

CHANGES IN THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATUS OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WHO HAVE UNDERGONE MYOCARDIAL INFARCTION, TAKING INTO ACCOUNT THE ANGIOTENSIN II TYPE 1 RECEPTOR GENE POLYMORPHISM DURING LONG-TERM DYNAMIC OBSERVATION

Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

alexafursa@gmail.com

The study is devoted to changes in the structural and functional state of the left ventricle in patients with arterial hypertension who suffered a myocardial infarction, taking into account the A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene during long-term dynamic observation. The study included 36 men with arterial hypertension of the 1st to 3rd degree who had suffered a myocardial infarction. The average age was 57.0 (52.0; 64.0) years, the experience of arterial hypertension was 6.3 (4.0; 15.0) years, the period after the myocardial infarction was 48.0 (12.0; 144.0) months. The A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene was determined, according to which the patients were divided into 3 groups: group 1 consisted of 18 (50%) patients with the AA genotype, group 2 included 12 (33.3%) patients with the AC genotype, and in 3 – 6 (16.7%) patients with CC genotype of angiotensin II type 1 receptor gene. Daily blood pressure monitoring and echocardiography were performed at the beginning of the study and after 38 months.

Determination of the AA11SS polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene in patients with arterial hypertension after a myocardial infarction made it possible to establish the features of the course of the disease. Patients with the AA genotype of the angiotensin II type 1 receptor gene had progression of left ventricular hypertrophy despite reaching the target blood pressure level. In patients with AS, the angiotensin II receptor gene genotype showed a tendency to regression of left ventricular hypertrophy when reaching the target average blood pressure level in all periods of the day. At a comparable level of office blood pressure, patients with the CC genotype of the angiotensin II type 1 receptor gene demonstrated the highest average nighttime blood pressure level associated with the highest parameters of pathological remodeling of the left ventricle.

Key words: arterial hypertension and previous myocardial infarction, left ventricular hypertrophy, A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene.

Connection of the publication with planned research works.

The article is a fragment of the planned research work of the Department of Family Medicine of the Faculty of Medicine and Propedeutics of Dnipro State Medical University: «New markers of cardiovascular risk in patients with cardiovascular diseases in conditions of comorbidity», state registration number 0122U001074.

Introduction.

Adverse consequences and cardiovascular complications of arterial hypertension (AH) are largely due to progressive morpho-functional changes of the heart. The development of left ventricular hypertrophy (LVH) is associated with a higher risk of morbidity and cardiovascular mortality [1]. Today, LVH is an independent marker of cardiovascular complications, a special target for the treatment of hypertension. But in patients who have already suffered a myocardial infarction (MI), regression or progression of LVH is not used to assess the prognosis. In general, the influence of previous arterial hypertension on post-infarction LV remodeling has not been sufficiently studied.

Since blood pressure (BP) is the leading modifiable risk factor for morbidity and mortality worldwide, its correct measurement and assessment are essential factors in the diagnosis and, especially, in the treatment of hypertension [2]. Recently, against the background of the use of standardized treatment regimens for hypertension, more and more scientists are searching for personalised treatment approaches. And this role is confidently occupied by genetic testing of gene poly-

morphisms related to blood pressure regulation [3], especially in patients with very high cardiovascular risk [4].

Currently, despite numerous molecular genetic studies, literature data on the influence of the A1166C polymorphism of the angiotensin II receptor type 1 gene (AGTR1) on blood pressure and the development of LVH are ambiguous, and studies devoted to long-term follow-up in this cohort of patients are few and far between [5]. One of the first ECTIM studies (Bonnardeaux, 1994) demonstrated the association of this polymorphism with myocardial infarction. The work of Osterop AP (1998) shows a significantly large mass of the LV myocardium, the thickness of the interventricular septum in patients with the C-allele of AGTR1. In 1998, the association of myocardial infarction with SS genotype was confirmed for the first time in Japanese (Tetsuya Fusazaki) and Chinese (Xiang K) populations, citing Zaitseva [6]. In the 2000s, many studies demonstrated the effect of the C-allele of AGTR1 on the development of LVH [7]. The results of a study by Deepak N Parchwani et al. (2018) demonstrated that the distribution of the genotype and alleles of the A1166C variant was significantly different in hypertensive and normotensive subjects, and the presence of the SS genotype increased the risk of essential hypertension by 1.74 times [8]. According to the results of the latest (2019) meta-analysis, the A allele and the AA genotype of the AT1R A1166C gene polymorphism are associated with a protective effect against essential hypertension, while the C allele and the AC AT1R A1166C genotype are correlated with an increased risk of essential hypertension [9].

Genetic testing today makes it possible to identify candidate genes for increased blood pressure and the risk of developing LVH, which are the main triggers of cardiac remodeling and determine the type of response of cardiomyocytes to hemodynamic overload. Therefore, the search for the interaction of hemodynamic and structural indicators, taking into account the genotype, to assess the stages of the development of heart remodeling, as part of the progression of a single pathological process that leads to the formation of heart failure (HF) is relevant and necessary.

The aim of the study.

To determine the features of changes in the structural and functional state of the left ventricle in patients with arterial hypertension who suffered a myocardial infarction, taking into account the polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene A1166C during long-term dynamic observation.

Object and research methods.

The study included 36 men with stage III hypertension (HBP), grade 1-3 hypertension who underwent MI. The average age in the study group was 57.0 (52.0; 64.0) years, HBP experience was 6.3 (4.0; 15.0) years. The average period after the MI was 48.0 (12.0; 144.0) months. According to the localization of type 1 MI, the most frequent were front – 11 (30.6%), lower – 7 (19.4%) and rear – 3 (8.3%). Posterior-lateral MI was registered in only 1 (2.8%) patient. 14 (38.9%) patients underwent type 2 MI. The median office BP was 140.0 (130.0; 160.0) mm Hg for systolic BP (sBP) and 90.0 (80.0; 100.0) mm Hg for diastolic BP (dBP).

14 (38.9%) patients had the status of an active smoker, 9 (25%) patients had previously smoked and quit after a heart attack, 13 (36.1%) patients had never smoked. Aggravated heredity for hypertension was found in 14 (38.9%) patients and for coronary artery disease – in 5 (13.9%) patients. 13 (36.1%) patients had atherosclerosis of the main vessels of the head and 12 (33.3%) of the lower limb arteries. HF I stage 2 FC was established in 7 (19.4%) patients, IIA 2 FC – in 11 (30.6%), IIA 3 FC – in 18 (50.0%) patients.

The diagnosis of HBP, coronary heart disease (CHD) and HF was established according to national and international recommendations [10, 11, 12]. At the time of inclusion in the study, all patients were recommended to adhere to treatment per Ukrainian and international protocols for treating HBP, coronary heart disease and HF [11, 12, 13, 14, 15].

Standardized antihypertensive therapy (AHT) was prescribed to all patients. The basis of combined AHT was angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in 29 (80.5%) patients and sartans in 7 (19.5%) patients. 8 (22.2%) patients took ACE in combination with a diuretic, 5 (13.9%) patients in combination with a calcium channel antagonist. Sartans combined with a diuretic were taken by 2 (5.6%) patients and with calcium channel blocker by 2 (5.6%). The study did not conduct a comparative analysis of the effectiveness of various antihypertensive drugs and their combinations.

To achieve the anti-anginal effect and maintain the target heart rate (HR) level, 32 (88.9%) patients received beta-blockers. Two (5.6%) patients received ivabradine. The recommended HR range is 55 – 70 bpm per minute reached 22 (61.1%) patients.

33 (91.2%) patients received antithrombotic therapy 22 (61.1%) patients received hypolipidemic treatment.

Exclusion criteria from the study were the presence of HF IIB FK 4 and III stage diabetes in patients.

The study was conducted in accordance with the principles of bioethics outlined in the Helsinki Declaration “Ethical Principles of Medical Research Involving Humans”, the “General Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO)” and the Order of the Ministry of Health of Ukraine “On Approval of the Procedure for Conducting Clinical Trials of Medicines and Examination of Clinical Materials” tests and standard regulations on ethics commissions” No. 690 dated 09/23/2009, also approved by the biomedical ethics commission of the Dnipro State Medical University. All patients gave informed consent for the necessary research methods.

The study of A1166C polymorphism of the AGTR1 gene using the “DNA-sorb-B” test system was carried out by the polymerase chain reaction method with restriction endonuclease products [16].

The structural and functional state of the heart was determined by echocardiography (EchoCG), which was performed at the beginning of the study and after 38 months. We measured the thickness of the posterior wall (TPW), the interventricular septum (TIVS) in diastole, the end-diastolic size (EDS) of the LV with subsequent calculation of the end-diastolic volume (EDV) and the values of these parameters adjusted to the body surface area: DDI indices (iEDS) and KDO (iEDV). The LV's ejection fraction (EF) was calculated according to the Teichholz formula. The weight of the left ventricular myocardium (LVMI) was calculated according to the formula of the American Society of Echocardiography (ASE), adjusted to the body surface of the LVMI (g/m^2) and to the height of the LVMI^{2.7} ($\text{g}/\text{m}^{2.7}$) [17].

To determine changes in blood pressure level within 24 hours, patients underwent daily blood pressure monitoring (APDM) (AVRM-04, Hungary) according to the standard method at the beginning of the study and after 38 months. Average values of systolic and diastolic blood pressure during the day (sBP_d and dBP_d) and at night (sBP_n and dBP_n) were evaluated. According to the ESC recommendations on APDM [18], the target blood pressure levels for the daytime were considered to be <135/85 mm Hg. Art., for the night – <120/70 mm Hg (corresponding to sBP/dBP).

Statistical processing was carried out using the computer program packages “STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., serial number AGAR909E415822FA), “Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PVP-3KT). Values are given as median and interquartile data distribution (Me (25.0%; 75.0%)). Comparative analysis of independent groups was performed using the Mann-Whitney test, and the Wilcoxon test was used to compare data in dynamics. The difference was considered probable at a significance level of $p < 0.05$ [19].

Research results and their discussion.

According to the set goal, the patients were divided into 3 groups based on the results of molecular genetic research: group 1 consisted of 18 (50%) patients with the AA genotype of the AGTR1 gene, group 2 included 12 (33.3%) patients with the AC genotype, and 3 – 6 (16.7%) patients with CC genotype of the AGTR1 gene.

According to the results of the examination of patients with hypertension who underwent MI, at the be-

ginning of the study, it was established that all patients in the group had a threshold level of target sBP_{of} and dBp_{of} , which remained unchanged after 38 months (table 1).

According to the APDM results, in the group as a whole, all patients had normal sBP and dBp levels at the initial examination, and these levels remained unchanged at the 38-month follow-up (table 1). Thus, the obtained data demonstrate the need for APDM, since office AP does not always reflect real AP levels during the day, which is important in patients with hypertension and very high cardiovascular risk.

When analyzing the office level of AP depending on the A1166C polymorphism of the AGTR1 gene, it was found that patients of group 1 had a threshold level of sAP_{of} and dAP_{of} at the initial examination.

After 38 months, the level of sAP_{of} did not change, and the level of dAP_{of} decreased by 5 mm Hg according to the median ($p>0.05$). Patients of 2 groups at the beginning of the study had a median elevated level of sAP_{of} and a normal level of dAP_{of} , after 38 months of observation, the median level of sAP_{of} decreased by 5 mmHg, and the median level of dAP_{of} on the contrary, increased by 5 mmHg ($p>0.05$). Patients of group 3 at the initial examination had a slightly increased level of sAP_{of} and a normal level of dAP_{of} , during the re-examination in patients of this group, a decrease in the level of sAP_{of} by 12 mm Hg was noted and dAP_{of} by 5 mmHg with reaching the target levels of office AP, although this dynamic was not reliable.

Comparative analysis of sBP levels according to APDM data considering the A1166C polymorphism of the AGTR1 gene shows that the median sBP_d level in groups 1 and 2 corresponded to the normal range and was increased in patients of group 3 ($p>0.05$). When examining patients after 38 months, the level of sBP_d in patients of group 1 significantly decreased by 8.36 mm Hg. Art., remained unchanged in patients of group 2 and decreased, although not significantly, in patients of group 3 by 5.57 mm Hg. The median level of sBP_n in group 1 patients was within normal values and remained almost unchanged after 38 months. The median level of sBP_n in patients of group 2 at the initial examination was at the upper limit of the normal value, and at the examination after 38 months, it had a tendency to increase ($p>0.05$) and slightly exceeded the target value. In patients of group 3, at the initial examination, the median level of sBP_n was higher than the norm by 17.68 mm Hg and was significantly different from the level of sBP_n of patients of group 1. At re-examination in patients of group 3, the

Table 1 – Dynamics of office, day and night blood pressure levels in patients with stage III AH, taking into account the A1166C polymorphism of the AGTR1 gene

Parameters	Examination	All patients (n=36)	Groups of patients by AGTR1 genotype		
			1 gr., AA (n=18)	2 gr., AC (n=12)	3 gr., CC (n=6)
sBP_{of} mm Hg.	primary	140,0 (130,0; 160,0)	140,0 (125,0; 160,0)	145,0 (130,0; 160,0)	142,0 (135,0; 160,0)
	after 38 months	140,0 (130,0; 160,0)	140,0 (130,0; 157,5)	140,0 (130,0; 160,0)	130,0 (110,0; 160,0)
sBP_d mm Hg.	primary	133,69 (125,14; 143,06)	134,67 (125,84; 140,53)	131,31 (124,28; 140,71)	140,51 (131,13; 156,00)
	after 38 months	130,14 (122,97; 140,84)	126,31 (122,89; 137,00) §	131,29 (126,22; 140,84)	134,94 (131,69; 136,13)
sBP_n mm Hg.	primary	118,42 (110,49; 129,74)	115,28 (107,47; 124,37)	119,51 (108,78; 124,58)	137,68 (118,50; 153,33) *
	after 38 months	118,00 (110,92; 125,86)	113,86 (105,00; 122,75)	120,36 (112,10; 129,00)	124,56 (118,15; 125,86) §
dBp_{of} mm Hg.	primary	90,0 (80,0; 100,0)	90,0 (80,0; 100,0)	85,0 (80,0; 100,0)	85,0 (82,5; 105,0)
	after 38 months	90,0 (80,0; 100,0)	85,0 (80,0; 100,0)	90,0 (80,0; 90,0)	80,0 (60,0; 100,0)
dBp_d mm Hg.	primary	80,14 (75,07; 85,31)	78,79 (75,56; 82,21)	82,00 (74,19; 86,29)	83,22 (79,62; 99,63)
	after 38 months	77,11 (72,19; 84,72)	75,20 (72,19; 82,98) §	77,05 (72,81; 81,71)	82,49 (81,81; 84,72)
dBp_n mm Hg.	primary	66,53 (60,97; 75,06)	63,57 (59,00; 74,05)	65,46 (62,29; 73,56)	77,09 (73,81; 82,00)*
	after 38 months	67,16 (61,80; 72,11)	64,92 (61,00; 69,75)	67,81 (64,85; 73,00)	67,43 (66,40; 69,00)

Notes: * probability of differences $p<0.05$ between AA and CC genotypes, § – probability of differences $p<0.05$ at initial examination and after 38 months.

median sBP_n level significantly decreased by 13.12 mm Hg, but did not reach the target value and was the highest among all patient groups.

When conducting a comparative analysis of dBp levels according to APDM data, taking into account the A1166C polymorphism of the AGTR1 gene, it was established that dBp_d levels in patients of all 3 groups corresponded to the target values at the initial examination and insignificantly decreased at the examination after 3 months ($p>0.05$). The median dBp_n level was within the normal range in groups 1 and 2 and exceeded the target value in all patients of group 3, significantly different from the dBp_n level of patients in group 1. At the 38-month follow-up, dBp_n levels in patients of groups 1 and 2 remained unchanged, and patients in group 3 decreased to the target value (table 1).

The obtained data are confirmed in the literature. So, according to Deepak N. Parchwani et al. The CC polymorphism of the AGTR1 gene created a 1.7886-fold increased risk of hypertension compared to the AC and AA genotypes, and statistically significant intergenotypic variations in mean sBP and dBp were also found, with patients with the CC genotype having the highest BP values than patients with AC and AA genotypes [8]. According to the research of Semyaniv (2020), carriers of the C-allele of the AGTR1 gene have levels of sBP and dBp higher than those of owners of the AA genotype by 5.38% and 5.15%. The presence of the C-allele of the AGTR1 gene (A1166C) increases the risk of a severe course of essential arterial hypertension almost twice [20].

According to the results of Echocardiography (table 2) during the initial examination of patients with AH who underwent MI, it was established that all patients

Table 2 – Dynamics of LV morpho-functional parameters in patients with AH III stage depending on the A1166C polymorphism of the AGTR1 gene

Parameters	Examination	All patients (n=36)	Groups of patients by AGTR1 genotype		
			1 gr., AA (n=18)	2 gr., AC (n=12)	3 gr., CC (n=6)
EDS, sm	primary	5,22 (4,80; 5,57)	5,28 (4,62; 5,54)	5,16 (4,89; 5,50)	4,98 (4,63; 5,97)
	after 38 months	5,30 (5,05; 5,70) §	5,35 (5,12; 5,60) §	5,10 (5,00; 5,40)	5,80 (5,10; 6,07)
iEDS	primary	2,56 (2,33; 2,76)	2,56 (2,33; 2,75)	2,57 (2,42; 2,72)	2,42 (2,28; 2,82)
	after 38 months	2,57 (2,44; 2,78)	2,65 (2,49; 2,83) §	2,46 (2,43; 2,66)	2,52 (2,49; 2,95)
EDV, ml	primary	130,66 (107,26; 151,47)	133,88 (98,33; 149,90)	127,24 (112,28; 147,42)	116,88 (99,09; 178,57)
	after 38 months	135,34 (118,24; 156,85)	138,33 (124,94; 153,66) §	123,87 (118,24; 141,31)	166,56 (123,81; 184,83)
iEDV	primary	63,99 (52,81; 74,83)	67,16 (49,68; 74,74)	60,60 (56,78; 74,68)	56,83 (48,30; 83,95)
	after 38 months	66,45 (58,01; 77,40)	68,92 (60,90; 78,19) §	62,90 (57,10; 69,00)	76,59 (59,00; 84,80)
EF, %	primary	64,26 (57,72; 68,67)	64,26 (57,95; 68,22)	62,54 (57,05; 68,69)	67,60 (55,35; 71,26)
	after 38 months	61,95 (55,24; 65,24)	63,53 (54,45; 65,69)	61,29 (58,45; 64,35)	46,50 (45,38; 66,92)
TIVS, sm	primary	1,32 (1,20; 1,59)	1,26 (1,20; 1,49)	1,37 (1,26; 1,55)	1,69 (1,29; 1,83) *
	after 38 months	1,37 (1,25; 1,54) §	1,33 (1,20; 1,50) §	1,38 (1,26; 1,56) §	1,70 (1,41; 1,75) *
TPW, sm	primary	1,12 (1,01; 1,30)	1,10 (1,00; 1,20)	1,15 (1,10; 1,30)	1,25 (1,06; 1,42)
	after 38 months	1,10 (1,05; 1,20)	1,10 (1,05; 1,20)	1,10 (1,05; 1,20)	1,14 (1,10; 1,20)
LVMI, g	primary	258,19 (216,87; 313,22)	241,60 (206,71; 280,35)	273,50 (228,28; 299,54)	318,47 (258,11; 431,27)
	after 38 months	263,55 (223,53; 321,45)	268,67 (225,15; 304,70)	257,44 (224,17; 311,63)	331,28 (327,38; 404,90) #
iLVMI, g/m ²	primary	129,55 (109,55; 153,006)	118,46 (106,09; 144,43)	142,47 (114,51; 151,47)	154,86 (131,69; 196,65)*
	after 38 months	129,70 (112,30; 321,45)	135,58 (113,17; 156,71) §	124,63 (106,42; 138,72)	167,77 (161,00; 168,66) #
iLVMI ^{2,7} , g/m ^{2,7}	primary	58,65 (49,27; 68,57)	55,30 (47,77; 63,98)	61,42 (49,75; 67,93)	72,65 (58,74; 90,91)
	after 38 months	58,17 (47,71; 71,61)	61,16 (51,26; 72,36)	56,82 (49,23; 70,94)	76,96 (72,00; 82,82) #

Notes: * probability of differences $p < 0.05$ between genotypes AA and CC, # probability of differences $p < 0.05$ between genotypes AA and CC and AC and CC, § – probability of differences $p < 0.05$ at initial examination and after 38 months.

had LVH due to the thickening of the walls with normal dimensions of the LV cavity according to the levels of EDS, EDV and their indices. After 38 months, in the group as a whole, a tendency to an increase in EDV by almost 5 ml ($p > 0.05$) with a reliable increase in EDS by 0.78 cm and a tendency to a decrease in TPW by 0.02 cm ($p > 0.05$) was noted in the group reliable thickening of the TIVS by 0.05 cm. At the same time, the indexed indicators of the LV remained almost unchanged. The LV ejection fraction was within the normal range at the initial examination, and after 38 months, the median EF of the LV had a tendency to decrease by more than 2% ($p > 0.05$) and remained normal (table 2).

When analyzing the structural and functional parameters of Echocardiography, taking into account the A1166C polymorphism of the AGTR1 gene, it was established that patients of all groups at the initial examination had normal median EDS, iEDS, EDV, iEDV, EF

LV dimensions and did not reliably differ depending on the genotype. Patients of group 1 had the largest EDV and iEDV during the initial examination, and group 3 had the smallest ($p > 0.05$). All patients differed unreliably in terms of TPW, namely patients of group 2 had a median TPW greater than patients of group 1 by 0.05 cm, patients of group 3 had a median TPW of 0.15 cm and 0.10 cm more than patients of 1 and 2 groups, respectively. Patients of group 1 had the smallest TIVS, patients of group 2 had a TIVS greater than that of patients of group 1 by 0.11 cm, patients of group 3 had a TIVS greater than that of patients of group 1 by 0.43 cm ($p < 0.05$) and greater than in patients of group 2 by 0.32 cm ($p > 0.05$). Patients of all groups differed in LVMI, so the difference between patients of groups 1 and 2 was 31.90 g, between patients of groups 1 and 3 – 76.87 g, between patients of groups 2 and 3 – 44.97 g ($p > 0.05$). Patients of all groups differed in iLVMI: the difference between patients of groups 1 and 2 was 25.01 g/m² ($p > 0.05$), between patients of groups 1 and 3 – 36.40 g/m² ($p < 0.05$), between patients of groups 2 and 3 – 12.39 g/m² ($p > 0.05$). But they did not reliably differ according to iLVMI adjusted for height: the difference between patients of groups 1 and 2 was 6.12 g/m^{2,7}, between patients of groups 1 and 3 – 17.35 g/m^{2,7}, between patients of groups 2 and 3 – 11.23 g/m^{2,7} ($p > 0.05$). Patients

in group 3 had the largest wall thickness and LVMI.

The obtained data are comparable to the literature data, which demonstrated the connection of the C-allele and the development of LVH due to the thickening of the LV walls and the thickening of the TIVS [6, 7]. In our study, significant LVH in patients of group 3 also attracts attention.

During the examination after 38 months, a significant increase in EDS, EDV and their indices was registered in patients of group 1, although these parameters remained in the normal range. LV EF did not change significantly. Also of note is the significant thickening of TIVS by 0.07 cm at the median with unchanged TPW and the significant increase in iLVMI by 17.12 g/m², despite achieving target BP levels. In patients of group 2, a decrease in LV hemodynamic parameters (EDS, iEDS and EDV), as well as a decrease in TPW by 0.05 cm and a de-

crease in iLVMI by 17.84 g/m² on the median, with unchanged LV EF, were registered. Although these changes were implausible, they illustrate the tendency for LVH to regress when BP targets are reached and the expected response to long-term AHT. In patients of group 3, a tendency towards negative changes in LV hemodynamic parameters according to the median was registered, namely an increase in EDS by 0.82 cm, iEDS by 0.10, EDV by 49.68 ml and iEDV by 19.76, a decrease in LV EF by 21.10% (p > 0.05). Due to LV dilatation in patients of 3 groups, LVMI increased by 12.81 g, iLVMI by 12.91 g/m², and iLVMI^{2.7} by 4.31 g/m², despite the tendency to regression of LVH by wall thickness (unreliable decrease in TPW by 0.11 cm). But when examined after 38 months, patients of groups 1 and 2 differed significantly from patients of group 3 in terms of LVMI, iLVMI and iLVMI^{2.7}.

Data from the literature demonstrate the effect of the A1166C polymorphism of the AGTR1 gene on the regulation of blood volume and the stimulation of the growth and reproduction of cardiac cells, and therefore the development of LVH, but are contradictory regarding the development of HF [8]. Also, in patients who have undergone MI, LV volumes are the most stringent prognostic criteria [1]. In our study, we obtained data on the progression of LVH due to an increase in the LV cavity in patients with homozygous genotypes of the AGTR1 gene polymorphism and over time, the development of HF with a decrease in LV EF in patients with CC of the AGTR1 gene polymorphism, despite reaching target BP levels.

To assess the influence of blood pressure levels at different times of the day on the structural and functional parameters of the LV, taking into account the A1166C polymorphism of the AGTR1 gene, a correlation analysis was performed (table 3).

Correlation analysis showed that in patients with the AA genotype of the AGTR1 gene, only the average nocturnal sBP level was associated with TIVS, LVMI, and iLVMI, and in patients with the AS genotype of the AGTR1 gene, there was no association between the BP level in any period of the day and parameters of LSH. In contrast to patients of groups 1 and 2, high-strength correlations were established in patients with the CC genotype of the AGTR1 gene. The level of nocturnal sBP and dBp was directly associated with EDS and EDV (r=0.89, p<0.05). The increase in the degree of LVH was associated first of all with the level of DBP mainly during the day, the night level of sBP and dBp also had an effect, but smaller in value, on the increase of TPW, LVMI, iLVMI. The obtained data confirm the modern concept of the most prognostic value of the nocturnal blood pressure level as a predictor of adverse cardiovascular events, including fatal ones [10].

The study demonstrates a different type of hypertension in patients who have undergone MI, taking into account the AA11SS polymorphism of the AGTR1 gene. The obtained data on the adverse course of hypertension in patients with homozygous genotypes and the tendency to develop HF in patients with the CC genotype of the AGTR1 gene are confirmed in the literature. Although, in general, the literature data regarding the study of AA11CC polymorphism of the AGTR1 gene are heterogeneous, which is probably related to the design of studies, heterogeneity of groups, environmental factors, or, more importantly, may be related to the special

Table 3 – Relationship of LVH parameters with average levels of sBP and dBp in different periods of the day according to APDM data

	Correlation coefficient, r						
	EDS	EDV	TIVS	TPW	LVMI	iLVMI	iLVMI ^{2.7}
1 gr., AA (n=18)							
sBP _d	-0,04	-0,04	0,26	0,15	0,20	0,24	0,17
sBP _n	0,15	0,15	0,47*	0,06	0,36*	0,35*	0,38
dBp _d	0,21	0,21	0,13	0,15	0,25	0,25	0,16
dBp _n	0,16	0,16	0,29	-0,02	0,23	0,18	0,11
2 gr., AC (n=12)							
sBP _d	0,16	0,16	0,28	-0,13	0,29	0,45	0,31
sBP _n	-0,12	-0,12	0,35	-0,22	0,09	0,27	0,25
dBp _d	-0,05	-0,05	0,01	-0,25	0,03	0,06	-0,15
dBp _n	-0,02	-0,02	0,36	0,36	-0,04	0,07	0,00
3 gr., CC (n=6)							
sBP _d	0,43	0,43	-0,31	0,83*	0,60	0,60	0,54
sBP _n	0,89*	0,89*	0,09	0,89*	0,89*	0,89*	0,77
dBp _d	0,77	0,77	-0,09	0,94*	0,94*	0,94*	0,83*
dBp _n	0,89*	0,89*	0,09	0,68	0,83*	0,83*	0,77

Notes: r – correlation coefficient; * – p<0.05.

genetic structure of the studied population [8]. Nevertheless, we believe that determining AA11CC polymorphism of the AGTR1 gene may help predict clinical outcomes and find personalized treatment regimens.

Conclusions.

1. The results of the study demonstrate the need for daily monitoring of blood pressure in patients with arterial hypertension who have suffered a myocardial infarction and are patients with a very high cardiovascular risk to establish the actual level and all fluctuations of blood pressure during the day with the determination of the effectiveness of treatment.

2. During dynamic observation repeated echocardiography in patients who have suffered a myocardial infarction is mandatory to establish the degree of left ventricular hypertrophy and its reversal against the background of antihypertensive therapy.

3. Determination of the AA11SS polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene in patients with arterial hypertension after a myocardial infarction made it possible to establish the features of the course of the disease. At a comparable level of office blood pressure, patients with the CC genotype of the angiotensin II receptor type 1 gene showed the highest mean nocturnal blood pressure level, which was associated with the highest values of left ventricular remodeling parameters.

Prospects for further research.

The obtained results indicate the expediency of further study of the polymorphism of the AGTR1 gene and its influence on the dynamics of changes in the state of the left ventricle to determine the individual risk strategy for the treatment of arterial hypertension in patients who have suffered a myocardial infarction.

ЗМІНИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА, З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II ТИПУ 1 ПРИ ДОВГОТРИВАЛОМУ ДИНАМІЧНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ

Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, Україна)

alexafursa@gmail.com

Дослідження присвячено змінам структурно-функціонального стану лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, з урахуванням A1166C поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1 при довготривалому динамічному спостереженні. В дослідження було включено 36 чоловіків з артеріальною гіпертензією 1 – 3 ступеню, які перенесли інфаркт міокарда. Середній вік склав 57,0 (52,0; 64,0) років, стаж артеріальної гіпертензії - 6,3 (4,0; 15,0) років, термін після перенесеного інфаркту міокарда склав - 48,0 (12,0; 144,0) місяців. Був визначений A1166C поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1, згідно чьому хворі були розподілені на 3 групи: 1 групу склали 18 (50%) хворих з AA генотипом, у 2 групу увійшли 12 (33,3%) хворих із AC генотипом, а у 3 – 6 (16,7%) хворих з CC генотипом гену рецепторів ангіотензину II типу 1. Добове моніторування артеріального тиску та ехокардіографія були проведені на початку дослідження та через 38 міс.

Визначення AA11CC поліморфізм гену рецепторів ангіотензину II типу 1 у хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного інфаркту міокарда дозволило встановити особливості перебігу захворювання. Пацієнти із AA генотипом гену рецепторів ангіотензину II типу 1 мали прогресування гіпертрофії лівого шлуночка незважаючи на досягнення цільового рівня артеріального тиску. У пацієнтів із AC генотипом гену рецепторів ангіотензину II типу було зареєстровано тенденцію до регресу гіпертрофії лівого шлуночка при досягненні цільового середнього рівня артеріального тиску у всі періоди доби. При співставному рівні офісного артеріального тиску пацієнти саме із CC генотипом гену рецепторів ангіотензину II типу 1 продемонстрували найбільший середньонічний рівень артеріального тиску, який був асоційований із найвищими значеннями параметрів патологічного ремоделювання лівого шлуночка.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія та перенесений інфаркт міокарда, гіпертрофія лівого шлуночка, A1166C поліморфізм гену рецепторів 1 типу ангіотензину II.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини ДДМУ: «Нові маркери кардіоваскулярного ризику у хворих на серцево-судинні захворювання в умовах коморбідності», номер державної реєстрації 0122U001074.

Вступ.

Несприятливі наслідки та кардіоваскулярні ускладнення артеріальної гіпертензії (АГ) значно обумовлені прогресуючими морфо-функціональними змінами серця. Саме розвиток гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) асоційований з більш високим ризиком захворюваності та серцево-судинної смертності [1]. На сьогодні ГЛШ є самостійним маркером серцево-судинних ускладнень, особливою мішенню для лікування АГ. Але у хворих, які вже перенесли інфаркт міокарда (ІМ), регрес або прогресування ГЛШ не використовується для оцінки прогнозу. Взагалі вплив попередньої артеріальної гіпертензії на постінфарктне ремоделювання ЛШ вивчено недостатньо.

Оскільки рівень артеріального тиску (АТ) є провідним модифікованим фактором ризику захворюваності та смертності у всьому світі, його коректне вимірювання та оцінка – найголовніші чинники у діагностуванні та, особливо, у лікуванні АГ [2]. В останній час на тлі використання стандартизованих схем лікування АГ все більше вчених звертається до пошуку стигм персоналізованих підходів до лікування.

І цю роль впевнено займає генетичне тестування поліморфізму генів, що пов'язані із регуляцією АТ [3], особливо хворих із дуже високим кардіоваскулярним ризиком [4].

В даний час незважаючи на багаточисельні молекулярно-генетичні дослідження дані літератури про вплив A1166C поліморфізм гену рецепторів 1 типу ангіотензину II (AGTR1) на рівень АТ та розвиток ГЛШ є неоднозначні, а дослідження, присвячені довготривалим спостереженням у цієї когорти пацієнтів – поодинокі [5]. Одне з перших досліджень ESTIM (Bonardeaux, 1994) продемонструвало асоціацію цього поліморфізму з інфарктом міокарда. У роботі Osterop AP (1998) показана достовірно велика маса міокарда ЛШ, товщина міжшлуночкової перегородки у пацієнтів з С-алелем AGTR1. В 1998 році була вперше підтверджено асоціація інфаркту міокарда з CC генотипом в японській (Tetsuya Fusazaki) і китайської (Xiang K) популяціях, цитуючи за Зайцевою [6]. У 2000х роках було проведено багато досліджень, де був продемонстрований вплив С-алеля AGTR1 на розвиток ГЛШ [7]. Результати дослідження Deepak N Parchwani et al. (2018) продемонстрували, що розподіл генотипу та алелів варіанту A1166C значно відрізнявся у гіпертоніків та нормотензивних суб'єктів, причому наявність CC генотипу підвищувала ризик есенціальної АГ в 1,74 рази [8]. Згідно результатам останнього (2019) мета-аналізу алель А і генотип AA поліморфізму гена AT1R A1166C пов'язані із захисним ефектом проти есенціальної АГ, тоді як алель С

і генотип АС АТ1R А1166С корелюють з підвищеним ризиком есенціальної АГ [9].

Генетичне тестування сьогодні дозволяє виявляти гени-кандидати підвищення АТ та ризику розвитку ГЛШ, які виступають головними тригерами ремоделювання серця та визначають тип відповіді кардіоміоцитів на гемодинамічне перевантаження. Тому пошук взаємодії гемодинамічних та структурних показників з урахуванням генотипу для оцінки етапів розвитку ремоделювання серця, як частини прогресування єдиного патологічного процесу, що веде до формування серцевої недостатності (СН) є актуальним і необхідним.

Мета дослідження.

Встановити особливості змін структурно-функціонального стану лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, з урахуванням поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1 А1166С при довготривалому динамічному спостереженні.

Об'єкт і методи дослідження.

В дослідження було включено 36 чоловіків з гіпертонічною хворобою (ГХ) III стадії, АГ 1-3 ступеню, що перенесли ІМ. Середній вік в групі дослідження склав 57,0 (52,0; 64,0) років, стаж ГХ – 6,3 (4,0; 15,0) років. Середній термін після перенесеного ІМ склав – 48,0 (12,0; 144,0) місяців. За локалізацією ІМ 1 типу найбільш часто зустрічалися передні – 11 (30,6%), нижні – 7 (19,4%) та задні – 3 (8,3%). Лише у 1 (2,8%) пацієнта був зареєстрований задньо-бічний ІМ. Перенесли ІМ 2 типу 14 (38,9%) хворих. За медіаною рівень офісного АТ дорівнював 140,0 (130,0; 160,0) мм рт.ст. для систолічного АТ (САТ) та 90,0 (80,0; 100,0) мм рт.ст. для діастолічного АТ (ДАТ).

Статус активного курця мали 14 (38,9%) пацієнта, 9 (25%) пацієнтів раніше курили та кинули після інфаркту, ніколи не курили 13 (36,1%) пацієнтів. Обтяжена спадковість за АГ виявлена у 14 (38,9%) пацієнтів та за ІХС – у 5 (13,9%) пацієнтів. Атеросклероз магістральних судин голови мали 13 (36,1%) пацієнтів та артерій нижніх кінцівок – 12 (33,3%) хворих. СН I стадії 2 ФК встановлено у 7 (19,4%) пацієнтів, ІІА 2 ФК – у 11 (30,6%), ІІА 3 ФК – у 18 (50,0%) хворих.

Діагноз ГХ, ішемічної хвороби серця (ІХС) та СН встановлювали згідно національним та міжнародним рекомендаціям [10, 11, 12]. Всім хворим на момент включення у дослідження було рекомендовано додержуватись лікування згідно з українськими та міжнародними протоколами лікування ГХ, ІХС та СН [11, 12, 13, 14, 15].

Стандартизована антигіпертензивна терапія (АГТ) була призначена всім хворим. Основою комбінованої АГТ були інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) у 29 (80,5%) хворих та сартани у 7 (19,5%) хворих. іАПФ у поєднанні із діуретиком приймали 8 (22,2%) хворих, у комбінації із антагоністом кальцієвих каналів 5 (13,9%) хворих. Сартани у поєднанні із діуретиком приймали 2 (5,6%) хворих та із блокатором кальцієвих каналів 2 (5,6%) пацієнтів. Порівняльний аналіз ефективності різних антигіпертензивних препаратів та їх комбінацій в дослідженні не проводився.

Для досягнення антиангінального ефекту і підтримання цільового рівня частоти серцевих скорочень (ЧСС) та 32 (88,9%) пацієнта отримували бета-

адреноблокатори. Два (5,6%) пацієнта отримували івабрадин. Рекомендований діапазон ЧСС 55 – 70 уд. за хвилину досягли 22 (61,1%) хворих.

Антитромботичну терапію отримували 33 (91,2%) пацієнтів. Гіполіпідемічну терапію отримували 22 (61,1%) пацієнтів.

Критеріями виключення з дослідження були наявність у хворих СН ІІБ ФК 4 та ІІІ стадії, цукрового діабету.

Дослідження проведено відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)» та Наказу МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісії з питань етики» № 690 від 23.09.2009, також схвалено комісією з питань біомедичної етики ДДМУ. Усі хворі надали інформовану згоду на проведення необхідних методів досліджень.

Дослідження А1166С поліморфізму гена АGTR1 за тест-системою «ДНК-сорб-В» було проведено методом полімеразної ланцюгової реакції з проведенням рестрикції продуктів ендонуклеазою [16].

Структурно-функціональний стан серця визначали за даними ехокардіографії (ЕхоКГ), яку проводили на початку дослідження та через 38 міс. Вимірювали товщину задньої стінки (ТЗС), міжшлуночкової перегородки (ТМШП) в діастолу, кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ з подальшим обчисленням величини кінцево-діастолічного об'єму (КДО) та приведені до площі поверхні тіла величини цих параметрів: індекси КДР (іКДР) та КДО (іКДО). Обчислювали фракцію викиду (ФВ) ЛШ за формулою Teichholz. Розраховували масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) за формулою Американського товариства з ехокардіографії (АСЕ), скоригованим до поверхні тіла ІММЛШ (г/м²) та до зросту ІММЛШ^{2,7} (г/м^{2,7}) [17].

Для визначення змін рівня АТ протягом 24 год. хворим проводили добове моніторування АТ (ДМАТ) (АВРМ-04, Угорщина) за стандартною методикою на початку дослідження та через 38 місяців. Оцінювали середні величини систолічного та діастолічного АТ вдень (САТ_д та ДАТ_д) та вночі (САТ_н та ДАТ_н). Згідно до рекомендацій ESC щодо ДМАТ [18] цільовими рівнями АТ вважали для денного часу доби – <135/85 мм рт. ст., для ночі – <120/70 мм рт.ст (відповідно для САТ/ДАТ).

Статистичну обробку проводили з використанням пакетів комп'ютерної програми «STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № АGAR909E415822FA), «Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-VM47K-749PVPG3KT). Величини подані у вигляді медіани та інтерквартильного розподілу даних (Ме (25,0%; 75,0%)). Порівняльний аналіз незалежних груп проводили за допомогою теста Мана-Уїтні, для порівняння даних у динаміці використовували тест Уїлкоксона. Різниця вважалася вірогідною при рівні значимості p<0,05 [19].

Результати дослідження та їх обговорення.

Згідно до поставленої мети пацієнти за результатами молекулярно-генетичного дослідження були розділені на 3 групи: 1 групу склали 18 (50%) хворих з АА генотипом гена АGTR1, у 2 групу увійшли 12

Таблиця 1 – Динаміка офісних, денних та нічних рівнів АТ у хворих на ГХ III стадії з урахуванням А1166С поліморфізму гена AGTR1

Параметри	Обстеження	Всі хворі (n=36)	Групи пацієнтів за генотипом AGTR1		
			1 гр., AA (n=18)	1 гр., AA (n=18)	3 гр., CC (n=6)
САТ _{оф'} мм рт.ст.	первинне	140,0 (130,0; 160,0)	140,0 (125,0; 160,0)	145,0 (130,0; 160,0)	142,0 (135,0; 160,0)
	через 38 міс	140,0 (130,0; 160,0)	140,0 (130,0; 157,5)	140,0 (130,0; 160,0)	130,0 (110,0; 160,0)
САТ _д мм рт.ст.	первинне	133,69 (125,14; 143,06)	134,67 (125,84; 140,53)	131,31 (124,28; 140,71)	140,51 (131,13; 156,00)
	через 38 міс	130,14 (122,97; 140,84)	126,31 (122,89; 137,00) §	131,29 (126,22; 140,84)	134,94 (131,69; 136,13)
САТ _н мм рт.ст.	первинне	118,42 (110,49; 129,74)	115,28 (107,47; 124,37)	119,51 (108,78; 124,58)	137,68 (118,50; 153,33) *
	через 38 міс	118,00 (110,92; 125,86)	113,86 (105,00; 122,75)	120,36 (112,10; 129,00)	124,56 (118,15; 125,86) §
ДАТ _{оф'} мм рт.ст.	первинне	90,0 (80,0; 100,0)	90,0 (80,0; 100,0)	85,0 (80,0; 100,0)	85,0 (82,5; 105,0)
	через 38 міс	90,0 (80,0; 100,0)	85,0 (80,0; 100,0)	90,0 (80,0; 90,0)	80,0 (60,0; 100,0)
ДАТ _д мм рт.ст.	первинне	80,14 (75,07; 85,31)	78,79 (75,56; 82,21)	82,00 (74,19; 86,29)	83,22 (79,62; 99,63)
	через 38 міс	77,11 (72,19; 84,72)	75,20 (72,19; 82,98) §	77,05 (72,81; 81,71)	82,49 (81,81; 84,72)
ДАТ _н мм рт.ст.	первинне	66,53 (60,97; 75,06)	63,57 (59,00; 74,05)	65,46 (62,29; 73,56)	77,09 (73,81; 82,00)*
	через 38 міс	67,16 (61,80; 72,11)	64,92 (61,00; 69,75)	67,81 (64,85; 73,00)	67,43 (66,40; 69,00)

Примітки: * вірогідність відмінностей $p < 0,05$ між генотипами AA і CC, § – вірогідність відмінностей $p < 0,05$ при первинному обстеженні та через 38 місяців.

(33,3%) хворих із АС генотипом, а у 3 – 6 (16,7%) хворих з СС генотипом гену AGTR1.

За результатами обстеження хворих на АГ, які перенесли ІМ, на початку дослідження було встановлено, що всі хворі в цілому у групі за медіаною мали пороговий рівень цільових САТ_{оф'} та ДАТ_{оф'}, який залишився незмінним через 38 міс. (таблиця 1).

Згідно результатам ДМАТ в цілому у групі всі хворі за медіаною при первинному обстеженні мали нормальні рівні САТ та ДАТ у всі періоди доби та ці рівні залишилися незмінними при обстеженні через 38 міс. (таблиця 1). Таким чином, отримані дані демонструють необхідність проведення ДМАТ, оскільки офісний АТ не завжди відображає реальні рівні АТ протягом доби, що важливо у пацієнтів з АГ та дуже високим кардіоваскулярним ризиком.

При аналізі офісного рівня АТ в залежності від А1166С поліморфізму гена AGTR1 було виявлено, що пацієнти 1 групи мали пороговий рівень САТ_{оф'} та ДАТ_{оф'} при первинному обстеженні. Через 38 міс рівень САТ_{оф'} не змінився, а рівень ДАТ_{оф'} зменшився на 5 мм рт.ст за медіаною ($p > 0,05$). Хворі 2 групи на початку дослідження мали за медіаною підвищений рівень САТ_{оф'} та нормальний рівень ДАТ_{оф'}, через 38 міс спостереження рівень САТ_{оф'} за медіаною зменшився на 5 мм рт.ст., а рівень ДАТ_{оф'} за медіаною навпаки збільшився на 5 мм рт.ст. ($p > 0,05$). Хворі 3 групи при первинному обстеженні мали дещо підвищений рівень САТ_{оф'} та нормальний рівень ДАТ_{оф'}, при повторному обстеженні у хворих цієї групи відзначалось зниження рівню САТ_{оф'} на 12 мм рт.ст. та ДАТ_{оф'} на 5 мм рт.ст. з досягненням цільових рівнів офісного АТ, хоча ця динаміка не мала достовірного характеру.

Порівняльний аналіз рівнів САТ за даними ДМАТ з урахуванням А1166С поліморфізму гена AGTR1

свідчить, що рівень САТ_д за медіаною у пацієнтів 1 та 2 груп відповідав нормальному діапазону та був підвищений у пацієнтів 3 групи ($p > 0,05$). При обстеженні пацієнтів через 38 міс рівень САТ_д у хворих 1 групи достовірно знизився на 8,36 мм рт. ст., залишився незмінним у пацієнтів 2 групи та знизився, хоча й не достовірно, у пацієнтів 3 групи на 5,57 мм рт.ст. Рівень САТ_н у пацієнтів 1 групи за медіаною був в межах нормальних величин та залишився майже без змін через 38 міс. Рівень САТ_н у пацієнтів 2 групи за медіаною при первинному обстеженні був на верхній межі нормального значення та при обстеженні через 38 міс мав тенденцію до збільшення ($p > 0,05$) і дещо перевищив цільове значення.

У пацієнтів 3 групи при первинному обстеженні рівень САТ_н за медіаною був вище норми на 17,68 мм рт.ст. та достовірно відрізнявся від рівня САТ_н пацієнтів 1 групи. При повторному обстеженні у пацієнтів 3 групи рівень САТ_н за медіаною достовірно знизився на 13,12 мм рт.ст., але не досягав цільового значення та був найвищим серед усіх груп пацієнтів.

При проведенні порівняльного аналізу рівнів ДАТ за даними ДМАТ з урахуванням А1166С поліморфізму гена AGTR1 було встановлено, рівні ДАТ_д у пацієнтів всіх 3х груп відповідали цільовим значенням при первинному обстеженні та несуттєво зменшились при обстеженні через 3 міс ($p > 0,05$). Рівень ДАТ_д за медіаною був у межах норми у пацієнтів 1 та 2 груп та перевищував цільове значення у всіх пацієнтів 3 групи, при цьому достовірно відрізнявся від рівня ДАТ_д пацієнтів 1 групи. При обстеженні через 38 міс рівні ДАТ_д у пацієнтів 1 та 2 груп залишилися незмінними, а у пацієнтів 3 групи відбулося зниження до цільового значення (таблиця 1).

Отримані дані знаходять підтвердження в літературі. Так, за даними Deepak N. Parchwani et al. СС поліморфізм гену AGTR1 створював 1,7886-кратний ризик розвитку АГ порівняно з генотипами АС та АА, також було виявлено статистично значущі міжгенотипні варіації середнього САТ та ДАТ, при цьому у пацієнтів із СС генотипом були найвищі значення АТ ніж у пацієнтів з АС та АА генотипами [8]. Згідно дослідженню Сем'янів (2020) у носіїв С-алеля гена AGTR1 рівень САТ та ДАТ перевищує такі у власників АА-генотипу на 5,38% і 5,15%. Наявність С-алеля гена AGTR1 (А1166С) підвищує ризик тяжкого перебігу есенційної артеріальної гіпертензії майже удвічі [20].

За результатами ЕхоКГ (таблиця 2) при первинному обстеженні хворих на АГ, які перенесли ІМ, вста-

новлено, що всі хворі мали ГЛШ за рахунок потовщення стінок при нормальних розмірах порожнини ЛШ за рівнями КДР, КДО та їх індексами. Через 38 міс в цілому у групі відмічено тенденцію до збільшення КДО майже на 5 мл ($p > 0,05$) при достовірному зростанні КДР на 0,78 см та тенденцію до зменшення ТЗС на 0,02 см ($p > 0,05$) при достовірному потовщенні ТМШП на 0,05 см. В той же час, індексовані показники ЛШ залишились майже незмінними. Фракція викиду ЛШ була в межах норми при первинному обстеженні, а через 38 міс ФВ ЛШ за медіаною мала тенденцію до зниження більше ніж на 2% ($p > 0,05$) та залишилась в нормі (таблиця 2).

При аналізі структурно-функціональних параметрів ЕхоКГ з урахуванням А1166С поліморфізму гена AGTR1 встановлено, що пацієнти всіх груп при первинному обстеженні мали нормальні за медіаною розміри КДР, іКДР, КДО, іКДО, ФВ ЛШ та достовірно не вирізнялись в залежності від генотипу. Найбільші КДО та іКДО при первинному обстеженні мали хворі 1 групи, а найменші – хворі 3 групи ($p > 0,05$). Всі пацієнти недостовірно відрізнялись за ТЗС, а саме хворі 2 групи мали більшу ТЗС за медіаною ніж хворі 1 групи на 0,05 см, у хворих 3 групи ТЗС за медіаною була більше на 0,15 см та 0,10 см ніж у хворих 1 та 2 груп відповідно. Найменша ТМШП була у хворих 1 групи, хворі 2 групи мали ТМШП більшу ніж у хворих 1 групи на 0,11 см, хворі 3 групи мали ТМШП більшу ніж у хворих 1 групи на 0,43 см ($p < 0,05$) та більшу ніж у хворих 2 групи на 0,32 см ($p > 0,05$). Пацієнти всіх груп відрізнялись ММЛШ, так різниця між хворими 1 та 2 груп склала 31,90 г, між хворими 1 та 3 груп – 76,87 г, між хворими 2 та 3 груп – 44,97 г ($p > 0,05$). Пацієнти всіх груп відрізнялись ІММЛШ: різниця між хворими 1 та 2 груп склала 25,01 г/м² ($p > 0,05$), між хворими 1 та 3 груп – 36,40 г/м² ($p < 0,05$), між хворими 2 та 3 груп – 12,39 г/м² ($p > 0,05$). Та недостовірно відрізнялись за ІММЛШ, скорегованому до зросту: різниця між хворими 1 та 2 груп склала 6,12 г/м^{2,7}, між хворими 1 та 3 груп – 17,35 г/м^{2,7}, між хворими 2 та 3 груп – 11,23 г/м^{2,7} ($p > 0,05$). Взагалі найбільшу товщину стінок та ММЛШ мали пацієнти 3 групи.

Таблиця 2 – Динаміка морфо-функціональних параметрів ЛШ у хворих на ГХ III стадії в залежності від А1166С поліморфізму гена AGTR1

Параметри	Обстеження	Всі хворі (n=36)	Групи пацієнтів, генотипи AGTR1		
			1 гр., AA (n=18)	2 гр., AC (n=12)	3 гр., CC (n=6)
КДР, см	первинне	5,22 (4,80; 5,57)	5,28 (4,62; 5,54)	5,16 (4,89; 5,50)	4,98 (4,63; 5,97)
	через 38 міс	5,30 (5,05; 5,70) §	5,35 (5,12; 5,60) §	5,10 (5,00; 5,40)	5,80 (5,10; 6,07)
іКДР	первинне	2,56 (2,33; 2,76)	2,56 (2,33; 2,75)	2,57 (2,42; 2,72)	2,42 (2,28; 2,82)
	через 38 міс	2,57 (2,44; 2,78)	2,65 (2,49; 2,83) §	2,46 (2,43; 2,66)	2,52 (2,49; 2,95)
КДО, мл	первинне	130,66 (107,26; 151,47)	133,88 (98,33; 149,90)	127,24 (112,28; 147,42)	116,88 (99,09; 178,57)
	через 38 міс	135,34 (118,24; 156,85)	138,33 (124,94; 153,66) §	123,87 (118,24; 141,31)	166,56 (123,81; 184,83)
іКДО	первинне	63,99 (52,81; 74,83)	67,16 (49,68; 74,74)	60,60 (56,78; 74,68)	56,83 (48,30; 83,95)
	через 38 міс	66,45 (58,01; 77,40)	68,92 (60,90; 78,19) §	62,90 (57,10; 69,00)	76,59 (59,00; 84,80)
ФВ, %	первинне	64,26 (57,72; 68,67)	64,26 (57,95; 68,22)	62,54 (57,05; 68,69)	67,60 (55,35; 71,26)
	через 38 міс	61,95 (55,24; 65,24)	63,53 (54,45; 65,69)	61,29 (58,45; 64,35)	46,50 (45,38; 66,92)
ТМШП, см	первинне	1,32 (1,20; 1,59)	1,26 (1,20; 1,49)	1,37 (1,26; 1,55)	1,69 (1,29; 1,83) *
	через 38 міс	1,37 (1,25; 1,54) §	1,33 (1,20; 1,50) §	1,38 (1,26; 1,56) §	1,70 (1,41; 1,75) *
ТЗС, см	первинне	1,12 (1,01; 1,30)	1,10 (1,00; 1,20)	1,15 (1,10; 1,30)	1,25 (1,06; 1,42)
	через 38 міс	1,10 (1,05; 1,20)	1,10 (1,05; 1,20)	1,10 (1,05; 1,20)	1,14 (1,10; 1,20)
ММЛШ, г	первинне	258,19 (216,87; 313,22)	241,60 (206,71; 280,35)	273,50 (228,28; 299,54)	318,47 (258,11; 431,27)
	через 38 міс	263,55 (223,53; 321,45)	268,67 (225,15; 304,70)	257,44 (224,17; 311,63)	331,28 (327,38; 404,90) #
ІММЛШ, г/м ²	первинне	129,55 (109,55; 153,006)	118,46 (106,09; 144,43)	142,47 (114,51; 151,47)	154,86 (131,69; 196,65) *
	через 38 міс	129,70 (112,30; 321,45)	135,58 (113,17; 156,71) §	124,63 (106,42; 138,72)	167,77 (161,00; 168,66) #
ІММЛШ ^{2,7} , г/м ^{2,7}	первинне	58,65 (49,27; 68,57)	55,30 (47,77; 63,98)	61,42 (49,75; 67,93)	72,65 (58,74; 90,91)
	через 38 міс	58,17 (47,71; 71,61)	61,16 (51,26; 72,36)	56,82 (49,23; 70,94)	76,96 (72,00; 82,82) #

Примітки: * вірогідність відмінностей $p < 0,05$ між генотипами AA і CC, # вірогідність відмінностей $p < 0,05$ між генотипами AA і CC та AC і CC, § – вірогідність відмінностей $p < 0,05$ при первинному обстеженні та через 38 місяців.

Отримані данні співставні з даними літератури, де продемонстрований зв'язок С-алеля та розвитку ГЛШ за рахунок потовщення стінок ЛШ і саме потовщення ТМШП [6, 7]. В нашому дослідженні також привертає увагу значна ГЛШ саме у хворих 3 групи.

При проведенні обстеження через 38 міс у пацієнтів 1 групи було зареєстровано достовірне збільшення КДР, КДО та їх індексів, хоча й дані параметри залишились в нормальному діапазоні. ФВ ЛШ суттєво не змінилась. Також привертає увагу достовірне потовщення ТМШП на 0,07 см за медіаною при незмінній ТЗС та достовірний приріст ІММЛШ на 17,12 г/м², незважаючи на досягнення цільових рівнів АТ. У пацієнтів 2 групи зареєстровано зменшення гемодинамічних параметрів ЛШ (КДР, іКДР та КДО), а також зменшення ТЗС на 0,05 см та зменшення ІММЛШ на 17,84 г/м² за медіаною при незмінній ФВ ЛШ. Хоча вказані зміни були недостовірні, вони ілюструють

Таблиця 3 – Зв’язок параметрів ГЛШ із середніми рівнями САТ та ДАТ у різні періоди доби за даними ДМАТ

	Коефіцієнт кореляції, r						
	КДР	КДО	ТМШП	ТЗС	ММЛШ	ІММЛШ	ІММЛШ ^{2,7}
1 гр., АА (n=18)							
САТд	-0,04	-0,04	0,26	0,15	0,20	0,24	0,17
САТн	0,15	0,15	0,47*	0,06	0,36*	0,35*	0,38
ДАТд	0,21	0,21	0,13	0,15	0,25	0,25	0,16
ДАТн	0,16	0,16	0,29	-0,02	0,23	0,18	0,11
2 гр., АС (n=12)							
САТд	0,16	0,16	0,28	-0,13	0,29	0,45	0,31
САТн	-0,12	-0,12	0,35	-0,22	0,09	0,27	0,25
ДАТд	-0,05	-0,05	0,01	-0,25	0,03	0,06	-0,15
ДАТн	-0,02	-0,02	0,36	0,36	-0,04	0,07	0,00
3 гр., СС (n=6)							
САТд	0,43	0,43	-0,31	0,83*	0,60	0,60	0,54
САТн	0,89*	0,89*	0,09	0,89*	0,89*	0,89*	0,77
ДАТд	0,77	0,77	-0,09	0,94*	0,94*	0,94*	0,83*
ДАТн	0,89*	0,89*	0,09	0,68	0,83*	0,83*	0,77

Примітки: r – коефіцієнт кореляції; * – p<0,05.

тенденцію до регресу ГЛШ при досягненні цільових рівнів АТ та очікувану відповідь на довготривалу АГТ. У пацієнтів 3 групи було зареєстровано тенденцію до негативних змін гемодинамічних параметрів ЛШ за медіаною, а саме приріст КДР на 0,82 см, іКДР на 0,10, КДО на 49,68 мл та іКДО на 19,76, зменшення ФВ ЛШ на 21,10 % (p > 0,05). За рахунок дилатації ЛШ у пацієнтів 3 групи недостовірно збільшились ММЛШ на 12,81 г, ІММЛШ на 12,91 г/м² та ІММЛШ^{2,7} на 4,31 г/м² незважаючи на тенденцію до регресу ГЛШ за товщиною стінок (недостовірно зменшення ТЗС на 0,11 см). Але при обстеженні через 38 міс хворі 1 та 2 групи достовірно відрізнялись від хворих 3 групи за ММЛШ, ІММЛШ та ІММЛШ^{2,7}.

Дані літератури демонструють вплив А1166С поліморфізму гена AGTR1 на регуляцію об’єму крові та стимуляцію зростання та розмноження клітин серця, а отже розвитку ГЛШ, але суперечливі щодо розвитку СН [8]. Також у пацієнтів, які перенесли ІМ, об’єми ЛШ є найбільш строгими прогностичними критеріями [1]. В нашому дослідженні отримані дані за прогресування ГЛШ за рахунок збільшення порожнини ЛШ у пацієнтів із гомозиготними генотипами поліморфізму гена AGTR1, а з часом і розвитку СН зі зниженням ФВ ЛШ у пацієнтів із СС поліморфізму гена AGTR1 незважаючи на досягнення цільових рівнів АТ.

Для оцінки впливу рівнів АТ у різні періоди доби на структурно-функціональні параметри ЛШ з урахуванням А1166С поліморфізму гена AGTR1 був проведений кореляційний аналіз (табл. 3).

Аналіз кореляційних зв’язків показав, що у хворих з АА генотипом гена AGTR1 лише середньонічний рівень САТ був асоційований з ТМШП, ММЛШ та ІММЛШ, а у пацієнтів із АС генотипом гена AGTR1 не було жодної асоціації між рівнем АТ за будь-який період доби та параметрами ЛШ. На відміну від пацієнтів 1 та 2 груп у пацієнтів із СС генотипом гена AGTR1 встановлені кореляційні зв’язки високої сили. Рівень нічного САТ та ДАТ був прямо асоційований з КДР та

КДО (r=0,89, p<0,05). Збільшення ступеню ГЛШ було асоційовано перш за все з рівнем ДАТ переважно вдень, нічний рівень САТ та ДАТ також мали вплив, але менший за значенням, на зростання ТЗС, ММЛШ, ІММЛШ. Отримані дані підтверджують сучасну концепцію про найбільш прогностичне значення нічного рівня АТ як предиктора несприятливих кардіоваскулярних подій, у тому числі і фатальних [10].

Проведене дослідження демонструє різний тип перебігу АГ у хворих, які перенесли ІМ, враховуючи АА11СС поліморфізм гена AGTR1. Отримані дані щодо несприятливого перебігу АГ у хворих із гомозиготними генотипами та тенденцію до розвитку СН у хворих із СС генотипом гена AGTR1 знаходять підтвердження в літературі. Хоча загалом дані літератури стосовно вивчення АА11СС поліморфізму гена AGTR1 неоднорідні, що ймовірно зв’язано з дизайном досліджень, неоднорідністю груп, факторами навколишнього середовища або, що ще важливіше, може бути пов’язано з особливою генетичною структурою досліджуваної популяції [8]. Тим не менш, вважаємо, що визначення АА11СС поліморфізму гена AGTR1 може бути корисним для прогнозування клінічних результатів та пошуку персоналізованих схем лікування.

Висновки.

1. Результати дослідження демонструють необхідність виконання добового моніторингу артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, та є пацієнтами з дуже високим кардіоваскулярним ризиком для встановлення справжнього рівня та всіх коливань артеріального тиску протягом доби з визначенням ефективності лікування.

2. При динамічному спостереженні проведення повторної ехокардіографії у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, є обов’язковим для встановлення ступеню гіпертрофії лівого шлуночка та її реверсії на фоні антигіпертензивної терапії.

3. Визначення АА11СС поліморфізму гена рецепторів ангіотензину II типу 1 у хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного інфаркта міокарда дозволило встановити особливості перебігу захворювання. При співставному рівні офісного артеріального тиску пацієнти саме із СС генотипом гена рецепторів ангіотензину II типу 1 продемонстрували найбільший середньонічний рівень артеріального тиску, який був асоційований із найвищими значеннями параметрів ремоделювання лівого шлуночка.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати свідчать про доцільність подальшого вивчення поліморфізму гена AGTR1 та його впливу на динаміку змін стану лівого шлуночка для визначення індивідуальної ризик-стратегії лікування артеріальної гіпертензії у хворих, які перенесли інфаркт міокарда.

References / Література

- Zhang H, Hu L, Wei X. Prognostic value of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: A meta-analysis of electrocardiographic studies. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2020;22(2):254-260.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-1357. Available from: [...](#)
- Kamat MA, Blackshaw JA, Young R, Surendram P, Burgess S, Danesh J, et al. PhenoScanner v2: an expanded tool for searching human genotype-phenotype associations. *Bioinformatics*. 2019;35(22):4851-3. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz469>.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021;42(4):3227-3337. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
- Manosroi W, Williams G. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocr Rev*. 2019 Jun;40(3):825-856. DOI: [10.1210/er.2018-00071](https://doi.org/10.1210/er.2018-00071).
- Zaytseva MM. Osoblyvosti likuvannya khvorykh na arterialnu gipertenziyu z suputnoyu nealkogolnoyu zhyrovoyu khvoroboyu pechinky: rol A1166C polimorfizmu gena retseptora angiotenzynu II 1-go typu. *Medytsyna sьогодni i zavtra*. 2014;4(65):50-58. [in Ukrainian].
- Goraćy I, Peregud-Pogorzelska M, Safranow K, Ciechanowicz A. Key genetic variants in the renin-angiotensin system and left ventricular mass in a cohort of Polish patients with heart failure. *Kardiologia Pol*. 2021;79(7-8):765-772. DOI: [10.33963/KP.15989](https://doi.org/10.33963/KP.15989).
- Parchwani DN, Patel DD, Rawtani J, Yadav D. Analysis of Association of Angiotensin II Type 1 Receptor Gene A1166C Gene Polymorphism with Essential Hypertension. *Indian J Clin Biochem*. 2018 Jan;33(1):53-60. DOI: [10.1007/s12291-017-0644-7](https://doi.org/10.1007/s12291-017-0644-7).
- Fajar JK, Susanti M, Pikir BS, Saka PT, Sidarta EP, Tamara F, et al. The association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and the risk of essential hypertension: a meta-analysis. *Egypt J Med Hum Genet*. 2019;20:14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43042-019-0016-3>.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018 Sep;39(33):3021-3104. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
- The European Society of Cardiology. Adaptovano z Juhani Knuuti, William Wijns. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Peredrukovano z Ukrayinskyy kardiologichnyy zhurnal 2020; 1 z dozvolu redaktsiyi*. Dostupno: <http://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/209>. [in Ukrainian].
- Asotsiatsiya kardiologiv Ukrayiny. Rekomendatsiyi Asotsiatsiyi kardiologiv Ukrayiny z diagnostyky ta likuvannya khronichnoyi sertsevoyi nedostatnosti. Kyiv; 2017. Dostupno: <https://strazhesko.org.ua/upload/rekomendatsiyi-hsn-a6-ost.pdf>. [in Ukrainian].
- MOZ Ukrainy. Nakaz MOZ vid 24 Trav 2012 №384. Rekomendatsiyi Ukrayinskoyi Asotsiatsiyi Kardiologiv z profilaktyky ta likuvannya arterialnoyi gipertenziyi. K.: MOZ Ukrainy; 2012. Dostupno: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/384_2012_kn_ag.pdf. [in Ukrainian].
- Baigent C, Mach F, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J*. 2020;41(1):111-188. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455).
- MOZ Ukrainy. Nakaz MOZ vid 23 Grud 2021 roku № 2857. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomogy «Stabilna ishemična khvoroba sertsya». K.: MOZ Ukrainy; 2021. Dostupno: https://moz.gov.ua/uploads/7/35063-dn_2857_23_12_2021_dod.pdf. [in Ukrainian].
- Ynstruktsyya NeoPrep50 DNA. Nabor dlya vydelenyya DNK yz ryzlychnykh byologicheskyykh preparatov obemom 100 mkl. Kyiv; 2013.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-271.
- International Society for Chronobiology, American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics, Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk, Spanish Society of Atherosclerosis, Romanian Society of Internal Medicine, Hermida RC, et al. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiology International*. 2013 Apr;30(3):355-410. DOI: [10.3109/07420528.2013.750490](https://doi.org/10.3109/07420528.2013.750490).
- Antonov MY. Matematycheskaya obrabotka y analiz medyko-byologicheskyykh dannykh. 2-yzd. K.: MYTs «Medynform»; 2018. 579 s.
- Sem'yaniv MM. Faktory ryzyku ta polimorfizm gena AGTR1 (1166A>C) u khvorykh na esentsyynu arterialnu hipertenziyu. *Bukovynskyy medychnyy visnyk*. 2020;24.4(96):99-100. Dostupno: <http://e-bmv.bsmu.edu.ua/article/view/227111>. [in Ukrainian].

ЗМІНИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА, З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II ТИПУ 1 ПРИ ДОВГОТРИВАЛОМУ ДИНАМІЧНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ

Колесник Т. В., Фурса О. В.

Резюме. Актуальність артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця складно переоцінити через зростаючу розповсюдженість цих захворювань та їх роль у структурі смертності. Дотримання стратегії комплексного лікування артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця дозволяє покращити клінічні результати і прогноз. Персоніфікований підхід до лікування вже сьогодні кардіології та одним із шляхів реалізації впевнено виступає генетичне тестування.

Метою дослідження було встановлення особливостей змін структурно-функціонального стану лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, з урахуванням A1166C поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1 при довготривалому динамічному спостереженні.

Об'єкт і методи дослідження. В дослідження було включено 36 чоловіків з артеріальною гіпертензією 1 – 3 ступеню, що перенесли інфаркт міокарда. Середній вік в групі дослідження склав 57,0 (52,0; 64,0) років, стаж артеріальної гіпертензії – 6,3 (4,0; 15,0) років. Середній термін після перенесеного інфаркту міокарда склав – 48,0 (12,0; 144,0) місяців. Всім хворим був визначений A1166C поліморфізм гену рецепторів ангіотензину II типу 1 за тест-системою «ДНК-сорб-В» методом полімеразної ланцюгової реакції з проведенням рестрикції продуктів ендонуклеазою. Добове моніторування артеріального тиску та ехокардіографія були проведені за стандартними методиками на початку дослідження та через 38 міс. Хворі були розподілені на 3 групи 1 групу склали 18 (50%) хворих з AA генотипом гену A1166C поліморфізм гену рецепторів ангіотензину II типу 1, у 2 групу увійшли 12 (33,3%) хворих із AC генотипом, а у 3 – 6 (16,7%) хворих.

Результати. За даними добового моніторування артеріального тиску було встановлено, що найвищий рівень тиску за усі періоди доби на початку дослідження був у пацієнтів 3 групи ($p < 0,05$ для середньоден-

ного рівня та $p > 0,05$ для середньонічного рівня). Через 38 міс рівень артеріального тиску мав тенденцію до зменшення у пацієнтів 1 групи, не змінився у пацієнтів 2 групи та зменшився у пацієнтів 3 групи. Найбільший кінцево-діастолічний об'єм та його індекс при первинному обстеженні мали хворі 1 групи, а найменші – хворі 3 групи ($p > 0,05$). Всі пацієнти недостовірно відрізнялись за товщиною задньої стінки, товщиною міжшлуночкової перегородки, масою міокарда лівого шлуночка та індексами, скорегованими до площі поверхні тіла та зросту. За індексом маси міокарда лівого шлуночка, скорегованого до площі поверхні тіла різниця між хворими 1 та 2 груп склала $25,01 \text{ г/м}^2$ ($p > 0,05$), між хворими 1 та 3 груп – $36,40 \text{ г/м}^2$ ($p < 0,05$), між хворими 2 та 3 груп – $12,39 \text{ г/м}^2$ ($p > 0,05$). Загалом найбільшу товщину стінок та масу міокарда лівого шлуночка при первинному обстеженні мали пацієнти 3 групи.

При проведенні обстеження через 38 міс у пацієнтів 1 групи було зареєстровано достовірне збільшення кінцево-діастолічних розміру та об'єму лівого шлуночка та їх індексів, хоча й дані параметри залишились в нормальному діапазоні. Фракція викиду суттєво не змінилась. Також привертає увагу достовірне потовщення товщини міжшлуночкової перегородки на $0,07 \text{ см}$ за медіаною при незмінній товщині задньої стінки та достовірний приріст індексу маси міокарда лівого шлуночка на $17,12 \text{ г/м}^2$, незважаючи на досягнення цільових рівнів артеріального тиску. У пацієнтів 2 групи зареєстровано зменшення гемодинамічних параметрів лівого шлуночка, а також зменшення товщини задньої стінки на $0,05 \text{ см}$ та зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка на $17,84 \text{ г/м}^2$ за медіаною при незмінній фракції викиду лівого шлуночка. Хоча вказані зміни були недостовірні, вони ілюструють тенденцію до регресу гіпертрофії лівого шлуночка при досягненні цільових рівнів артеріального тиску та очікувану відповідь на довготривалу антигіпертензивну терапію. У пацієнтів 3 групи було зареєстровано тенденцію до дилатації лівого шлуночка за медіаною, зменшення фракції викиду на $21,10\%$, тенденцію до збільшення маси міокарда лівого шлуночка та індексів, скорегованих до площі поверхні тіла та зросту, незважаючи на тенденцію до регресу гіпертрофії лівого шлуночка за товщиною стінок (недостовірне зменшення товщини задньої стінки на $0,11 \text{ см}$).

Аналіз кореляційних зв'язків показав, що у хворих 1 групи лише середньонічний рівень систолічного артеріального тиску був асоційований з товщиною задньої стінки, масою та індексом маси міокарда лівого шлуночка, а у пацієнтів 2 групи не було жодної асоціації між рівнем артеріального тиску за будь-який період доби та параметрами лівого шлуночка. На відміну від пацієнтів 1 та 2 груп у пацієнтів 3 групи встановлені кореляційні зв'язки високої сили. Рівень нічного систолічного і діастолічного артеріального тиску був прямо асоційований із кінцево-діастолічними розміром та об'ємом ($r = 0,89$, $p < 0,05$). Збільшення ступеню гіпертрофії лівого шлуночка було асоційовано перш за все з рівнем діастолічного артеріального тиску переважно вдень, нічний рівень систолічного і діастолічного артеріального тиску також мав вплив, але менший за значенням, на зростання товщини задньої стінки, маси та індексу маси міокарда лівого шлуночка.

Висновки. Результати дослідження демонструють необхідність виконання добового моніторингу артеріального тиску та ехокардіографію у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, та є пацієнтами з дуже високим кардіоваскулярним ризиком для встановлення справжнього рівня та всіх коливань артеріального тиску протягом доби з визначенням ефективності лікування, а також для визначення ступеню гіпертрофії лівого шлуночка та її реверсії на фоні антигіпертензивної терапії. Визначення AA1166C поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1 у хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного інфаркта міокарда дозволило встановити особливості перебігу захворювання. При співставному рівні офісного артеріального тиску пацієнти саме із CC генотипом гену рецепторів ангіотензину II типу 1 продемонстрували найбільший середньонічний рівень артеріального тиску, який був асоційований із навищими значеннями параметрів ремодельовування лівого шлуночка.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія та перенесений інфаркт міокарда, гіпертрофія лівого шлуночка, A1166C поліморфізм гену рецепторів 1 типу ангіотензину II.

CHANGES IN THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATUS OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WHO HAVE UNDERGONE MYOCARDIAL INFARCTION, TAKING INTO ACCOUNT THE ANGIOTENSIN II TYPE 1 RECEPTOR GENE POLYMORPHISM DURING LONG-TERM DYNAMIC OBSERVATION

Kolesnyk T. V., Fursa O. V.

Abstract. The relevance of arterial hypertension and coronary heart disease is difficult to overestimate due to the growing prevalence of these diseases and their role in the structure of mortality. Adherence to the strategy of complex treatment of arterial hypertension and coronary heart disease allows to improve clinical results and prognosis. A personalized approach to the treatment of cardiology is already available today, and genetic testing is one of the ways to implement it.

The purpose of the study was to determine the characteristics of changes in the structural and functional state of the left ventricle in patients with arterial hypertension who underwent a myocardial infarction, taking into account the A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene during long-term dynamic observation.

Methods. The study included 36 men with arterial hypertension who had undergone a myocardial infarction. The average age in the study group was 57.0 (52.0; 64.0) years, the history of arterial hypertension was 6.3 (4.0; 15.0) years. The average period after a myocardial infarction was 48.0 (12.0; 144.0) months. All patients were determined to have the A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene using the DNA-sorb-B test system by the polymerase chain reaction method with endonuclease restriction products. Daily blood pressure monitoring and echocardiography were performed according to standard methods at the beginning of the study and after 38 months. The patients were divided into 3 groups: group 1 consisted of 18 (50%) patients with the AA genotype of the A1166C gene, angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism, group 2 included 12 (33.3%) patients with the AS genotype, and group 3 – 6 (16.7%) patients.

Results. In accordance to daily blood pressure monitoring, it was established that the highest blood pressure level for all periods of the day at the beginning of the study was in patients of group 3 ($p < 0.05$ for the average daytime level and $p > 0.05$ for the average nighttime level). After 38 months, the blood pressure level tended to decrease in patients of group 1, did not change in patients of group 2, and decreased in patients of group 3. Patients of group 1 had the largest end-diastolic volume and its index during the initial examination, and patients of group 3 had the smallest ($p > 0.05$). All patients differed significantly in posterior wall thickness, ventricular septal thickness, left ventricular myocardial mass, and indices adjusted for body surface area and height. According to the left ventricular mass index, adjusted to the body surface area, the difference between patients of groups 1 and 2 was 25.01 g/m^2 ($p > 0.05$), between patients of groups 1 and 3 – 36.40 g/m^2 ($p < 0.05$), between patients of groups 2 and 3 – 12.39 g/m^2 ($p > 0.05$). In general, patients of group 3 had the largest thickness of the walls and left ventricular mass index during the initial examination.

During the examination after 38 months, a significant increase in the left ventricle end-diastolic size and volume and their indices was registered in the patients of group 1, although these parameters remained in the normal range. The ejection fraction did not change significantly. Also of note is the significant thickening of the interventricular septum by 0.07 cm behind the median with unchanged posterior wall thickness and the significant increase in the left ventricular mass index by 17.12 g/m^2 , despite reaching target blood pressure levels. In patients of group 2, a decrease in the hemodynamic parameters of the left ventricle was registered, as well as a decrease in the thickness of the back wall by 0.05 cm and a decrease in the left ventricular mass index by 17.84 g/m^2 according to the median with an unchanged left ventricular ejection fraction. Although these changes were imprecise, they illustrate a trend toward regression of left ventricular hypertrophy when target blood pressure levels are reached and an expected response to long-term antihypertensive therapy. In patients of group 3, a tendency to left ventricular dilatation according to the median, a decrease in the ejection fraction by 21.10% , a tendency to an increase in left ventricular mass index and indices adjusted for body surface area and height were registered, despite a tendency to regression of left ventricular hypertrophy according to thickness of the walls (unreliable decrease in the thickness of the posterior wall by 0.11 cm).

Correlation analysis showed that in patients of group 1, only the average nocturnal level of systolic blood pressure was associated with the thickness of the posterior wall, mass and mass index of the left ventricle, and in patients of group 2 there was no association between the level of blood pressure for any period of the day and parameters of the left ventricle. In contrast to patients of groups 1 and 2, high strength correlations were established in patients of group 3. The level of nocturnal systolic and diastolic blood pressure was directly associated with end-diastolic size and volume ($r = 0.89$, $p < 0.05$). The increase in the degree of left ventricular hypertrophy was associated primarily with the level of diastolic blood pressure mainly during the day, the nighttime level of systolic and diastolic blood pressure also had an effect, but less in value, on the growth of the thickness of the posterior wall, mass and mass index of the left ventricle.

Conclusions. The results of the study demonstrate the need for daily blood pressure monitoring and echocardiography in hypertensive patients who had overwent a myocardial infarction and are patients with a very high cardiovascular risk to establish the true level and all fluctuations of blood pressure during the day with the determination of the effectiveness of treatment, as well as to determine the degree of left ventricular hypertrophy and its reversion against the background of antihypertensive therapy. Determination of the AA11SS polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene in patients with arterial hypertension after a myocardial infarction made it possible to establish the features of the course of the disease. At a comparable level of office blood pressure, patients with the SS genotype of the angiotensin II type 1 receptor gene showed the highest average nighttime blood pressure level, which was associated with higher values of left ventricular remodeling parameters.

Key words: arterial hypertension and previous myocardial infarction, left ventricular hypertrophy, A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Kolesnyk T. V.: [0000-0002-6571-3904](https://orcid.org/0000-0002-6571-3904)^{AEF}

Fursa O. V.: [0000-0001-5994-4979](https://orcid.org/0000-0001-5994-4979)^{BCD}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів

The Authors declare no conflict of interest. / Автори статті заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Fursa Oleksandra Viktorivna / Фурса Олександра Вікторівна

Dnipro State Medical University / Дніпровський державний медичний університет

Ukraine, 49000, Dnipro, 9 Volodymyr Vernadskiy str. / Адреса: Україна, 49000, м. Дніпро, вул. Володимира

Вернадського 9

Tel.: +380976368736 / Тел.: +380976368736

E-mail: alexafursa@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 25.08.2022 / Стаття надійшла 25.08.2022 року

Accepted 31.01.2023 / Стаття прийнята до друку 31.01.2023 року