,4±0,9                     | 15,9±1,9*                    |
| NT-proBNP   | 523±168,7 пг/мл              | 816±250,4 пг/мл*             |
| СКФ   | 88,5±13,3                    | 62,7±6,3*                    |

Примечание. \*различия достоверны на уровне значимости p < 0.05

Проведен анализ распределения полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы (AGTR1-rs5186 и AGT-rs699) и генов β-адренорецепторов (ADBR1-rs1801252 и -rs1801253 и ADBR2-rs1042713) у пациентов фенотипа ожирения. Получены достоверные различия в частоте выявления мутантного аллеля генов AGT, ADRB1 (rs1801252) ADBR1 (rs1801253) у пациентов «провоспалительного» типа СНсохрФВ при ожирении.

Мутантный аллель полиморфизма AGT rs699, ADRB1 rs1801252 и ADBR1 rs1801253 у пцт «провоспалительного» субфенотипа выявлялся с достоверно большей частотой (0,67, 0,33 и 0,5, соответственно),в сравнение с пцт «гиперфолемического» субфенотипа (0,17, 0,17 и 0,22, соответственно). Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Распределение полиморфизмов РААС и в-адренорецепторов и частота встречаемости аллелей в субфенотипах пациентов с СНсохрФВ.

ADBR1 ADBRB2 AGTR1 AGT ADRB1 rs699 rs5186 rs1801252 rs1801253 rs1042713 n = 13n=10n=13n=10n=13 n=10n=13n=10n=13n=10 Гомозиготный «дикий» тип, 66,7 66,7 33,3 66,7 50 33,3 0 0 33,3 66,7 22,2 33,3 22,2 44,4 66,7 Гетерозиготный тип, % 66,7 33,3 0 33,3 33,3 Гомозиготный «мутантный» тип, % 11.1 0 66,7 16,7 11.1 33,3 55.5 33.3 0,22 0,67\* «Дикий» аллель 0,78 0,67 0,83 0,33\* 0,83 0,78 0,5\* 0,33 0,5\* 0,22 0,17 0,67\* 0,17 0,33\* 0,22 «Мутантный» аллель 0,33 0,78 0,67

Примечание. 1 — "гиперволюмический» субфенотип; 2 — «провоспалительный» субфенотип; \*Различия достоверны на уровне значимости р<0,05

По сравнению с результатами других исследователей, субфенотипы наших больных имеют достоверные различия в основных параметрах, какие именно отличают эти подгруппы клинически (в частности, частота фибрилляции предсердий, давление наполнения ЛЖ, согласно отношению E / e 'и СКФ). Нами получены противоположные данные по уровню NT-proBNP, что, по нашему мнению, объясняется не только структурными изменениями миокарда предсердий и частотой ФП, а еще и наличием сопутствующих заболеваний [6,7].

Полученная ассоциация «провоспалительного» типа СНсохрФВ у больных ожирением с частотой мутантных аллелей генов РААС и В-адренорецепторов не является случайной находкой, а имеет определенное обоснование. В исследовании William J. Kostis и соисслед. доказано ассоциации полиморфизма гена AGT-rs699 с ожирением и артериальной гипертензией. Оба признака присутствуют у обследованных нами больных, однако высокая частота выявления мутантного аллеля подтверждает ассоциации этого полиморфизма с СНсохрФВ, которая в данном случае рассматриваемая нами как отдельный субфенотип СН у больных с ожирением. Полиморфизмы генов В-адренорецепторов ранее исследовали у пациентов с ожирением и СНсохрФВ, установив, что для rs1801252 наличие мутантного аллеля, особенно гомозиготного мутантного генотипа ассоциируется с худшим «выздоровлением» после снижения систолической функции левого желудочка; такой ассоциации не установлено для rs1801253. Интересен факт, что обе мутации имеют доказанную связь с инсулинорезистентностью и метаболическим нарушениями, то есть индуцируют эти патологические состояния. Высокий уровень инсулина периферической крови прямо пропорционально связан с весом и количеством адипоцитов, что, как было указано ранее, является основным патогенетическим механизмом развития «провоспалительной» СНсохрФВ [4].

Недостатком нашего исследования является небольшая выборка, что диктует необходимость проверки выдвинутой гипотезы в более крупных исследованиях. Также, наше исследование одноцентровое, что не позволяет охватить пациентов разных этнических групп; с разным подходом к их диагностике и лечению.

Понимание 2-х описанных субфенотипов одного патологического коморбидного состояния -«ожирения», улучшает представление о СНсохрФВ, как о системном расстройстве, которое, вероятно, вызывается циркулирующими системными факторами, такими как воспалительные цитокины и другие, еще не идентифицированные факторы, и приводит к уменьшению плотности капилляров, артериальной дисфункции, фиброзу, митохондриальной дисфункции и другим широко распространенным аномалиям. Определение основных триггеров для СНсохрФВ может значительно улучшить наше понимание, связав вместе кажущиеся несопоставимыми основные фенотипы СНсохрФВ, что, в свою очередь подскажет пути патогенетической терапии и улучшения качества жизни и прогноза таких пациентов.

#### Выводы

1. Ожирение должно рассматриваться как отдельный важный фенотип СНсохрФВ, в котором необходимо четко дифференцировать «гиперволюмический» субфенотип (с выраженным повышением КДИ, меньшей частотой ФП, нормальной СКФ) и «провоспалительный» субфенотип (с умеренным повышением КДИ, частой сопутствующей ФП и умеренно или значительно сниженной СКФ).

2. Ассоциация мутантных аллелей генов ренин-ангиотензиновой системы (AGT-rs699) и генов β-адренорецепторов (ADBR1-rs1801252 и -rs1801253) с «провоспалительным» субфенотипом доказывает возможную генетическое обоснование для развития того или иного варианта СНсохрФВ.

#### Список литературы.

- 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. Cleland J.G., Pellicori P., Dierckx R. Clinical trials in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction // Heart Fail Clin. 2014. Vol.10. p. 511–523 doi: 10.1016/j.hfc.2014.04.011.
- 3. Kitzman D.W., Lam C.S.P. Obese Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Phenotype // Circulation. 2017. Vol.136(1). p.20–23 https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028 365
- 4. Lima J.J., Feng H., Duckworth L. et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations // Metabolism. 2007. Vol.56(6). p. 757–765. doi: 10.1016/j.metabol.2007.01.007
- 5. Nagueh S. F. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of

- Cardiovascular Imaging  $/\!/$  J Am Soc Echocardiogr. 2016. Vol. 29. p. 277–314.
- 6. Obokata M., Reddy Y.N.V., Pislaru S.V. et al. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. // Circulation. 2017. Vol.136. p.6–19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
- 7. Packer M., Kitzman D.W. Obesity-Related Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: The Mechanistic Rationale for Combining Inhibitors of Aldosterone, Neprilysin, and Sodium-Glucose Cotransporter-2 // JACC: Heart Failure. 2018. Vol.6(8). p. 633-639 https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.01.009
- 8. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // European Heart Journal. 2016. Vol.37(27). P. 2129–2200 doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- 9. Prenner S.B., Mather P.J. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: A growing problem // Trends in Cardiovascular Medicine. 2018. Vol.28(5). p. 322-327 https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.12.003
- 10. Samson R., Jaiswal A., Ennezat P.V. et al. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // J Am Heart Assoc. 2016. Vol.5(1). e002477. doi: 10.1161/JAHA.115.002477
- 11. Zebekakis P.E., Nawrot T., Thijs L. et al. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. // J Hypertens. 2005. Vol.23. p.1839–1846.

## ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТАЛАМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТНЫХ ГЕМАТОМ

Мамражапова Г. Т., Ырысов К.Б.

Кыргызская Государственная Медицинская Академия им. И. К. Ахунбаева. г. Бишкек, Кыргызстан

## PECULIARITIES OF SURGICAL MANAGEMENT FOR THALAMIC STROKE HEMATOMAS

Mamrajapova G. T., Yrysov K.B.

Kyrgyz State Medical Academy. Bishkek, Kyrgyzstan

# БАШ МЭЭНИН ТАЛАМИКАЛЫК КАН КУЮЛУУЛАРЫН ДАРЫЛООНУН ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮ

Мамражапова Г. Т., Ырысов К.Б.

И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик Медициналык Академиясы. Бишкек, Кыргызстан.

Представлен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 140 больных с геморрагическим инсультом с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями в полушария большого мозга (мужчин 82, женщин 58). Дифференцированный подход к хирургическому лечению супратенториальных внутримозговых кровоизлияний нетравматической этиологии при отсутствии противопоказаний предполагает показанным удаление латеральных и смешанных гематом пункционным методом, а лобарных - открытым методом, выполненным путем костнопластической трепанации, обеспечивающей достаточный обзор операционной раны с обязательным герметичным закрытием твердой мозговой оболочки.

Retrospective analysis of 140 cases (male - 82, female - 58) with hypertensive intracerebral hemorrhage underwent surgical management was presented. Differentiated approach for surgical management of non-traumatic supratentorial intracerebral bleeding in absence of contraindications means punction method of removal for lateral