

**Шамбатов  
Мураз Акбар оглы**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ  
ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОК С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ  
ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

**3.1.20. Кардиология**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

Екатеринбург – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель**

доктор медицинских наук, доцент

**Изможерова Надежда Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

**Гапон Людмила Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделом клинической кардиологии, отделением артериальной гипертонии и коронарной недостаточности Тюменского кардиологического научного центра – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук"

**Нечаева Галина Ивановна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «5» июня 2024 г. в «10» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.074.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета [www.usma.ru](http://www.usma.ru), а также на сайте ВАК при Минобрнауки России: [vak.minobrnauki.gov.ru](http://vak.minobrnauki.gov.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.2.074.02,  
доктор медицинских наук, профессор

**ГРИШИНА**  
**Ирина Федоровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее значимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и общей смертности [Самородская, Семенов, 2021; Dai et al., 2021; Joffres et al., 2013; Kearney et al., 2005; Rethy и et al., 2020].

Существуют гендерные различия в эпидемиологии, течении и особенностях медикаментозной терапии АГ [Ramirez, Sullivan, 2018]. Хорошо известно, что распространенность АГ различается среди мужчин и женщин в большинстве возрастных групп [Kearney et al., 2005; Zhang, Moran, 2017]. Так, молодые мужчины имеют более высокую заболеваемость АГ в сравнении с женщинами сопоставимого возраста [Zhang, Moran, 2017]. При этом, среди женщин старше 60 лет возрастает частота выявления АГ [Zhang, Moran, 2017].

Патогенетические различия АГ у мужчин и женщин заключаются в разной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатической нервной системы, половых гормонов, эндотелина-1 и иммунной системы [Авдеева К. С. и др., 2019; Баранова Е.И. и др., 2023; Барт Б.Я., Бороненков Г.М., Беневская В.Ф., 2001; Подзолков В.И. и др., 2010; Шляхто Е.В., Белоусов Ю.Б., Кириченко А.А., 2003; Reckelhoff, 2018; Song et al., 2020]. Имеются данные о том, что изменения в соотношении эстроген/андроген в пользу увеличения андрогенов, а также тревога и депрессия [Семенкова Г.Г., Матвиенко Е.Е., 2009], широко распространенные в постменопаузе, значимо определяют развитие АГ у женщин в данном периоде [Кириченко А.А., Танкиева З.М., 2008; Шишкова В.Н., Капустина Л.А., 2019; Kim et al., 2014; Maranon et al., 2014]. Описаны особенности эндотелиальной функции у женщин в постменопаузе [Толстов С.Н., Салов И.А., Ребров А.П., 2017]. Различия в патогенезе обуславливают и особенности медикаментозной терапии [Скибицкий В.В. и др., 2016; Muiesan et al., 2016].

Персонализированные рекомендации по лечению гипертонии у женщин и мужчин до конца не разработаны [Cífková, Strilchuk, 2022; James et al., 2014].

Постменопаузальный период занимает значимую часть продолжительности жизни современной женщины [Academic Committee of the Korean Society of Menopause, S.R. Lee, M.K. Cho, 2020]. Менопауза устанавливается при отсутствии менструаций в течение 12 месяцев и связана со снижением активности яичников [Артымук, 2014]. Возраст наступления менопаузы в западной популяции составляет от 40 до 58 лет, средний возраст - 51 год [Shifren et al., 2014; Zhu et al., 2018]. Постменопауза ассоциирована с увеличением количества хронических неинфекционных заболеваний, в том числе, существенно возрастает частота выявления сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [Аничков Д.А., Шостак Н.А., Журавлева А.Д., 2005; Academic Committee of the Korean Society of Menopause, S.R. Lee, M.K. Cho, 2020; Lewis, 2002; Mikkola, 2009]. В постменопаузе АГ приобретает особую значимость, являясь основной причиной смертности [Чазова И.Е. и др., 2008; Butkevich, Abraham, Phillips, 2000].

Специфические для пола факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин остаются малоизученными [Honigberg et al., 2019; Zhu et al., 2019]. Высокая частота выявления ССЗ обуславливает необходимость исследования дополнительных факторов риска и терапевтических мишеней [Авдеева К. С. и др., 2019]. В данном контексте внимание привлекает недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) – часто встречающаяся группа заболеваний, обусловленных нарушением развития коллагеновых и эластических волокон соединительной ткани, детерминированным генетически [РКО, 2013].

Анализ биохимических изменений, возникающих у пациенток с НДСТ, и поиск ассоциаций с заболеваниями сердечно-сосудистой системы может способствовать разработке новых алгоритмов диагностики, профилактики и лечения данной категории пациентов с учётом их индивидуальных особенностей.

В контексте поиска молекулярных маркеров НДСТ весьма интересны матриксные металлопротеиназы (ММП) и их тканевые ингибиторы (ТИМП), являющиеся маркерами деградации коллагеновых волокон [Cabral-Pacheco et al., 2020; Cui, Hu, Khalil, 2017; Wang, Khalil, 2018].

Среди дополнительных факторов, обуславливающих особенности течения АГ и антигипертензивной терапии, особое значение имеют генетические особенности, определяющие вышеуказанные параметры.

В настоящем исследовании в качестве гена-кандидата, обуславливающего особенности течения АГ, выбран полиморфный вариант *rs5918 ITGB3*. Полиморфизм T1565C T>C гена *ITGB3* (*rs5918*) ассоциирован с увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний [Heidenreich et al., 1990; Musunuru, Kathiresan, 2008; Preuss et al., 2010].

Понимание механизмов, приводящих к ремоделированию миокарда и сосудов, а также их связь с изменениями, характерными для постменопаузального периода, способствует разработке профилактических стратегий и индивидуальных терапевтических подходов для пациенток с АГ в постменопаузе.

#### **Цель исследования**

Оценка особенностей ремоделирования миокарда и брахиоцефальных артерий у женщин с АГ, имеющих НДСТ и различные аллельные варианты гена *ITGB3*.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить частоту выявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин, имеющих артериальную гипертензию.
2. Выявить особенности ремоделирования миокарда у женщин с артериальной гипертензией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани.
3. Определить особенности кровотока в брахиоцефальных артериях у пациенток с артериальной гипертензией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани.
4. Установить взаимосвязь между сывороточной концентрацией матриксной металлопротеиназы 9 типа и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа у пациенток с ремоделированием миокарда, заболеваниями сердечно-сосудистой системы и особенностями антигипертензивной терапии.
5. Оценить особенности ремоделирования миокарда у пациенток с артериальной гипертензией и различными полиморфными вариантами аллеля *rs5918* гена *ITGB3*.

#### **Научная новизна**

В диссертационной работе изучена частота выявления НДСТ у женщин, находящихся в постменопаузе, имеющих АГ и постоянно проживающих в городе Екатеринбурге.

Исследованы частоты выявления сердечно-сосудистых заболеваний, эхокардиографические параметры и особенности ремоделирования брахиоцефальных артерий у женщин, находящихся в постменопаузе, установлены ассоциации данных параметров с частотой выявления НДСТ, частотой выявления различных аллельных вариантов гена *ITGB3*. Определены сывороточные концентрации ММП-9 и ТИМП-1, установлены ассоциации с ремоделированием миокарда и структурой антигипертензивной терапии.

### **Практическая значимость**

У женщин в поздней постменопаузе с АГ и НДСТ выявлены изменения в структурно-геометрическом ремоделировании левых камер сердца и нарушение диастолической функции (ДФ). Также обнаружены ассоциации между полиморфным вариантом rs5918 гена *ITGB3* и диастолической дисфункцией (ДД) левого желудочка (ЛЖ). У пациенток с НДСТ выявлены изменения, связанные с участием позвоночных артерий в циркуляции головного мозга. Оценены сывороточные концентрации ММП-9 и ТИМП-1, которые также ассоциированы с различными типами ремоделирования миокарда ЛЖ и ДД. Результаты исследования позволяют с научных позиций обосновать новые подходы к комплексной диагностике и терапии пациенток с АГ, находящихся в поздней постменопаузе. Выявлены особенности ультразвукового исследования структурно-функционального состояния камер сердца и церебральной гемодинамики.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику позволит улучшить результаты диагностики и лечения АГ у женщин в постменопаузе на основе персонализированного подхода.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В выборке пациенток, имеющих АГ, НДСТ верифицирована в 22% случаев.
2. Пациенты с НДСТ и АГ характеризуются начальными нарушениями диастолической функции, соответствующими I степени диастолической дисфункции (ДД), гипертрофическим ремоделированием миокарда левого желудочка.
3. У пациентов с АГ и НДСТ выявлены изменения интегральных показателей церебрального кровотока, свидетельствующие об участии средней мозговой артерии в экстрацеребральной и интрацеребральной циркуляции.
4. Повышение активности ММП-9 и снижение активности ТИМП-1 может рассматриваться в качестве биохимических маркеров диастолической дисфункции, ремоделирования ЛЖ и ИБС у пациентов с АГ.
5. Пациенты с АГ и полиморфизмом rs5918 гена *ITGB3* характеризуются нарушением диастолической функции и гипертрофическим ремоделированием левого желудочка.

### **Личный вклад автора в исследование**

Личный вклад автора заключается в разработке дизайна исследования, включении пациентов в исследование, непосредственном клиническом обследовании пациентов, статистической обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке материалов для публикаций и докладов, внедрении результатов в клиническую практику.

### **Внедрение в практику**

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, внедрены в клиническую практику терапевтов, кардиологов поликлиники ФГБУН Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук и ГБУЗ СО "ЦГКБ № 6" город Екатеринбург.

Основные положения, выносимые на защиту, включены в проводимые на кафедре госпитальной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, лекции и семинары (заведующий кафедрой - д.м.н. А.А. Попов).

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на Форуме терапевтов СКФО «Диалоги о внутренней медицине VIII (Махачкала, 2023 г.), VIII международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2023 г.), XVII Национальном конгрессе

терапевтов (Москва 2022 г.), VII международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2022 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2022 г.), V Зимней школе молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии (Москва 2022 г.), VI Съезде терапевтов Уральского Федерального округа, (Екатеринбург, 2022 г.), V Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (Санкт-Петербург 2022 г.), XVI Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва 2021 г.), IV Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (Санкт-Петербург 2021 г.), VI Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения», (Екатеринбург, 2021 г.), V Съезде терапевтов Уральского Федерального округа, (Екатеринбург, 2020 г.), XIV Национальном конгрессе терапевтов (Москва 2020 г.), а также заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (Протокол № 1 от 29.08.2023).

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 4 - в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 2 - в журналах, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством наблюдений, большим объёмом проанализированной научной литературы и использованием современных методов диагностики и статистического анализа. Научные положения, выводы и практические рекомендации подкреплены графическими данными и таблицами, научно обоснованы.

#### **Объем и структура диссертации**

Текст диссертации изложен на 136 страницах, содержит 18 таблиц и 7 рисунков. Структура диссертации представлена введением, обзором литературы, 4 главами результатов собственного исследования, обсуждением, выводами, практическими рекомендациями. Список литературы насчитывает 248 публикаций, в том числе 59 отечественных и 189 иностранных.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материал и методы исследования**

Проведено обследование женщин, обратившихся на терапевтический прием по проблеме менопаузы на базу кафедры фармакологии и клинической фармакологии (заведующий кафедрой д.м.н., проф. Н.В. Изможерова) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ в период с 2020 по 2022 гг. Набор клинического материала, лабораторные и инструментальные исследования осуществлялись на базе поликлиники ФГБУН Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук.

Дизайн исследования: одномоментное. В выборку включены 123 женщины, находящиеся в поздней постменопаузе. Медиана возраста пациенток, включенных в исследование, составила 67 лет (65÷70 лет), продолжительность менопаузы – 18 лет (16÷21 год).

Критерии включения: продолжительность периода постменопаузы не менее 5 лет, наличие артериальной гипертензии, наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: психические и когнитивные расстройства, затрудняющие контакт, необходимость в постороннем уходе.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (ФГБОУ ВО УГМУ на заседании №6 от 18.09.2020 г). Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Дополнительно одобрены протокол исследования полиморфизма гена *ITGB3* и форма информированного добровольного согласия на проведение молекулярно-генетического исследования (ФГБОУ ВО УГМУ на заседании № от 18.02.2022г).

Сбор анамнеза произведен по специально подготовленной оригинальной карте исследования.

Диагноз АГ устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества [Кобалава Ж.Д. и др., 2020].

Верификация НДСТ проводилась согласно клиническим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов [Акатова Е. В. и др., 2019]. Для установления диагноза НДСТ требовалось определить клинические признаки поражения не менее, чем двух систем органов: опорно-двигательной, сердечно-сосудистой, бронхо-легочной, пищеварительной, нервной или органов зрения. НДСТ выявлена у 27 пациенток.

Общая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

Показатель	Вся выборка (n=123)	Пациентки с АГ и НДСТ (n=27)	Пациентки с АГ без НДСТ (n=96)	p
Возраст, лет	67 (65÷70)	67 (64÷70)	68 (65÷70)	0,45
Продолжительность постменопаузы, лет	18 (16÷21)	18 (14÷20)	18 (16÷21,5)	0,24
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,1 (26,2÷32,4)	27,4 (25,2÷31,7)	30,3 (26,7÷33,7)	<0,01
Стадия гипертонической болезни, n (%)				
1 стадия	7 (6%)	3 (11%)	4 (4%)	0,36
2 стадия	56 (45%)	11 (41%)	45 (47%)	0,73
3 стадия	60 (49%)	13 (48%)	47 (49%)	0,89
Степень АГ, n (%)				
1 степень	26 (21%)	5 (19%)	21 (22%)	0,70
2 степень	36 (29%)	10 (37%)	26 (27%)	0,32
3 степень	61 (50%)	12 (44%)	49 (51%)	0,54
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе, n (%)	3 (3%)	2 (7%)	1 (1%)	0,09
Ишемический инсульт в анамнезе, n (%)	3 (2%)	1 (4%)	2 (2%)	0,65
ИБС, n (%)	28 (23%)	6 (22%)	22 (23%)	0,85
ИМ в анамнезе, n (%)	3 (2%)	0 (0%)	3 (3%)	0,82

Показатель	Вся выборка (n=123)	Пациентки с АГ и НДСТ (n=27)	Пациентки с АГ без НДСТ (n=96)	p
Стенокардия напряжения, n (%)	26 (21%)	6 (22%)	20 (21%)	0,88
Пароксизмальная фибрилляция предсердий, n (%)	12 (10%)	1 (4%)	11 (11%)	0,19
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	52 (41%)	10 (37%)	42 (44%)	0,69
Стадия ХСН, n (%)				
1 стадия	28 (23%)	7 (26%)	21 (22%)	0,66
2А стадия	24 (20%)	3 (11%)	21 (22%)	0,33
2Б стадия	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
3 стадия	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Функциональный класс ХСН, n (%)				
I ФК	10 (8%)	4 (15%)	6 (6%)	0,30
II ФК	31 (25%)	3 (11%)	28 (29%)	<0,01
III ФК	11 (9%)	3 (11%)	8 (8%)	0,66
IV ФК	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	19 (15%)	5 (19%)	15 (16%)	0,72
Общий холестерин	5,30 (4,70÷6,21)	5,84 (4,90÷6,89)	5,13 (4,30÷6,08)	0,04
Триглицериды	1,17 (0,90÷1,62)	0,96 (0,71÷1,58)	1,19 (0,91÷1,63)	0,18
ХС ЛПВП	1,52 (1,31÷1,77)	1,69 (1,46÷1,92)	1,47 (1,26÷1,72)	0,03
ХС ЛПНП	3,32 (2,60÷3,93)	3,55 (2,81÷4,43)	3,00 (2,29÷3,67)	0,15

В структуре медикаментозной терапии у пациенток с АГ, ассоциированной с НДСТ, и АГ без НДСТ статистически значимых различий не установлено.

Иммунохимический анализ сыворотки проведён методом твердофазного гетерогенного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-систем «RayBio» (США); для определения ММП-9 и ТИМП-1 применен комплекс, включающий планшетный иммуноферментный анализатор «Thermo Scientific» Multiskan GO (Япония), вошер Thermo Scientific Wellwash (Япония) и шейкер-термостат Elmi (ST-3L), Латвия. Стоит отметить, что данные параметры являются исследовательскими и референтные значения для них не установлены.

Оценка липидного обмена включала определение общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) с помощью ферментативного колориметрического метода (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария).

Для проведения молекулярно-генетического анализа использованы образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Полиморфизмы *rs5918* (*T1565C*, T>C) гена *ITGB3* оценивались методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-RT). Геномная ДНК из цельной венозной крови (пробирки с ЭДТА) выделена с помощью набора РеалБест ГенМаг (Вектор-Бест, Россия). Амплификация выполнялась на амплификаторе



детектирующем ДТпрайм («ДНК-Технология», Россия). В результате исследования генетического полиморфизма T1565C определялись 3 варианта генотипов: ТТ, ТС, СС. Распределение аллелей соответствовало равновесию Харди–Вайнберга.

Проведено стандартное трансторакальное эхокардиосканирование в 2D, доплеровском и цветном М-режимах на аппарате Mindray M7 в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии, Европейской ассоциации визуализации сердечно-сосудистых заболеваний и Российского кардиологического общества, 2020 г. [Российское кардиологическое общество (РКО), 2020; Nagueh et al., 2016; Porter et al., 2018]. Сократительную функцию миокарда ЛЖ оценивали по методу Simpson в четырех и двухкамерной апикальных позициях в В-режиме [Nagueh et al., 2016; Porter et al., 2018].

При определении структурно-геометрических вариантов ремоделирования левого желудочка использовалась классификация, предложенная Ganau [Ganau и др., 1992].

Рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по формуле (1).

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ тела} \text{ (г/м}^2\text{)} \quad (1)$$

где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка;

ППТ – площадь поверхности тела, рассчитанная по формуле Dubois [BuBois EF, 1989].

Нормальные значения ИММЛЖ для женщин —  $\leq 95$  г/м<sup>2</sup>.

Относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ) определялась по формуле (2) [Nagueh et al., 2016; Porter et al., 2018].

$$\text{ОТС} = (\text{ТМЖПд} + \text{ТЗСд}) / \text{КДР ЛЖ} \quad (2)$$

где ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки, измеренная в диастолу;

ТЗС – толщина задней стенки левого желудочка, измеренная в диастолу;

КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка.

С учетом значений ИММЛЖ, у пациентов с нормальными значениями показателя ИММЛЖ определялись следующие типы ремоделирования левого желудочка: нормальная геометрия (НГ) ЛЖ – при ОТС  $\leq 0,42$ ; концентрическое ремоделирование (КР) ЛЖ – при ОТС более 0,42. У пациентов с ИММЛЖ выше нормы проводилось распределение на концентрический и эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка. Если значение ОТС превышало 0,42, то верифицировали концентрическую гипертрофию (КГ) ЛЖ, если значение ОТС было менее 0,42 – эксцентрическую гипертрофию (ЭГ) ЛЖ [Ganau et al., 1992].

ДФ ЛЖ оценивали по трансмитральному потоку с использованием показателей максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е) и предсердной систолы (А), времени замедления раннего диастолического наполнения (DT) [Lang et al., 2015; Obokata, Reddy, Borlaug, 2020].

Диастолическую дисфункцию (ДД) определяли при наличии трех любых критериев из четырех: скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу  $e'$  (септальная)  $< 7$  см/с и/или  $e'$  (боковая)  $< 10$  см/с;  $E/e' > 14$ ; индексированный объем ЛП  $> 34$  мл/м<sup>2</sup>; скорость трикуспидальной регургитации  $> 2,8$  см/с [Российское кардиологическое общество (РКО), 2020; Lang et al., 2015; Nagueh et al., 2016; Porter et al., 2018].

ДД I степени (или замедленная релаксация) определяли при  $E / A \leq 0,8$  и скорости  $E \leq 50$  см/с. При наличии, как минимум, двух критериев из перечисленных:  $E / e' > 14$ ; объемный индекс левого предсердия  $\geq 34$  мл/м<sup>2</sup>; скорость трикуспидальной регургитации  $> 2,8$  м/с, - определяли II степень ДД (псевдонормальный тип) [Российское кардиологическое общество (РКО), 2020; Lang et al., 2015; Nagueh et al., 2016; Porter et al., 2018]. III степень ДД (рестриктивный тип нарушения ДФ) устанавливали при наличии структурных изменений сердца и  $E/A$  более 2 [Lang et al., 2015; Obokata, Reddy, Borlaug, 2020].

120 пациенткам проведено ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных отделов артерий брахиоцефальной зоны с цветным доплеровским картированием в поперечном и продольном сечениях передним, латеральным и заднелатеральным доступами на аппарате SAMSUNG H60 по стандартному протоколу. 3 пациентки, перенесшие острые нарушения мозгового кровообращения, исследованию БЦА не подвергались. Нормальной толщиной комплекса интима-медиа (ТКИМ) признавалась при значениях  $<0,9$  мм, увеличение ТКИМ более 1,3 мм трактовалось как наличие атеросклеротической бляшки (АБ) [Aboyans и др., 2018; Sprynger и др., 2018]. Показатели периферического сопротивления артерий оценивали с помощью расчёта индекса сопротивления (индекс Пурсело) и пульсационного индекса (индекс Гослинга). Также у 79 пациенток (19 пациенток с НДСТ и 60 пациенток без НДСТ) были доступны линейные показатели кровотока в средней мозговой артерии (СМА).

#### Статистическая обработка

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета «STATISTICA 13.0» (StatSoft Incorporation, США) (№ лицензии JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Нормальность распределения для каждого ряда экспериментальных данных предварительно оценивали с помощью W-теста Шапиро – Уилка. В случае подтверждения нормальности распределения сравниваемых показателей использовали параметрические методы оценки: дисперсионный анализ по однофакторной схеме. Если нормальность распределения показателей не была подтверждена для всех без исключения групп данных, применяли непараметрические методы, в частности U-критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test) (z) или H-тест Краскела – Уоллиса (Kruskal – Wallis ANOVA) при сравнении двух или нескольких независимых выборок соответственно. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с помощью откорректированного метода Вальда в пакете Epicalcs (Eclipse Digital Imaging, 1997) при использовании четырехпольных таблиц. Различия считались значимыми, если 95% доверительный интервал (ДИ) не включал значение 1.0. Различия признавались значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Проводился многофакторный дисперсионный анализ для оценки влияния качественных признаков на зависимую переменную.

Мера усреднения данных — медиана (Me), мера разброса — интерквартильный размах ( $Q1 \div Q3$ ). Различия оценивали с использованием критериев Манна – Уитни и Краскела-Уоллиса. Различия и корреляции признавались значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### Результаты исследования структурно-геометрических параметров, показателей систолической и диастолической функции у пациенток с АГ и НДСТ

Проведено сравнение морфофункциональных показателей камер сердца, систолической и диастолической функций у пациенток с АГ и НДСТ с показателями пациенток с АГ без НДСТ (таблица 2).

Таблица 2 - Морфофункциональные параметры диастолической функции ЛЖ у больных с ДД и сохранной ФВ ЛЖ на фоне АГ и НДСТ

Показатель	АГ с НДСТ (n=27)	АГ без НДСТ (n=96)	P
ПЗР ЛП, мм	46,50 (43,0÷51,0)	45,00 (38,00÷54,00)	0,59
Индексированный объем ЛП, мл/м <sup>2</sup>	45,00 (40,00÷59,00)	43,5 (36,50÷49,00)	0,01
Индексированный объем ПП, мл	24,43 (16,71÷27,62)	23,10 (17,34÷28,15)	0,75
КДО, мл	95,00 (84,50 ÷103,50)	100,50 (91,00 ÷110,00)	0,04

Показатель	АГ с НДСТ (n=27)	АГ без НДСТ (n=96)	P
КСО, мл	29,50 (24,50÷35,00)	32,00 (28,00 ÷37,00)	0,09
Толщина МЖП, мм	10,25 (9,35 ÷11,00)	10,00 (9,50 ÷11,00)	0,99
ОТЗСЛЖ, мм	0,40 (0,37÷0,44)	0,40 (0,36÷0,44)	0,53
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	100,00 (91,00÷114,00)	103,50 (94,00 ÷115,00)	0,69
УО, мл	65,00 (58,00÷73,00)	70,50 (63,00÷76,00)	0,04
ФВ, %	69,00 (60,00÷70,00)	67,50 (63,00÷70,00)	0,93
ФУ, %	39,00 (37,50÷42,00)	38,25 (36,00÷40,50)	0,15
Е, см/с	69,50 (59,50÷77,50)	62,50 (55,00÷74,00)	0,39
А, см/с	73,50 (69,00÷89,50)	74,00 (66,00÷90,00)	0,71
Е/А	0,91 (0,70÷1,05)	0,84 (0,68÷1,11)	0,98
e'	6,90 (5,80÷7,30)	8,10 (7,70÷9,60)	0,01
Е/e'	11,10 (9,80÷12,30)	8,7 (6,80÷9,10)	0,01
DT, мс	200,00 (160,00÷225,00)	210,00 (190,00 ÷234,00)	0,30
КДД, мм рт.ст	8,33 (5,78÷9,01)	7,86 (6,67; 9,12)	0,61
КДНС, дин/см <sup>2</sup>	7,20 (6,11÷9,97)	6,71 (4,73÷8,81)	0,19

Пациентки с АГ и НДСТ имели изменения параметров ДФ, которые свидетельствует о нарушении процессов активной релаксации и повышении жесткости миокарда ЛЖ (таблица 2).

Параметры, отражающие позднее диастолическое наполнение ЛЖ, оказались у пациенток с АГ и НДСТ статистически значимо выше в сравнении с пациентками с АГ без НДСТ. Увеличение КДНС ЛЖ в конце диастолы у пациенток с АГ, ассоциированной с НДСТ, косвенно свидетельствует о более выраженном нарушении ДФ ЛЖ в сравнении с пациентками, имеющими только АГ.

При проведении сравнительного анализа частоты встречаемости степеней ДД у 122 пациенток (99%) были выявлены нарушения диастолической функции ЛЖ. Среди пациенток с АГ и НДСТ у 16 пациенток (59%) была обнаружена ДД 1 степени, а у 11 пациенток (41%) была выявлена ДД 2 степени. ДД 3 степени не была выявлена ни в одном случае (рисунок 1). У одной пациентки (1%), страдающей АГ без НДСТ, была обнаружена нормальная ДФ. У 69 пациенток с АГ без НДСТ (72%) была обнаружена ДД I степени, а у 26 пациенток (27%) была выявлена ДД II степени. Статистически значимых различий в частоте выявления различных степеней ДД между группами с НДСТ и без нее не было обнаружено ( $\chi^2 = 1,72$ ;  $p = 0,19$ ).

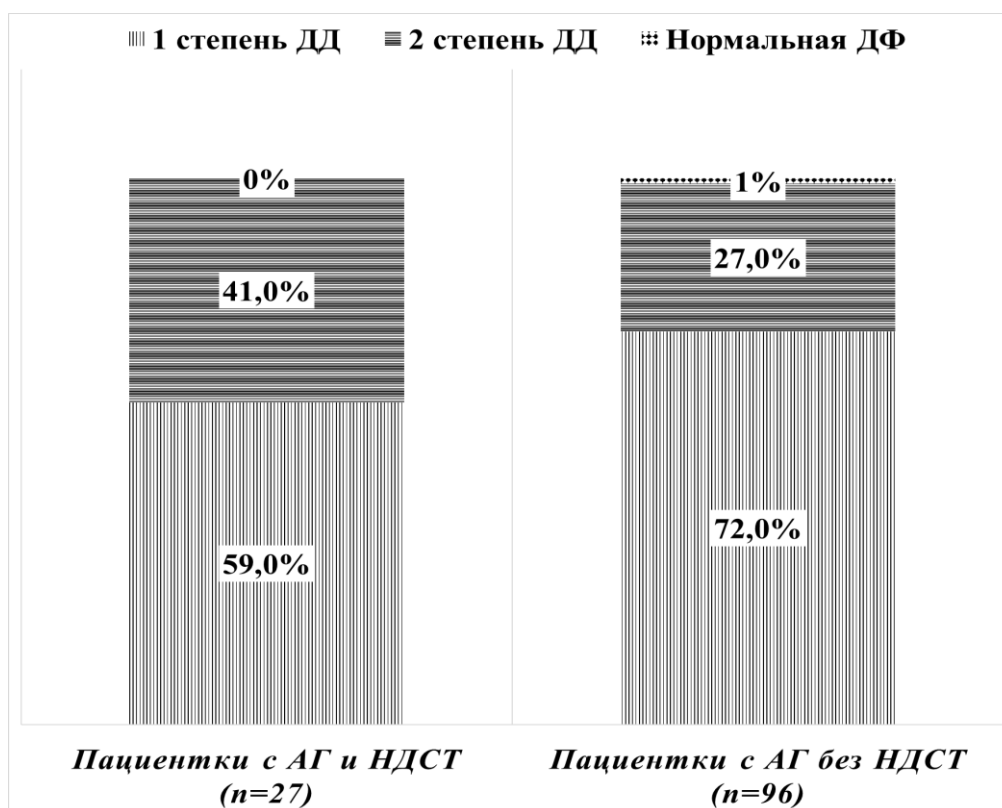


Рисунок 1 - Частота выявления различных степеней диастолической дисфункции у пациенток с АГ с ЛЖ и без нее.

Таким образом, несмотря на схожесть клинической картины и спектра встречаемости различных степеней ДД, при условии нормальной фракции выброса ЛЖ, рассчитанной по стандартной методике Simpson, было выявлено, что больные с АГ и ЛЖ имели более выраженное нарушение диастолической функции левого желудочка, чем пациенты с АГ без ЛЖ.

При оценке частоты выявления различных морфометрических вариантов ремоделирования миокарда ЛЖ у пациенток с ЛЖ установлено, что 8 (30%) пациенток имели НГ ЛЖ, в 3 (10%) случаях установлено КР ЛЖ, в 8 (30%) случаях установлена КГ ЛЖ, в 8 (30%) случаях выявлена ЭГ ЛЖ. Среди пациенток с АГ, не имеющих ЛЖ, НГ ЛЖ выявлена в 26 (27%) случаях, в 6 (6%) случаях выявлено КР ЛЖ, в 26 (27%) случаях выявлена КГ ЛЖ и в 38 (40%) случаях верифицирована ЭГ ЛЖ, различия между группами незначимы (таблица 3).

Таблица 3 - Частота выявления различных морфометрических вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка

Вариант ремоделирования	Вся выборка (n=123)	АГ с ЛЖ (n=27)	АГ без ЛЖ (n=96)	$\chi^2$ ; p
НГ ЛЖ, n (%)	34 (28%)	8 (30%)	26 (27%)	0,07;0,79
КР ЛЖ, n (%)	9 (7%)	3 (10%)	6 (6%)	0,67;0,41
КГ ЛЖ, n (%)	34 (28%)	8 (30%)	26 (27%)	0,07;0,79
ЭГ ЛЖ, n (%)	46 (37%)	8 (30%)	38 (40%)	0,91;0,34

Примечание: значения представлены в виде абсолютных чисел, (%)

Исследование, проведенное на группе пациенток с АГ, ассоциированной с НДСТ, показало, что кальцификация створок митрального и аортального клапанов была обнаружена в 7 (26%) случаях. В группе пациенток с АГ без НДСТ это число составило 16 (17%). Дополнительно было выявлено, что кальцинаты в фиброзных кольцах были обнаружены в 19 (70%) случаях у пациенток с АГ и НДСТ и в 85 (89%) случаях у пациенток без НДСТ ( $\chi^2=4,71$ ;  $p=0,03$ ), различия статистически значимы.

В настоящем исследовании установлено, что у пациенток, страдающих АГ и НДСТ, наблюдается более выраженная ДД и ремоделирование миокарда в сравнении с теми, у кого есть только АГ. Это свидетельствует о том, что НДСТ оказывает значительное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы.

### Результаты исследования церебрального кровотока у пациенток с АГ и НДСТ

Для оценки особенностей церебрального кровотока у пациенток с НДСТ проведена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) артерий брахиоцефальной зоны, из исследования на данном этапе исключены 3 пациентки, перенесшие ОНМК. Увеличение ТКММ установлено в 18 (67%) случаях у пациенток с АГ, ассоциированной с НДСТ, и в 63 (65%) случаях у больных с АГ без НДСТ, различия незначимы. Атеросклеротические бляшки выявлены у 17 (68%) пациенток с АГ, ассоциированной с НДСТ, и у 62 (67%) пациенток с АГ без НДСТ.

В исследуемых группах выявлены макрососудистые изменения в виде С- и S-образной извитости внутренней сонной артерии (ВСА), общей сонной артерии (ОСА) и извитости позвоночной артерии (ПА), что указывает на ремоделирование сосудистой стенки, направленное на поддержание необходимого внутрипросветного давления крови и сохранение системы ауторегуляции кровотока у пациенток исследуемых групп. Более высокая частота регистрируемой извитости позвоночной артерии - в 8 (30%) случаях у пациенток с АГ и НДСТ против 9 (9%) случаев у пациенток с АГ без НДСТ ( $\chi^2=5,77$ ,  $df=1$ ,  $p=0,02$ ) - позволяет предположить более значимое снижение упруго-эластических свойств артерий у последних.

При оценке скоростных характеристик кровотока на экстракраниальном уровне в бассейнах ОСА и ВСА установлено сохранение адекватного кровотока в исследуемом бассейне среди пациенток как с НДСТ, так и без нее. Аналогичные результаты получены и в отношении кровотока в СМА, на что указывает повышение показателей напряжения стенки СМА (PI) в ответ на снижение кровотока на интракраниальном уровне. Представленные данные свидетельствуют о ремоделировании сосудистой стенки и сохранении миогенного механизма ауторегуляции сосудистого тонуса на экстракраниальном уровне в бассейне ОСА и ВСА. На интракраниальном уровне каротидного бассейна у пациентов исследуемых групп наблюдались компенсаторные реакции, направленные на поддержание стабильности перфузии головного мозга (таблица 4).

Таблица 4 - Показатели УЗДГ БЦА в исследуемых группах.

Сосуд	Параметр	Пациенты с НДСТ (n=27)		Пациентки без НДСТ (n=93)		p	
		Слева	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа
ОСА	Vs, см/с	70,0 (60,0÷74,0)	64,0 (58,0÷76,0)	66,0 (58,0÷76,0)	68,0 (54,0÷78,0)	0,942	0,951
	Vd, см/с	21,0 (17,0÷23,0)	20,00 (16,82÷23,80)	20,00 (17,3÷22,0)	19,04 (17,0÷23,00)	0,684	0,793

ОСА	RI	0,70 (0,67÷0,73)	0,70 (0,67÷0,74)	0,69 (0,66÷0,73)	19,0 (17,0÷23,0)	0,670	0,350
	PI	1,08 (1,01÷1,15)	1,08 (1,01÷1,17)	1,05 (0,99÷1,15)	1,03 (1,00÷1,13)	0,614	0,357
BCA	Vs, см/с	60,0 56,0÷75,00	61,00 50,0÷80,00	63,0 (54,0÷74,0)	60,0 (50,0÷74,0)	0,990	0,594
	Vd, см/с	26,5 (23,7÷31,6)	25,0 (20,7÷32,0)	24,5 (21,9÷29,0)	24,0 (20,1÷25,9)	0,314	0,367
	RI	0,60 (0,58÷0,63)	0,59 (0,57÷0,62)	0,60 (0,57÷0,69)	0,60 (0,57÷0,63)	0,902	0,645
	PI	0,86 (0,82÷0,88)	0,84 (0,80÷0,90)	0,86 (0,80÷0,92)	0,86 (0,80÷0,91)	0,991	0,674
ПА	Vs, см/с	40,0 (32,0÷49,0)	40,0 (36,0÷46,0)	40,0 (36,0÷49,00)	40,0 (35,0÷46,00)	0,301	0,912
	Vd, см/с	14,0 (10,2÷16,0)	17,0 (14,0÷19,0)	15,0 (13,0÷17,0)	14,0 (11,0÷18,0)	0,237	0,049
	RI	0,65 (0,55÷0,69)	0,62 (0,53÷0,68)	0,66 (0,63÷0,70)	0,67 (0,60÷0,71)	0,497	0,154
	PI	0,96 (0,75÷1,05)	0,91 (0,77÷0,99)	1,14 (1,07÷1,16)	0,98 (0,92÷1,08)	0,493	0,001
СМА (n=79)	Vs, см/с	69,0 (62,0÷74,0)	71,0 (59,0÷75,0)	66,0 (58,0÷70,5)	68,0 (60,0÷75,5)	0,343	0,241
	Vd, см/с	33,0 (28,00÷35,5)	34,0 (26,00÷36,0)	29,0 (23,50÷32,0)	27,5 (25,00÷33,0)	0,029	0,037
	RI	0,52 (0,45÷0,64)	0,55 (0,46÷0,69)	0,66 (0,51÷0,73)	0,63 (0,55÷0,79)	0,102	0,234
	PI	0,79 (0,71÷0,87)	0,77 (0,70÷0,90)	0,86 (0,81÷0,97)	0,92 (0,84÷1,03)	0,033	0,001

Примечание: значения представлены в виде Медианы (Q1÷Q3)

Оценка скоростных характеристик кровотока в ПА выявила статистически значимое снижение Vd на фоне низких значений пульсационного индекса правой позвоночной артерии у пациенток с НДСТ, что может являться следствием участия позвоночных артерий в экстрацеребральной и интрацеребральной циркуляции на фоне более значимого снижения упруго-эластических свойств артерий. В условиях сниженного кровотока по СМА позвоночные артерии у пациенток с НДСТ в качестве шунта обеспечивают сохранение регионарного кровотока головного мозга на достаточном уровне.

#### **Результаты исследования сывороточной концентрации ММП-9 и ТИМП-1 у пациенток с АГ, ассоциированной с НДСТ, и у пациенток с АГ без НДСТ**

Сывороточная концентрация ММП-9 и ТИМП-1 была доступна у 84 пациенток. Сформированы 2 группы сравнения: 22 пациентки с АГ, ассоциированной с НДСТ, и 62 пациентки с АГ без НДСТ.

Медиана сывороточной концентрации ММП-9 - 2295,00 (923,60÷4114,00) нг/мл, концентрация ТИМП-1 составила - 17010,00 (16780,00÷17170,00) нг/мл, отношение ММП-9/ТИМП-1 - 0,14 (0,05÷0,24).

Таблица 5 – Сывороточная концентрация ММП-9 и ТИМП-1 у пациенток с НДСТ и без нее

Показатель	Вся выборка (n=84)	АГ и НДСТ (n=22)	АГ без НДСТ (n=62)	p
ММП-9, нг/мл	2295,00 (923,60÷4114,00)	2295,00 (923,60÷4114,00)	2370,00 (1303,00÷3154,00)	0,63
ТИМП-1, нг/мл	17010,00 (16780,00÷17170,00)	17010,00 (16780,00÷17170,00)	16990,00 (16740,00÷17100,00)	0,42
ММП-9/ ТИМП-1, усл.ед.	0,14 (0,05÷0,24)	0,14 (0,05÷0,24)	0,15 (0,08÷0,20)	0,93

Статистически значимых различий сывороточной концентрации ММП-9 у пациенток с АГ и НДСТ и пациенток с АГ без НДСТ не установлено (таблица 5).

У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) обнаружены более высокие значения ММП-9 в сыворотке крови и соотношения ММП-9/ТИМП-1 ( $p=0,02$ ). Эти изменения указывают на увеличение активности маркеров деградации коллагена у пациентов с АГ и ИБС.

Посредством однофакторного ANOVA анализа выявлено значимое снижение концентрации ММП-9 у пациенток с ИБС, получающих БРА – II 1 типа (рисунок 2).

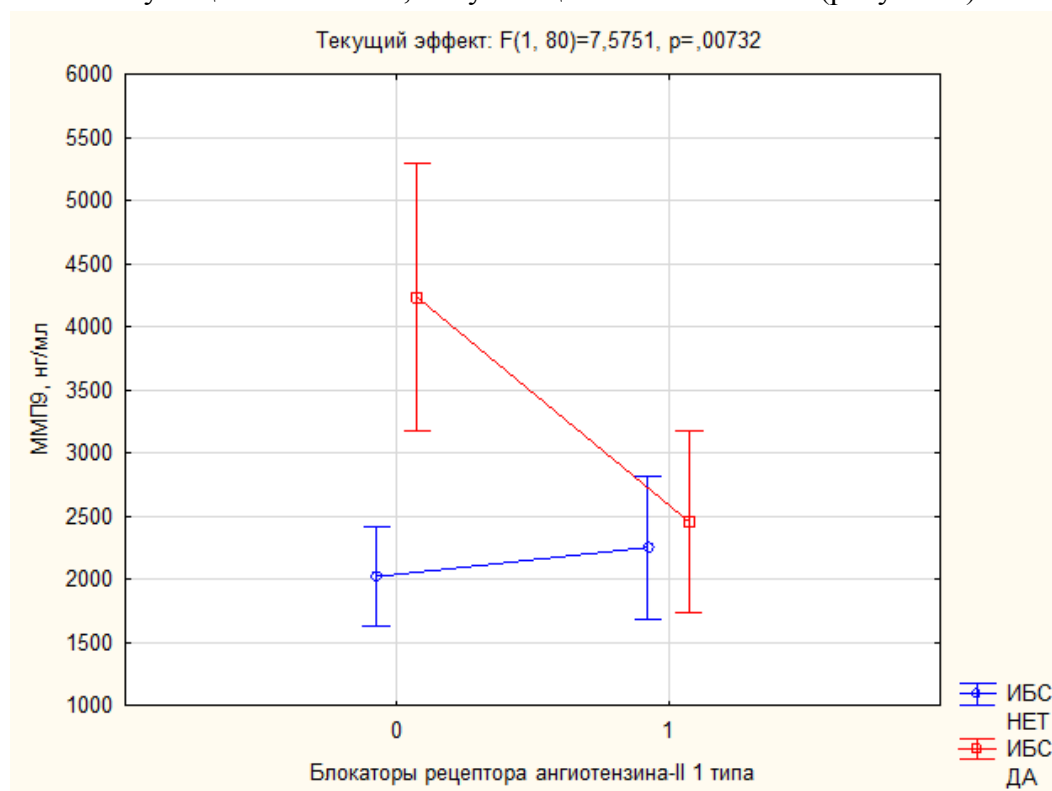


Рисунок 2 – Сывороточная концентрация ММП-9 у пациенток с ИБС и без ИБС в зависимости от наличия терапии БРА-II.

Данная ассоциация может свидетельствовать в пользу гипотезы о том, что БРА-II значимо влияют на активность процессов деградации коллагена сосудистой стенки.

При оценке морфометрических вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка установлено, что нормальную геометрию имели 29 (35%) пациенток, у 6 (7%) пациенток выявлено концентрическое ремоделирование миокарда, в 21 (25%) случае выявлена

концентрическая гипертрофия миокарда, в 28 (33%) случаях установлена эксцентрическая гипертрофия миокарда.

Структура сердечно-сосудистых заболеваний и медикаментозной терапии статистически значимых различий у пациенток с различными вариантами ремоделирования миокарда не имела.

Критерий Краскел-Уоллис демонстрирует статистически значимые изменения активности ММП-9 у пациенток с различными структурно-геометрическими вариантами ремоделирования (рисунок 3).

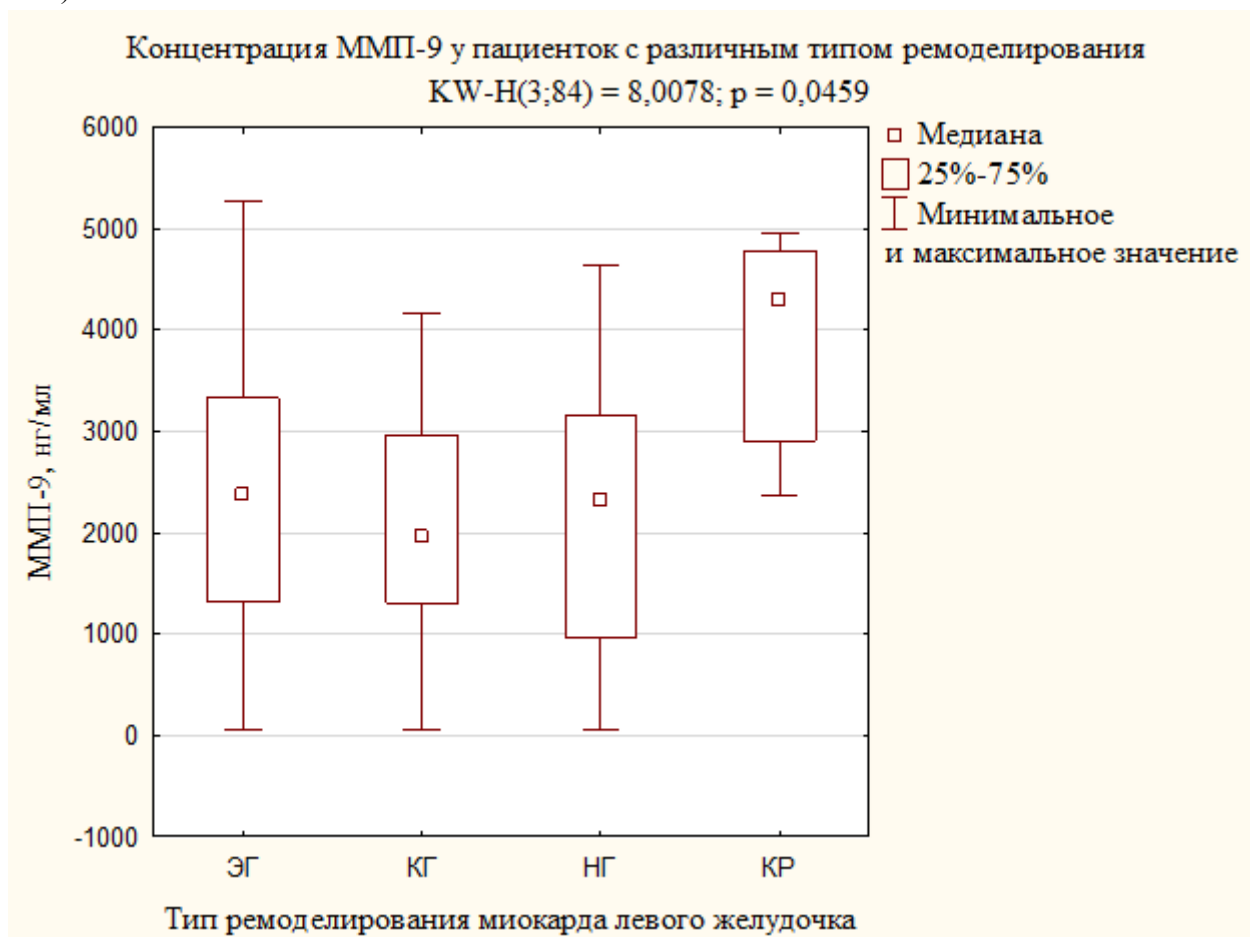


Рисунок 3 – Сывороточная концентрация ММП-9 у пациенток с ремоделированием ЛЖ.

При оценке концентрации ТИМП-1 у пациенток с ремоделированием миокарда также статистически значимых различий не установлено (рисунок 4).



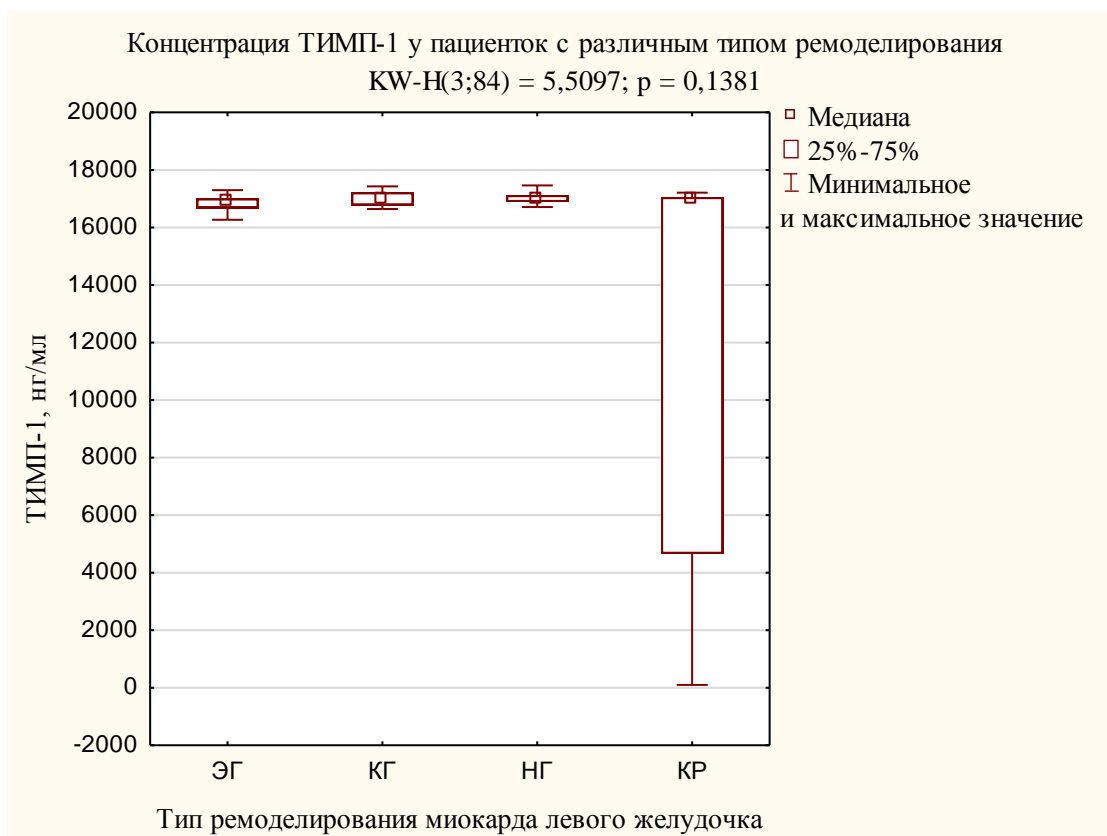


Рисунок 4 – Сывороточная концентрация ТИМП-1 у пациенток с ремоделированием ЛЖ

Определены статистически значимые различия концентрации ММП-9 у пациенток с I и II степенью ДД (рисунок 5).

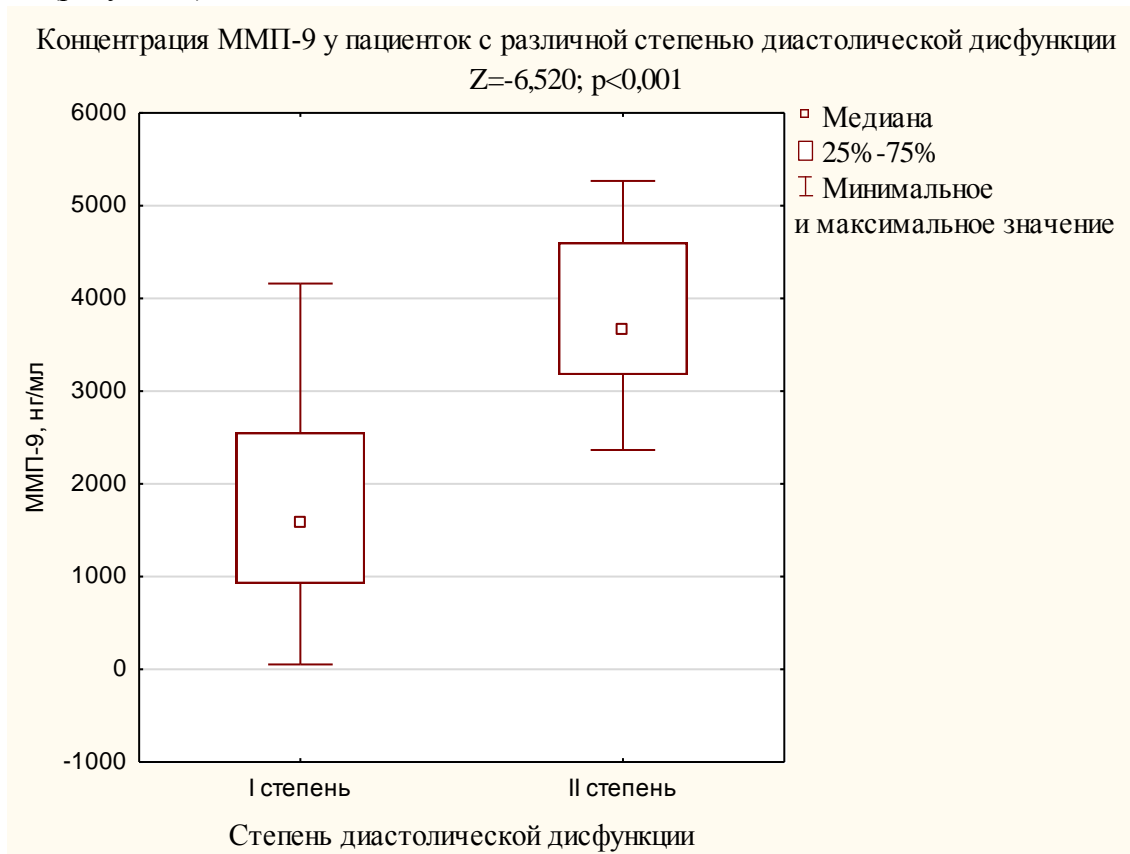


Рисунок 5 – Сывороточная концентрация ММП-9 у пациенток с ДД ЛЖ

Соотношение ММП-9/ТИМП-1 у пациенток с II степенью ДД значимо выше, чем у пациенток с I степенью.

Проведенное исследование свидетельствует в пользу гипотезы о значимом влиянии ферментов, обуславливающих деградацию коллагена, в развитие ДД и ремоделирования ЛЖ.

**Результаты исследования структурно-геометрических параметров, показателей систолической и диастолической функции у пациенток с полиморфизмом *RS5918* гена *ITGB3***

Распределение частот аллелей полиморфных локусов *rs5918* соответствует закону Харди-Вайнберга. В рамках первого этапа было оценено распределение частот полиморфного варианта гена *ITGB3* T1565C среди участниц исследования. У 65 (67%) пациенток был выявлен гомозиготный полиморфный вариант ТТ, у 29 (30%) - гетерозиготный вариант ТС, который ассоциирован с повышенным риском тромботических осложнений, а у 3 (3%) - гомозиготный полиморфный вариант СС, ассоциированный с увеличением риска развития ранних сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 6 - Морфофункциональные параметры диастолической функции ЛЖ у пациенток с различными полиморфными вариантами гена *ITGB3*

Показатель	Генотип ТТ <i>ITGB3</i> (n=65)	Генотип ТС/СС <i>ITGB3</i> (n=32)	p
ПЗР ЛП, мм	45,0 (38,0÷49,0)	41,0 (35,0÷49,0)	0,2
Индексированный объем ЛП, мл/м <sup>2</sup>	40,1 (26,6÷45,0)	41,3 (31,5÷45,0)	0,51
Индексированный объем ПП, мл	23,10 (17,08÷25,97)	22,29 (15,98÷24,86)	0,95
КДО, мл	99,00 (89,00 ÷110,00)	100,00 (90,00 ÷112,00)	0,81
КСО, мл	32,00 (27,00÷ 37,00)	29,00 (25,00 ÷35,00)	0,34
Толщина МЖП, мм	10,00 (9,00 ÷11,00)	10,00 (9,50 ÷11,00)	0,79
ОТЗСЛЖ, мм	0,39 (0,35÷ 0,43)	0,39 (0,37÷0,42)	0,85
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	101,50 (94,00÷113,50)	97,00 (91,00 ÷115,00)	0,73
УО, мл	69,00 (60,00÷74,00)	67,00 (59,00÷76,00)	0,95
ФВ, %	67,00 (61,00÷70,00)	69,00 (65,00÷72,00)	0,27
ФУ, %	39,00 (36,00÷40,00)	41,25 (39,00÷42,00)	0,01
Е, см/с	65,0 (54,0÷74,0)	65,0 (58,0÷74,0)	0,81
А, см/с	75,7 (67,0÷91,0)	77,0 (58,0÷95,0)	0,28
Е/А	0,8 (0,65÷1,0)	0,97 (0,7÷1,09)	<0,01
e'	6,9 (5,8÷7,3)	8,1 (7,7÷9,6)	<0,01
Е/e'	10,0 (7,5÷11,3)	11,0 (10,0÷13,4)	<0,01
ДТ, мс	200,0 (185,0÷240,0)	200 (160,0÷ 220,0)	0,15
КДД, мм рт.ст	7,99 (6,08÷9,42)	7,19 (5,97÷10,31)	0,47
КДНС, дин/см <sup>2</sup>	7,20 (6,11÷9,97)	6,71 (4,73÷8,81)	0,59

Примечание: значения представлены в виде Медианы [Q25÷Q75]

Пиковая скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка (Е) в группе 1 была - 65,0 (54,0÷74,0) см/с, в группе 2 - 65 (58,0÷74,0) см/с. Пиковая скорость поздне-диастолического наполнения ЛЖ (А) в 1 группе составила - 75,75 (67,0÷91,0) см/с, в группе пациенток-носительниц аллеля С в гене *ITGB3* - 77 (58,0÷95,0) см/с (таблица 8).

Отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения ЛЖ (Е) к пиковой

скорости поздне-диастолического наполнения ЛЖ (А), в 1 группе - 0,8 (0,65÷1,0), во 2 группе - 0,97 (0,7÷1,09), ( $p < 0,01$ ).

Значения ранней диастолической скорости движения митрального кольца ( $e'$ ) среди пациенток с гомозиготным вариантом ТТ в гене *ITGB3* - 6,9 (5,8÷7,3), среди пациенток с полиморфными вариантами ТС и СС - 8,1 (7,7÷9,6), ( $p < 0,01$ ).

Нарушение диастолической функции ЛЖ выявлено у всех включенных в исследование. Среди женщин с полиморфным вариантом ТТ гена *ITGB3* диастолическая дисфункция ЛЖ I степени выявлена у 40 (61,5%), при этом в 25 (38,5%) случаях наблюдалась ДД II степени. Среди носительниц аллеля С гена *ITGB3* I степень АГ выявлена у 20 из 32 (62,5%), II степень выявлена у 12 из 32 (37,5%) пациенток, различия незначимы ( $\chi^2=0,02$ ;  $p=0,90$ ). При этом, ни в одном случае не выявлена ДД ЛЖ III степени (рисунок 6).

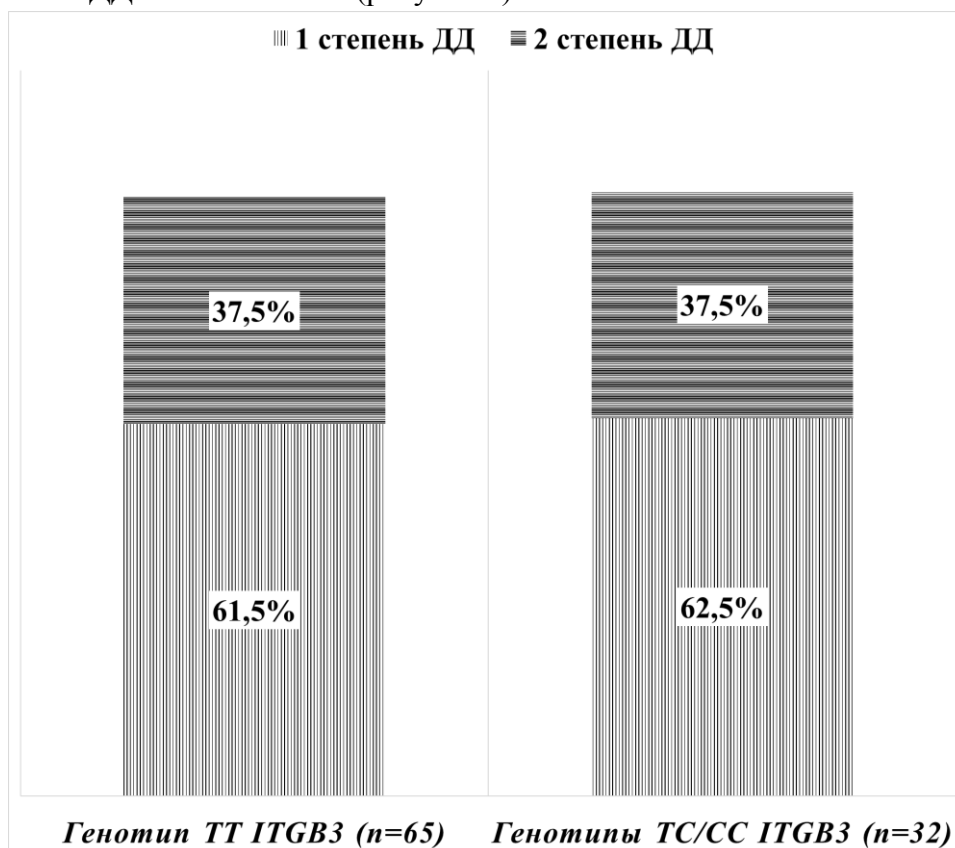


Рисунок 6 - Частота выявления различных степеней диастолической дисфункции (ДД) у пациенток с различными полиморфными вариантами гена *ITGB3*

Следует отметить, что при схожести эхокардиографических параметров, при условии нормальной ФВ ЛЖ, рассчитанной по стандартной методике Simpson, носительницы аллеля С гена *ITGB3* имели более выраженное нарушение диастолической функции ЛЖ, чем пациенты с гомозиготным полиморфизмом ТТ гена *ITGB3*.

Проведенное исследование показало, что генотип ТТ *ITGB3* связан с более высокой частотой различных морфометрических вариантов ремоделирования миокарда ЛЖ у женщин. В частности, установлено, что у 15 (23%) пациенток с таким генотипом была обнаружена НГ ЛЖ, в 7 (11%) случаях - КР ЛЖ, 18 (28%) пациенток имели КГ ЛЖ и 25 (38%) – ЭГ ЛЖ.

Однако у пациенток с генотипом ТС/СС *ITGB3* наблюдались схожие результаты: НГ ЛЖ была выявлена у 13 (41%) пациенток, КР ЛЖ - у 3 (9%), КГ ЛЖ - у 6 (19%) и эксцентрическая кардиомиопатия ЛЖ – у 10 (31%) пациенток (таблица 9).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что генотип *ITGB3* может оказывать влияние на развитие ремоделирования ЛЖ у женщин. Однако необходимо провести дополнительные

исследования для подтверждения этих результатов и выявления возможных механизмов влияния генотипа на ремоделирование миокарда ЛЖ.

Таблица 7 - Частота выявления различных морфометрических вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка

Вариант ремоделирования	Вся выборка (n=97)	Генотип <i>TT ITGB3</i> (n=65)	Генотип <i>TC/CC ITGB3</i> (n=32)	$\chi^2$ ; p
НГ ЛЖ, n (%)	28 (29%)	15 (23%)	13 (41%)	3,13; 0,08
КР ЛЖ, n (%)	10 (10%)	7 (11%)	3 (9%)	0,05; 0,83
КГ ЛЖ, n (%)	24 (25%)	18 (28%)	6 (19%)	0,95; 0,33
ЭГ ЛЖ, n (%)	35 (36%)	25 (38%)	10 (31%)	0,49; 0,48

Примечание: значения представлены в виде абсолютных чисел, (%)

Кальцификация створок митрального и аортального клапанов выявлена у 33 (34%) пациенток, причем у пациенток с генотипом *TT ITGB3* данный процесс был выявлен в 24 (37%) случаях, а у пациенток с генотипом *TC/CC ITGB3* – в 9 (28%) случаях. Однако наибольшее количество кальцинатов было обнаружено в фиброзных кольцах, так, кальцинаты клапанных колец выявлены у 34 (52%) пациенток с генотипом *TT ITGB3* и у 16 (50%) пациенток с генотипом *TC/CC*. Стоит отметить, что различия между группами не являются статистически значимыми.

### ВЫВОДЫ

1. В группе пациенток, страдающих от АГ, НДСТ была верифицирована в 22% случаев.
2. У женщин, имеющих АГ, ассоциированную с НДСТ, выявлены преимущественно начальные формы ДД. У пациенток с АГ и НДСТ наблюдалось более выраженное нарушение ДФ левого желудочка по сравнению с теми, кто имел АГ без НДСТ. У пациенток с АГ и НДСТ установлены более низкие показатели ранней диастолической скорости движения митрального кольца ( $e'$ ) ( $p=0,01$ ) и более высокие показатели давления наполнения левого желудочка ( $E/e'$ ).
3. В проведенном исследовании более чем у половины пациенток, имеющих артериальную гипертензию, выявлено атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий. Выявлены изменения брахиоцефальных артерий, свидетельствующие об участии средней мозговой артерии в экстрацеребральной и интрацеребральной циркуляции для сохранения регионарного кровотока головного мозга на фоне изменения упруго-эластических свойств артерий. Установлены значимые различия пульсационного индекса в средней мозговой артерии слева ( $p=0,033$ ) и справа ( $p=0,001$ ), Vd позвоночной артерии справа ( $p=0,049$ ), а также пульсационного индекса в позвоночной артерии справа ( $p=0,001$ ).
4. У пациенток с АГ, ремоделированием миокарда и ДД ЛЖ наблюдается повышение активности ММП-9 и снижение активности ТИМП-1. Установлено, что концентрация ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови связана со степенью диастолической дисфункции и структурно – геометрическим типом ремоделирования ЛЖ. У пациенток с концентрическим ремоделированием левого желудочка установлены более высокие сывороточные концентрации ММП-9 в сравнении с пациентками с нормальной геометрией левого желудочка ( $p=0,034$ ) и концентрической гипертрофией левого желудочка ( $p=0,029$ ) и снижение сывороточной концентрации ТИМП-1 в сравнении с пациентками с нормальной геометрией левого желудочка

( $p=0,014$ ) и концентрической гипертрофией левого желудочка ( $p=0,031$ ). У пациенток с диастолической дисфункцией II степени установлены более высокая сывороточная концентрация ММП-9 в сравнении с пациентками с диастолической дисфункцией II степени ( $p<0,001$ ) и увеличение соотношения ММП-9/ТИМП-1 ( $p<0,001$ ).

5. У пациенток с АГ и различными полиморфными вариантами *rs5918* гена *ITGB3* выявлены значимые различия диастолической функции. Пациентки с генотипом ТТ *ITGB3* имели статистически значимо более низкие значения ранней диастолической скорости движения митрального кольца ( $p<0,001$ ), отношения пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения левого желудочка ( $p<0,001$ ) и показателя давления наполнения левого желудочка ( $p<0,001$ ) в сравнении с пациентками, имеющими аллель С гена *ITGB3*.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременного выявления диастолической дисфункции и ремоделирования миокарда у пациенток с АГ необходимо учитывать внешние фенотипические и висцеральные признаки НДСТ.

2. Пациентам, имеющим АГ и НДСТ целесообразно проведение УЗДГ БЦА с целью оценки церебрального кровотока и наличия макроангиопатий позвоночных артерий в виде патологической извитости.

3. Пациентам, имеющим АГ и НДСТ целесообразно проведение оценки полиморфизма *rs5918* гена *ITGB3* с целью стратификации риска развития структурно-геометрического ремоделирования миокарда и заболеваний сердечно-сосудистой системы.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Диастолическая дисфункция у пациенток в поздней постменопаузе с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и артериальной гипертензией / М. А. Шамбатов, Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. Ф. Гришина. – DOI 10.15829/1560-4071-2023-5151 // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 104–110.

2. Ремоделирование левых камер сердца и диастолическая дисфункция левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией и полиморфизмом *rs5918* гена *ITGB3*: одномоментное исследование / М. А. Шамбатов, Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. Ф. Гришина, Е. В. Кудрявцева. – DOI 10.17816/CS340870 // CardioСоматика. – 2023. – Т. 14, № 2. – С. 81–92.

3. Уровень матричной металлопротеиназы 9-го типа и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 у пациенток с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в постменопаузе / М. А. Шамбатов, Н. В. Изможерова, А. А. Попов, В. В. Базарный, Л. Г. Полушина, М. А. Копёнкин. – Текст : электронный // Вестник УГМУ. – 2023. – № 2. – С. 8–20. – URL: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_54242335\\_72609383.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_54242335_72609383.pdf) (дата обращения: 10.10.2023).

4. Роль полиморфизма генов коллагена в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы / Н. В. Изможерова, А. А. Попов, М. А. Шамбатов, Е. М. Тарасова, В. М. Бахтин, Л. И. Кадников. – DOI 10.18565/pharmateca.2023.1-2.105-110 // Фарматека. – 2023. – Т. 30, № 1/2. – С. 105–110.

5. Изможерова, Н.В. Роль дефицита магния в патогенезе недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Н. В. Изможерова, М. А. Шамбатов, В. М. Бахтин, А. А. Попов. – DOI 10.18565/pharmateca.2021.13.63-68 // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 13. – С. 63–68.

6. Шамбатов, М. А. Полиморфизм гена бета-субъединицы рецептора фибриногена

тромбоцитов (*ITGB3*) среди пациенток постменопаузального периода с сердечно-сосудистыми заболеваниями / М. А. Шамбатов, Н. В. Изможерова, А. А. Попов. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник статей VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Екатеринбург, 17-18 мая 2022 г. / ответственный редактор Я. Г. Божко. – Екатеринбург, 2022. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 587–591. – Загл. с титул. экрана.

7. Шамбатов, М. А. Диастолическая дисфункция миокарда у пациенток с дисплазией соединительной ткани в постменопаузальном периоде // 16 Национальный конгресс терапевтов с международным участием : сборник тезисов : посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева, Москва, 17–19 ноября 2021 года. – Москва, 2021. – С. 127.

8. Клиническое значение гидроксипролина в диагностике соединительнотканной дисплазии / Н. М. Русланова, К. И. Поспелова, В. М. Бахтин, М. А. Шамбатов, Н. В. Изможерова. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы VI международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной году науки и технологий, Екатеринбург, 8-9 апреля 2021 г. В 3 томах. Т. 1 / ответственный редактор Н. А. Цап. – Екатеринбург, 2021. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 369–374. – Загл. с титул. экрана.

9. Шамбатов, М. А. Систолическая дисфункция миокарда у пациенток с дисплазией соединительной ткани в постменопаузальном периоде / М. А. Шамбатов, Н. В. Изможерова, А. А. Попов. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы VI международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной году науки и технологий, Екатеринбург, 8-9 апреля 2021 г. В 3 томах. Т. 1 / ответственный редактор Н. А. Цап. – Екатеринбург, 2021. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 449–454. – Загл. с титул. экрана.

10. Взаимосвязь сывороточных уровней магния и состояния соединительной ткани / Е. И. Широкова, А. А. Долганова, Н. В. Изможерова, М. А. Шамбатов, В. М. Бахтин. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы VI международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной году науки и технологий, Екатеринбург, 8-9 апреля 2021 г. В 3 томах. Т. 1 / ответственный редактор Н. А. Цап. – Екатеринбург, 2021. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 459–464. – Загл. с титул. экрана.

11. Роль магния в интегрин-коллагеновых взаимодействиях / А. Н. Черникова, В. О. Поздеева, В. М. Бахтин, М. А. Шамбатов, Н. В. Изможерова. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы VI международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной году науки и технологий, Екатеринбург, 8-9 апреля 2021 г. В 3 томах. Т. 2 / ответственный редактор Н. А. Цап. – Екатеринбург, 2021. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 1154–1157. – Загл. с титул. экрана.

12. Оценка частоты полиморфизмов гена бета-субъединицы рецептора фибриногена тромбоцитов (*ITGB3*) среди постменопаузальных женщин города Екатеринбурга / М. А. Шамбатов, А. А. Вихарева, Е. А. Сафьяник, П.А. Палабугина, Н.В. Изможерова, А. А. Попов, А. В. Рябинина. – DOI 10.37489/2588-0527-2021-2-18-19 // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2021. – № 2. – С. 18–19.

13. Полиморфизм гена бета-субъединицы рецептора фибриногена тромбоцитов (*ITGB3*) среди пациенток постменопаузального периода с сердечно-сосудистыми заболеваниями / М. А. Шамбатов, Н. В. Изможерова, А. А. Попов. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник статей VII Международной

научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Екатеринбург, 17-18 мая 2022 г. / ответственный редактор Я. Г. Божко. – Екатеринбург, 2022. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 587–591. – Загл. с титул. экрана.

14. Шамбатов, М. А. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у постменопаузальных пациенток с дисплазией соединительной ткани и артериальной гипертензией // V Съезд терапевтов УФО : сборник тезисов, Екатеринбург, 29-30 октября 2020 года / Российское научное медицинское общество терапевтов. – [Екатеринбург], 2020. – С. 11–12.

15. Шамбатов, М. А. Частота выявления и характер эхокардиографических изменений у женщин с синдромом дисплазии соединительной ткани в постменопаузальном периоде // XV Национальный конгресс терапевтов : сборник тезисов, Москва, 18–20 ноября 2020 года / Российское научное медицинское общество терапевтов. – Москва, 2020. – С. 127.

16. Шамбатов, М. А. Ассоциация полиморфизмов гена бета-субъединицы рецептора фибриногена тромбоцитов (*ITGB3*) с уровнем коморбидности среди постменопаузальных женщин г. Екатеринбурга // V Терапевтический форум "Мультидисциплинарный больной", V Всероссийская конференция молодых терапевтов : сборник тезисов, 26-27 мая, 2022 г., Санкт-Петербург. – Москва, 2022. – С. 64.

17. Шамбатов, М. А. Структура коморбидной патологии у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в постменопаузальном периоде // IV Терапевтический форум "Мультидисциплинарный больной", IV Всероссийская конференция молодых терапевтов : сборник тезисов, 27-28 мая 2021 года, г. Санкт-Петербург. – 2021. – С. 60.

18. Шамбатов, М. А. Ассоциация полиморфизмов гена бета-субъединицы рецептора фибриногена тромбоцитов (*ITGB3*) с выраженностью менопаузальных расстройств // VI Съезд терапевтов Уральского федерального округа : сборник тезисов, Екатеринбург, 23-24 июня 2022 года / Российское научное медицинское общество терапевтов. – Екатеринбург, 2022. – С. 31.

19. Шамбатов, М. А. Эхокардиографические показатели пациенток с полиморфизмом *Leu59Pro* гена интегрина бета - 3 (*ITGB3*). – DOI 10.18565/therapy.2022.7suppl.139-140 // Терапия. – 2022. – Т. 8, № S7(59). – С. 139–140.

20. Шамбатов, М. А. Геометрия и функция левого желудочка у пациенток с постменопаузальным остеопорозом / М. А. Шамбатов, А. А. Вихарева. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник статей VIII Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, Екатеринбург, 19-20 апреля 2023 г. / ответственный редактор Я. Г. Божко. – Екатеринбург, 2023 – С. 316-321. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/13402> (дата обращения: 11.10.2023).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А - пиковая скорость поздне-диастолического наполнения левого желудочка	НДСТ - недифференцированная дисплазия соединительной ткани
DT – deceleration time (время замедления раннего диастолического наполнения)	ННСТ - наследственное нарушение соединительной ткани
Е - пиковая скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка	ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
Е/е' — показатель давления наполнения левого желудочка	ОНП – однонуклеотидные полиморфизмы
е' — ранняя диастолическая скорость движения митрального кольца	ОСА – общая сонная артерия
ITGB3 – интегрин бета-3	ОТ – окружность талии
АГ – артериальная гипертензия	ОТ ЗСЛЖ – относительная толщина задней стенки левого желудочка
АД – артериальное давление	ПА – позвоночная артерия
АСБ – атеросклеротические бляшки	ПЗР – передне-задний размер
БАБ – бетаадреноблокаторы	ПК А – протеинкиназа А
БКК – блокаторы кальциевых каналов	ПП – правой предсердие
БРА-II – блокаторы рецепторов ангиотензина-II 1 типа	РААС – ренин – ангиотензин-альдостероновая система
ВСА-внутренняя сонная артерия	РКО – российское кардиологическое общество
ДД – диастолическая дисфункция	РНМОТ – российское научное медицинское общество терапевтов
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии	СД – сахарный диабет
ДФ – диастолическая функция	СМА – средняя мозговая артерия
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка	ТГ – триглицериды
ИМТ – индекс массы тела	ТИА – транзиторная ишемическая атака
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ТИМП – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ
КАС – кальцифицирующий аортальный стеноз	ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа
КГ – концентрическая гипертрофия	УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование
КДД - конечно-диастолическое давление	УО – ударный объем
КДНС - конечное диастолическое напряжение стенки левого желудочка	ФВ – фракция выброса
КДО – конечный диастолический объем	ФК – функциональный класс
КР – концентрическое remodelирование	ФУ – фракция укорочения
КСО – конечный систолический объем	ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ЛЖ – левый желудочек	ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ЛП – левое предсердие	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
МЖП – межжелудочковая перегородка	ЭГ – эксцентрическая гипертрофия
ММП – матриксные металлопротеиназы	ЭХО-КГ – эхокардиография



Шамбатов Мураз Акбар оглы

Клинико-патогенетические особенности артериальной гипертензии у пациенток с  
недифференцированной дисплазией соединительной ткани

3.1.20. Кардиология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета 21.2.074.02  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 01.04.2024 г.

---

Подписано в печать 01.04.2024 г.

Формат 60x84 1/16. Усл. печ. л. 1,0.

Заказ №7801. Тираж 80 экз.

Отпечатано в типографии ООО «Издательство УМЦ УПИ»

г. Екатеринбург, ул. Гагарина, 35а, оф. 2

Тел.: (343) 362-91-16, 362-91-17