

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Н.П. Дорощеева<sup>1</sup>, С.А.Плескачев<sup>1</sup>, С.В.Шлык<sup>2</sup>, Е.В.Чигаева<sup>1</sup>, Е.А.Тер-Ананьянц<sup>1</sup>,  
О.Г.Машталова<sup>1</sup>, И.Е.Куликова<sup>1</sup>, А.С.Плескачев<sup>1</sup>, С.С.Тодоров<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиническая больница № 1

ФГУ «Южный окружной медицинский центр ФМБА России»,

<sup>2</sup>Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Цель работы: определение нейрогуморальных и генетических детерминант развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Материал и методы: у 100 человек выполнено определение концентрации нейрогормонов (ангиотензина II, альдостерона, эндотелина-1, мозгового натрийуретического пропептида (N-проМНП), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и генотипирование (ген ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензиногена и рецепторов 1 типа ангиотензина II). Полученные результаты: для ранних стадий ХСН характерна активация эндотелина и N-проМНП, при развитии декомпенсации – альдостерона и ФНО- $\alpha$ . Структурный полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) не является значимым в развитии и прогрессировании ХСН у больных ИБС.

*Ключевые слова:* нейрогормоны, полиморфизм генов, ренин-ангиотензиновая система, сердечная недостаточность.

### CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF ISCHAEMIC HEART DISEASE COMPLICATED BY CHRONIC HEART FAILURE

Dorofeeva N.P., Pleskachev S.A., Shlyk S.V., Tchigaeva E.V., Ther-Ananyanz E.A., Mashtalova O.G.,  
Koulikova I.E., Pleskachev A.S., Todorov S.S.

Objectives: To investigate genetic and neurohumoral determinants of chronic heart failure (CHF) development and progression in ischaemic heart disease (IHD) patients.

Methods: Serum neurohormone level analysis (angiotensin II, aldosterone, endotheline-1, NT-proBNP, TNF- $\alpha$ ) and genotyping (genes encoding ACE, angiotensinogen, and type-1 angiotensin II receptors) were implemented in 100 patients

Results: Activation of endotheline and NT-proBNP is characteristic of early CHF stages while decompensation of chronic heart failure shows elevation in aldosterone and TNF- $\alpha$ . Structural polymorphism of renin-angiotensin system genes is not significant in CHF development and progression in IHD patients.

*Keywords:* neurohormones, genetic polymorphism, renin-angiotensin system, chronic heart failure.

### Введение

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что в 2002 году в России насчитывалось 8,1 миллионов человек с признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. В 2003 году декомпенсация стала причиной госпитализации в кардиологические отделения каждого второго больного (49%), а ХСН фигурировала в диагнозе у 92% госпитализированных больных [2].

Частота развития ХСН удваивается каждое десятилетие. Однолетняя смертность больных с клинически выраженной декомпенсацией достигает 26-29% [3].

Патогенез ХСН представляет собой сложный каскад гемодинамических, нейрогуморальных и молекулярно-генетических реакций [4-7], каждая из которых, играя отдельную роль и взаимодействуя с остальными, способствует прогрессированию заболевания. Разра-

ботка новых способов диагностики и прогнозирования течения ХСН с привлечением комплекса информативных показателей позволит значительно усовершенствовать лечебную тактику, улучшить качество жизни пациентов и снизить процент летальных исходов.

**Целью** настоящего исследования явилось определение нейрогуморальных и генетических детерминант развития и прогрессирования ХСН у больных ИБС.

#### **Материал и методы**

С целью изучения патогенетических аспектов развития ХСН обследовано 239 человек в возрасте от 40-78 лет (средний возраст  $58,5 \pm 1,2$  лет). Все пациенты – мужчины, находившиеся на стационарном лечении в кардиологических отделениях г. Ростов-на-Дону. Все больные ИБС были сопоставимы по возрасту, полу, величине функционального класса (ФК) стенокардии и ХСН. Средняя продолжительность ИБС составила  $4,2 \pm 3,8$  лет, ХСН –  $1,7 \pm 1,9$  лет.

Клинический диагноз ИБС и ХСН всем пациентам был установлен на основании общепринятых критериев и подтвержден при комплексном обследовании, включающем велоэргометрию, суточное ЭКГ-мониторирование, эхокардиографию, дистанцию шестиминутной ходьбы в условиях специализированного стационара.

Определение концентрации нейрогормонов и генотипирование выполнено у 100 человек однократно при госпитализации в стационар в контрольной группе здоровых лиц (10 человек), двух группах сравнения: с гипертонической болезнью (ГБ) (10 обследованных) и ИБС без клинических проявлений ХСН (20 обследованных) и трех основных группах ИБС, осложненной ХСН II-IV ФК (60 обследованных).

Критериями исключения больных из исследования являлись: инфаркт миокарда менее чем за 6 месяцев от начала исследования; уровень систолического АД 140 мм. рт. ст. и выше и/или диастолического 90 мм. рт. ст. и выше (кроме группы сравнения с ГБ); мерцательная аритмия; сахарный диабет; инсульт любой этиологии менее чем за 6 месяцев от начала исследования.

Исследование выполнено в соответствии с требованиями GCP и его проведение одобрено локальным независимым этическим комитетом при Ростовском государственном медицинском университете. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных дан-

ных выполнялась с использованием программ "Microsoft Excel 7.0" и "Statistica for Windows 6.0". Для непрерывных переменных достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента, если признак характеризовал частоту явления, использовали критерий  $\chi^2$ . Статистические данные представлены в виде  $M \pm m$ . Достоверным считали уровень значимости  $p < 0,05$ .

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

В укоренившихся представлениях о патогенезе ХСН нейрогуморальным системам всегда отводилась роль компенсаторных механизмов, постепенно теряющих свое предназначение по мере прогрессирования заболевания. На сегодняшний день доказано, что главенствующая роль в развитии ХСН принадлежит нейрогуморальным нарушениям [4,6]. Однако вопрос о приоритетных нейрогормональных системах, ответственных за развитие сердечной недостаточности остается дискуссионным.

Результаты исследования уровней нейрогормонов представлены в таблице 1.

Ангиотензин II (АII) является ключевым компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [8,9]. В настоящем исследовании отмечено, что у всех наблюдаемых больных отмечалось снижение уровня циркулирующего АII по сравнению с здоровыми ( $p < 0,05$ ). При этом закономерно самые низкие значения АII зарегистрированы у больных ИБС без ХСН, что может свидетельствовать о высокой активности локального (тканевого) АII, синтезируемого кардиомиоцитами без участия ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), при бессимптомной дисфункции левого желудочка. Выявленный на фоне декомпенсации IV ФК достоверный рост показателя так и не превысил контрольных значений, что не позволяет рассматривать его в качестве маркера тяжести течения ХСН.

Полученные в работе данные противоречат большинству исследований, в которых содержание циркулирующего АII при тяжелой ХСН однозначно увеличивалось по сравнению с здоровыми лицами [10]. Указанные противоречия при клинически выраженной ХСН, по нашему мнению, могут быть связаны с небольшим количеством наблюдений, значительной вариабельностью индивидуальных значений АII, а также с различиями в длительности заболевания.

Обсуждаемые изменения концентрации циркулирующего АII не позволяют представить полную картину состояния РААС у больных

Таблица 1

## Концентрация нейрогормонов в плазме крови у больных ИБС

Группы	N	АП (пкг/мл)	АЛД (пкг/мл)	ЭТ-1 (фм/мл)	N-проМНП (фм/мл)	ФНО-α (пкг/мл)
Контроль	10	229,1±12,2	144,7±10,4	0,1±0,02	505,6±26,9	28,4±2,9
ГБ+ХСН 0	10	187,2±13,2*	85,4±8,1*	0,2±0,03*	549,8±27,8	32,6±4,6
ИБС+ХСН 0	20	109,0±6,6 *∇	88,1±7,4 *	1,0±0,1 *∇	626,7±27,9 *	22,8±2,3
ИБС+ХСН II	24	117,9±8,3 *∇	91,1±8,0 *	1,5±0,2 *∇°	1181,9±41,2 *∇°	34,7±3,1 °
ИБС+ХСН III	24	142,6±11,3 *∇°	86,7±5,9 *	2,2±0,2 *∇°#	1876,0±60,4 *∇°#	48,5±2,9 *∇°#
ИБС+ХСН IV	12	154,2±14,1 *°#	210,7±13,1 *∇°#◇	2,9±0,3 *∇°#	4241,8±127,9 *∇°#◇	34,7±4,1 °◇

Примечание:

N – количество обследованных; \* –  $p < 0,05$  с контролем; ∇ –  $p < 0,05$  с ГБ+ХСН 0;  
° –  $p < 0,05$  с ИБС+ХСН 0; # –  $p < 0,05$  с ИБС+ХСН II; ◇ –  $p < 0,05$  с ИБС+ХСН III;

ИБС, осложненной ХСН, без анализа секреции другого ее эффектора – альдостерона (АЛД).

Выяснено, что значения показателя в группах сравнения и основных группах ИБС с II-III ФК ХСН практически не отличались и были достоверно снижены по сравнению с здоровыми лицами в среднем на 60%. Максимальный уровень альдостерона зарегистрирован у больных с самой тяжелой ХСН IV ФК, который превысил контрольные значения в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ).

Указанные особенности секреции циркулирующего альдостерона свидетельствуют об «отставании» его активации от прогрессирующего увеличения тяжести ХСН, которое нивелируется только при выраженной декомпенсации у больных с постинфарктным кардиосклерозом.

Приведенные результаты, по нашему мнению, подтверждают многочисленные литературные данные, что функционирование РААС при развитии и прогрессировании ХСН определяется активностью локального альдостерона, синтезируемого кардиомиоцитами. Только на фоне выраженной декомпенсации циркулирующее звено альдостерона обеспечивает контроль за ремоделированием сердца.

Одним из ключевых звеньев сердечно-сосудистого континуума является эндотелиальная дисфункция, которой отводится ведущее место в патогенезе ХСН [11].

Анализ изменений концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1) в группах наблюдения показал, что у здоровых лиц данный нейрогормон присутствует в плазме периферической крови в небольших количествах. Возникновение ИБС без клинических проявлений ХСН сопровождается его достоверным ростом. Причем, у больных ИБС, начиная со стадии бессимптомной дисфункции ЛЖ, концентрация эндотелина-1 статистически значимо возрастала, достигая максимального уровня при III и IV ФК ХСН, и, соответственно, в 20-30 раз превысила контрольные значения.

Таким образом, для эндотелина-1 при развитии ИБС характерно раннее повышение активности, прогрессирующее по мере увеличения тяжести ХСН.

Основным фактором, противостоящим РААС, симпато-адреналовой системе и вазопрессину является система натрийуретических пептидов, наиболее важную роль в которой играет мозговой натрийуретический пептид (МНП) [12-14]. Существует предположение, что концентрация в плазме N-концевого предшественника МНП (N-проМНП) является более надежным маркером ранней дисфункции миокарда, чем уровень собственно МНП [15,16].

Проведенный анализ показал, что в основных группах наблюдения с ИБС нарастание

ФК ХСН сопровождалось прогрессивным увеличением концентрации N-проМНП. У пациентов с IV ФК ХСН отмечался значительный рост показателя до значений, в 8 раз превышающих уровень здоровых лиц и в 2 раза – III ФК ХСН.

Таким образом, у больных ИБС концентрация в плазме предшественника МНП имеет достоверную зависимость от ФК ХСН. Определение в плазме крови концентрации N-концевого предшественника МНП является надежным диагностическим маркером ХСН у больных ИБС.

В дополнение к нейрогуморальной концепции патогенеза ХСН получила распространение теория цитокиновой активации, признанными маркерами которой считаются провоспалительные цитокины и, в первую очередь, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) человека [17].

В проведенном нами исследовании статистически значимое повышение содержания ФНО- $\alpha$  зарегистрировано только в группе ИБС с III ФК ХСН. Развитие IV ФК ХСН привело к достоверному уменьшению концентрации ФНО- $\alpha$  до значений контрольной группы. Снижение концентрации ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови больных с тяжелой ХСН может быть обусловлено возросшим уровнем интерлейкина-6, который значительно увеличивает количество рецепторов к ФНО- $\alpha$ . Дефицит ФНО- $\alpha$  на ранних стадиях заболевания и при манифестированной ХСН позволяет прогнозировать тяжелое течение заболевания, неблагоприятный прогноз и требует проведения специфической «цитокиновой» терапии.

Подводя итог разделу, посвященному оценке нейрогуморальной регуляции кровообращения у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, необходимо отметить, что активация отдельных нейрогуморальных систем происходит на разных стадиях декомпенсации. Отмечено, что для одних нейрогормонов – N-проМНП и эндотелина-1 характерно раннее повышение активности, нарастающее по мере увеличения тяжести ХСН, для других – альдостерона и ФНО- $\alpha$  присуще некоторое «отставание» активации, которое нивелируется только при III и IV ФК ХСН.

Широкое внедрение в клиническую практику комплексного определения в плазме крови концентрации ангиотензина II, альдостерона, эндотелина-1, N-концевого предшественника МНП и ФНО- $\alpha$  человека позволит значительно сократить время обследования больных с подозрением на ХСН в сложных дифференциально-диагностических ситуациях.

Последнее десятилетие XX века стало временем бурного внедрения молекулярно-генетических методов исследования в кардиологию. Идентифицирован полиморфизм десятков генов, претендующих на роль генетических маркеров ХСН, и, в первую очередь, основных компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС): гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), гена ангиотензиногена (АТГ) и гена рецепторов 1 типа ангиотензина II (АТР1) [5, 7, 18, 19].

В настоящей работе распределение генотипов различных генов РАС во всех обследованных группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, а частота встречаемости аллелей была аналогичной популяциям западно-европейских стран.

Сравнительный анализ распределения частот встречаемости генотипов и аллелей гена АПФ показал, что достоверных различий между всеми группами наблюдения получено не было (табл. 2). Приведенные данные свидетельствуют об отсутствии зависимости между степенью тяжести ХСН и ID полиморфизмом гена АПФ у больных ИБС.

При анализе частоты встречаемости генотипов в каждой из групп наблюдения выявлено преобладание ID генотипа гена АПФ как в контроле, так и в двух группах сравнения с ГБ и ИБС без ХСН и основных группах ИБС, осложненной ХСН II-III ФК. Полученные результаты подтверждают отсутствие ассоциации ID полиморфизма гена АПФ с риском развития и прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с ИБС.

В доступной отечественной и зарубежной литературе отсутствуют сведения об ассоциации M235T полиморфизма гена АТГ с ХСН. В таблице 3 представлена частота генотипов и аллелей гена АТГ в группах наблюдения. Частота MM, MT и TT генотипов статистически значимо не отличалась между контролем, двумя группами сравнения и основными группами обследованных. При отдельном анализе каждой из включенных в исследование групп необходимо отметить пятикратное снижение гомозигот по T аллелю среди здоровых лиц по сравнению с M гомозиготами, сопровождающееся достоверным изменением соотношения M и T аллелей. Можно только предположить, что M аллель гена АТГ оказывает защитную роль в развитии ИБС. Однако, представленные результаты не позволяют считать структурный полиморфизм гена АТГ значимым в развитии ХСН у больных ИБС.

Таблица 2

## Распределение частот генотипов и аллелей гена АПФ у больных ИБС

Группы	N	Генотип						Аллель	
		II		ID		DD		I	D
		n	част	n	част	n	част	част	част
Контроль	10	3	0,30	7	0,70 *	0	0,00	0,65	0,35
ГБ+ХСН 0	10	2	0,20	7	0,70 *	1	0,10 °	0,55	0,45
ИБС+ХСН 0	20	4	0,20	13	0,65 *	3	0,15 °	0,53	0,47
ИБС+ХСН II	25	7	0,28	14	0,56 *	4	0,16 °	0,56	0,44
ИБС+ХСН III	25	4	0,16	14	0,56 *	7	0,28 °	0,44	0,56
ИБС+ХСН IV	10	3	0,30	5	0,50	2	0,20	0,55	0,45

Примечание:

N – количество обследованных; n – число обследованных с данным генотипом; част – частота;

\* –  $p < 0,05$  с II генотипом; ° –  $p < 0,05$  с ID генотипом

Таблица 3

## Распределение частот генотипов и аллелей гена АТГ у больных ИБС

Группы	N	Генотип						Аллель	
		MM		MT		TT		M	T
		n	част	n	част	n	част	част	част
Контроль	10	5	0,50	4	0,40	1	0,10 *	0,70	0,30 ♦
ГБ+ХСН 0	10	4	0,40	3	0,30	3	0,30	0,55	0,45
ИБС+ХСН 0	20	5	0,25	8	0,40	7	0,35	0,45	0,55
ИБС+ХСН II	25	6	0,24	16	0,64 *	3	0,12 °	0,56	0,44
ИБС+ХСН III	25	10	0,40	12	0,48	3	0,12 *°	0,64	0,36
ИБС+ХСН IV	10	2	0,20	5	0,50	3	0,30	0,45	0,55

Примечание:

част – частота; \* –  $p < 0,05$  с MM генотипом; ° –  $p < 0,05$  с MT генотипом; ♦ –  $p < 0,05$  с M аллелем.

Лица без заболеваний сердечно-сосудистой системы и пациенты с ИБС были типированы на полиморфный маркер A1166C гена АТР1 (таблица 4). Как видно из полученных данных, по частоте встречаемости AA, AC и CC генотипов, A и C аллелей все основные группы больных ИБС, осложненной ХСН, достоверно не отличались от контроля и двух групп сравне-

ния. Кроме того, не выявлено статистически значимых различий между пациентами с II-IV ФК ХСН на фоне ИБС.

Необходимо отметить, что CC генотип в обследованных группах или отсутствовал (в группе ГБ+ХСН 0), или встречался только у одного пациента (в группе контроля, ИБС+ХСН 0, ИБС+ХСН II, ИБС+ХСН IV). В связи

Распределение частот генотипов и аллелей гена АТР1 у больных ИБС

Группы	N	Генотип						Аллель	
		AA		AC		CC		A	C
		n	част	n	част	n	част	част	част
Контроль	10	4	0,40	5	0,50	1	0,10 °	0,65	0,35
ГБ+ХСН 0	10	4	0,40	6	0,60	0	0,00	0,70	0,30 ♦
ИБС+ХСН 0	20	12	0,60	7	0,35	1	0,05 *°	0,78	0,22 ♦
ИБС+ХСН II	25	8	0,32	16	0,64 *	1	0,04 *°	0,64	0,36
ИБС+ХСН III	25	9	0,36	14	0,56	2	0,08 *°	0,64	0,36
ИБС+ХСН IV	10	6	0,60	3	0,30	1	0,10 *	0,75	0,25 ♦

Примечание:

част – частота; \* –  $p < 0,05$  с AA генотипом; ° –  $p < 0,05$  с AC генотипом; ♦ –  $p < 0,05$  с A аллелем

с чем, полученные достоверные различия частот встречаемости AC и CC генотипов, а также A и C аллелей гена АТР1 в каждой из указанных групп наблюдения нельзя считать убедительными.

Таким образом, в настоящем исследовании не выявлено связи между полиморфизмом гена АТР1 и риском возникновения и прогрессирования ХСН у больных ИБС.

В целом, проведенный анализ структурных полиморфизмов генов PАС не подтвердил участия ID полиморфизма гена АПФ, M235T полиморфизма гена АТГ и A1166C полиморфизма гена АТР1 в развитии и прогрессировании ХСН у больных ИБС. Вероятно, полученные данные связаны с небольшим количеством наблюдений в обсуждаемых группах.

#### Выводы

1. На разных этапах прогрессирования хронической сердечной недостаточности у боль-

ных ИБС имеется определенная последовательность активации отдельных нейрогуморальных систем.

Повышение активности мозгового натрийуретического пропептида и эндотелина-1 начинается со стадии бессимптомной дисфункции левого желудочка и нарастает по мере увеличения тяжести хронической сердечной недостаточности.

Для альдостерона и фактора некроза опухоли- $\alpha$  характерно некоторое «отставание» активации, которое нивелируется только при III и IV функциональных классах ХСН.

2. ID полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента, M235T полиморфизм гена ангиотензиногена и A1166C полиморфизм гена рецепторов 1 типа ангиотензина II не являются значимыми в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных ИБС.

#### Литература

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) // Журнал сердечная недостаточность. 2004. Т. 5 (1). С. 4-7.

2. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the

quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis // Eur. Heart J. 2003. Vol. 24 (5). P. 442-463.

3. Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B. et al. The epidemiology of heart failure: Framingham Study // J. Am. Coll. Cardiol. 1993. Vol. 22 (suppl. A). P. 6A-13A.

4. Bay M., Kirk V., Parner J. et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular sys-

tolic function // Heart. 2003. Vol. 89 (2). P. 150-154.

5. Fatini C., Abbate R., Pepe G. et al. Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile: the role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen gene polymorphisms // Eur. Heart J. 2000. Vol. 21 (8). P. 633-638.

6. Fuat A., Murphy J.J., Hungin A.P. et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure // Br. J. Gen. Pract. 2006. Vol. 56 (526). P. 327-333.

7. Pfohl M., Koch M., Prescod S. et al. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism, coronary artery disease and myocardial infarction. An angiographically controlled study // Eur. Heart J. 1999. Vol. 20 (18). P. 1318-1325.

8. Katz A. Maladaptive hypertrophy and the cardiomyopathy of overload: Familial cardiomyopathies / In: Katz A. (ed.): Heart failure: Pathophysiology, molecular biology and clinical management. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins. 2000. P. 277-308.

9. Latini R., Masson S., Anand I. et al. The comparative prognostic value of plasma neurehormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT // Eur. Heart J. 2004. Vol. 25 (4). P. 292-299.

10. Serneri G.G., Boddi M., Cecioni I. et al. Cardiac angiotensin II formation in the clinical course of heart failure and its relationship with left ventricular function // Circ. Res. 2001. Vol. 88 (9). P. 961-968.

11. Zaman A.G., Helft G., Worthley S.G., Badimon J.J. The Role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease // Atherosclerosis. 2000. Vol. 149 (2). P. 251-256.

12. Groenning B.A., Nilsson J.C., Sondergaard L. et

al. Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations // Am. Heart J. 2002. Vol. 143 (5). P. 23-29.

13. Maisel A.S., Koon J., Krishnaswamy P. et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction // Am. Heart J. 2001. Vol. 141 (3). P. 367-374.

14. McDonagh T.A., Cunningham A.D., Morrison C.E. et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population // Heart. 2001. Vol. 86 (1). P. 21-26.

15. Gardner R.S., Ozalp F., Murday A.J. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure // Eur. Heart J. 2003. Vol. 24 (19). P. 1735-1743.

16. Gustafsson F., Badskj J., Hansen F.S. et al. Value of N-terminal proBNP in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in primary care patients referred for echocardiography // Heart Drug. 2003. Vol. 3. P. 141-146.

17. Feldman A.M., Combes A., Wagner D. et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure // Am. Col. Cardiol. 2000. Vol. 35 (3). P. 537-544.

18. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Моисеев В.С. Генетические аспекты хронической сердечной недостаточности // Тер. арх. 2000. Т. 72 (4). С. 75-77.

19. Шляхто Е.В., Конради А.О. Блокирование ренин-ангиотензиновой системы при артериальной гипертензии: фармакогенетический подход // Артериальная гипертензия. 2002. Т. 4 (3). С. 24-27.

#### Контактная информация:

Дорофеева Наталья Петровна – зав. кардиологическим отделением, д.м.н. КБ №1 ФГУ ЮОМЦ ФМБА России.

Тел.: 8-904-341-20-14, e-mail: ppmahogan@yandex.ru

Плескачев Сергей Александрович – к.м.н., главный врач КБ №1 ФГУ ЮОМЦ ФМБА России. Тел.: 8-903-401-68-51

Шлык Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №4

Ростовского государственного медицинского университета. Тел.: 8-928-229-56-65

Чигаева Евгения Владимировна – к.м.н, заместитель главного врача по медицинской части

КБ №1 ФГУ ЮОМЦ ФМБА России, тел.: 8-903-401-38-81

Тер-Ананьянц Елизавета Арташесовна – врач-кардиолог, КБ №1 ФГУ ЮОМЦ ФМБА России, тел.: 8-918-574-99-52

Машталова Ольга Георгиевна – врач-кардиолог, КБ №1 ФГУ ЮОМЦ ФМБА России, тел.: 8-903-439-58-20

Куликова Ирина Евгеньевна – врач-кардиолог, КБ №1 ФГУ ЮОМЦ ФМБА России, тел.: 8-918-536-71-79

Плескачев Александр Сергеевич – врач-кардиолог, КБ №1 ФГУ ЮОМЦ ФМБА России, тел.: 8-908-180-81-88

Тодоров Сергей Сергеевич – заведующий патологоанатомическим отделением КБ №1 ФГУ ЮОМЦ ФМБА России,

тел.: 8-918-508-37-89