



На правах рукописи

Скобова Юлия Владимировна

**НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СТРУКТУРНО-
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО
ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Чита - 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Аксенова Татьяна Александровна

Официальные оппоненты:

Кашталап Василий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующий отделом клинической кардиологии, г. Кемерово

Шестерня Павел Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проректор по научной работе, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, г. Красноярск

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита состоится «07» а п р е л я 2026 года в 9⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, <https://chitgma.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

21.2.077.01

д.м.н., доцент



Мироманова Наталья Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Анкилозирующий спондилит (АС) представляет собой хроническое воспалительное заболевание, относящееся к группе серонегативных спондилоартритов, характеризующихся поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника (Р.Р. Ахунова, 2019). У пациентов с АС описаны такие поражения сердечно-сосудистой системы, как миокардит, аортит и аортальная недостаточность, нарушение проводимости, вальвулит митрального и аортального клапанов, перикардит (И.З. Гайдукова, 2024). Помимо этого, у больных АС отмечается увеличение частоты встречаемости артериальной гипертензии (АГ), что приводит к повышению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в данной категории пациентов (М.Н. Derakhshan, 2019). В последнее десятилетие чаще появляются данные о том, что среди пациентов с АС уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности выше, чем в общей популяции (F. Atzeni, 2020; J.H. Kim, 2021; Р.Р. Самигуллина, 2023; L. Pengyu, 2024). Научные исследования внесли важный вклад в понимание роли генетических и новых патофизиологических механизмов развития АГ у больных АС, однако данные достаточно противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

Формирование АГ у пациентов с АС характеризуется большим разнообразием патогенетических звеньев и включает в себя генетические факторы, системное воспаление, особенности терапии основного заболевания и традиционные факторы риска. Однако остается неясным, является ли какое-то из этих звеньев основным или повышение артериального давления — это результат многофакторного воздействия. Анализ данной патогенетической модели требует более детального изучения с целью поиска способов прогнозирования риска АГ и сопутствующих структурно-функциональных изменений миокарда, таких как гипертрофия (М.А. Гуревич, 2017) и диастолическая дисфункция левого желудочка (О.М. Жарко, 2020).

Несомненно, что применение молекулярно-генетических методов диагностики способствует прогнозированию риска развития АГ (Г.А.

Игнатенко, 2020; Н.А. Плотникова, 2023), но остается малоизученным вопрос по межгенным взаимодействиям в сочетании с известными факторами риска, воспалительными маркерами и другими показателями.

Таким образом, определение сложных молекулярно-биологических механизмов регуляции уровня артериального давления является актуальным и позволит обеспечить индивидуальное понимание развития АГ у больных АС, а также осуществить прогнозирование и профилактику АГ и структурно-функциональных изменений сердца у этой категории больных.

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время наиболее подробно изучены полиморфизмы таких генов, как ген ангиотензиногена *AGT*, ген, кодирующий белок рецептор к ангиотензину 1-го типа *AGTR1* и 2-го типа *AGTR2*, ген ангиотензин-превращающего фермента *ACE*, ген эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3* и многие другие гены-кандидаты (А.И. Чернявина, 2018; А.Ю. Елькина, 2021). Некоторые авторы изучили взаимосвязь генов с развитием диастолической дисфункции левого желудочка у больных АГ (Т.В. Калинин, 2023) и гипертрофией миокарда (Ю.А. Юськив, 2024). Однако, у больных АС гены и межгенные взаимодействия до настоящего времени не исследовались и не рассматривались сложные механизмы воздействия факторов риска на развитие АГ и структурно-функциональных изменений сердца.

Представляет интерес изучение особенностей течения АГ при АС, характер поражения органов-мишеней, оценка активности воспаления и влияние факторов риска. В связи с вышесказанным становится актуальным исследование по комплексной оценке клинико-генетических особенностей развития АГ и сопутствующих структурно-функциональных изменений сердца у больных АС.

Цель исследования: выявить особенности клинической картины анкилозирующего спондилита в сочетании с артериальной гипертензией, разработать клинико-генетические критерии прогнозирования артериальной гипертензии у данной группы пациентов.

Задачи исследования:

1. Изучить клиническую картину течения анкилозирующего спондилита и особенности суточного профиля артериального давления в зависимости от наличия артериальной гипертензии.
2. Оценить структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка в исследуемой группе пациентов.
3. Установить частоту встречаемости полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (*T704C* гена *AGT*; *Alu Ins/Del* гена *ACE*, *A1166C* гена *AGTR1*, *C521T* гена *AGT*) и гена, регулирующего функцию эндотелия (*T-786C* гена *NOS3*) у больных анкилозирующим спондилитом, артериальной гипертензией и условно здоровых лиц.
4. Выявить прогностически значимые критерии высокого риска артериальной гипертензии при анкилозирующем спондилите.

Научная новизна исследования

В работе впервые выявлено, что у больных анкилозирующим спондилитом, страдающих артериальной гипертензией, в большинстве случаев регистрируются гипертрофия миокарда, диастолическая дисфункция левого желудочка и нарушение суточного профиля артериального давления. В данной группе пациентов встречается преимущественно стабильная артериальная гипертензия с суточным профилем non-dipper.

Впервые установлено, что полиморфные варианты генотипов генов *AGT T704C* и *ACE Alu Ins/Del* могут выступать в качестве предикторов развития артериальной гипертензии и структурно-функциональных изменений миокарда левого желудочка у пациентов с анкилозирующим спондилитом. В работе выявлено, что двухлокусная модель взаимодействия генов *AGT T704C* и *ACE Alu Ins/Del* является дополнительным фактором риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных анкилозирующим спондилитом с артериальной гипертензией. Впервые выявлено, что у пациентов, имеющих «мутантный» полиморфизм *D/D* гена *ACE Alu Ins/Del*, отмечается более

высокий уровень С-реактивного белка в плазме венозной крови.

Впервые в условиях комплексного изучения полиморфизма генов *AGT T704C*, *ACE Alu Ins/Del*, *AGTR1 A1166C*, *AGT C521T*, *NOS3 T786C* среди больных анкилозирующим спондилитом проанализированы модифицируемые и немодифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска и степень активности течения спондилита.

Впервые показано, что полиморфные варианты *C/C* гена *AGT T704C* и *D/D* гена *ACE Alu Ins/Del* в сочетании с отягощенной наследственностью по артериальной гипертензии и высоким уровнем холестерина и С-реактивного белка в плазме крови являются факторами риска артериальной гипертензии у пациентов с длительно существующей активностью анкилозирующего спондилита.

Впервые в работе установлено, что с целью прогнозирования высокого риска артериальной гипертензии у пациентов с анкилозирующим спондилитом высокой информативностью обладают такие параметры, как наследственная отягощенность по артериальной гипертензии, активность анкилозирующего спондилита, уровень С-реактивного белка и холестерина, носительство определенных полиморфизмов генов *ACE Alu Ins/Del* и *AGT T704*.

Создана база данных, которая включает генетические и лабораторные показатели, влияющие на развитие артериальной гипертензии у больных анкилозирующим спондилитом.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате исследования получены новые сведения о клинических особенностях течения и патогенетических механизмах развития артериальной гипертензии у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Проведена комплексная оценка роли генетических факторов в формировании артериальной гипертензии и структурно-функциональных изменений сердца. Изучены дополнительные факторы риска артериальной гипертензии при анкилозирующем спондилите, что позволило разработать алгоритм прогнозирования ее развития. Разработанная прогностическая модель позволит

практикующим врачам стратифицировать риск развития артериальной гипертензии у больных анкилозирующим спондилитом и своевременно предпринимать меры для профилактики и её лечения.

Методология и методы исследования. Проведенное исследование являлось одномоментным. В исследуемых группах осуществлялась оценка клинических, молекулярно-генетических, инструментальных, лабораторных данных с последующим их сопоставлением.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Больные с анкилозирующим спондилитом в сочетании с артериальной гипертензией в большинстве случаев характеризуются наличием гипертрофии миокарда, диастолической дисфункцией левого желудочка и нарушением суточного профиля артериального давления. Развитие гипертрофии миокарда левого желудочка ассоциировано с длительно существующей очень высокой активностью анкилозирующего спондилита.

2. У больных анкилозирующим спондилитом носительство патологических гомозиготных полиморфизмов генов *AGT T704C* и *ACE I/D* взаимосвязано с развитием артериальной гипертензии. Двухлокусная модель взаимодействия генов *AGT T704C* и *ACE I/D* наиболее чувствительна и специфична в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка.

3. Прогнозировать высокий риск артериальной гипертензии у пациентов с длительно существующей высокой активностью анкилозирующего спондилита позволяет комплексная оценка отягощенной наследственности по артериальной гипертензии, носительство полиморфизмов генов *AGT T704C* и *ACE Alu Ins/Del*, активность спондилита, содержание в крови уровня С-реактивного белка и холестерина.

Внедрение результатов исследования. Основные результаты исследования внедрены в образовательный процесс на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, в работу терапевтического и кардиологического отделений ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» города Чита».

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов диссертации подтверждается достаточной выборкой исследуемых, оптимальным количеством проведенных инструментальных и лабораторных исследований, а также использованием современных методов статистической обработки материала.

Основные результаты исследования доложены на X, XI, XIII съездах терапевтов Забайкальского края (Чита, 2022, 2023, 2025), Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2023» (Санкт-Петербург, 2023), XIX Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2024), ежегодной Всероссийской научно-практической конференции и 65-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» «Кардиология на марше 2025» (Москва, 2025), XXV Юбилейном Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2025» (Санкт-Петербург, 2025).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 3 статьи в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 1 статья в журнале, входящем в международные реферативные базы данных и системы цитирования SCOPUS. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста. Состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 99 отечественных и 136 зарубежных источников. Содержит 26 таблиц и 25 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в соответствии с принципами Хельсинкской

декларации и одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», Минздрава России (протокол № 112 от 23.04.2021 г.). Все участники подписали добровольное информированное согласие.

Проведено одномоментное поперечное исследование, в которое было включено 202 человека, разделенных на 4 группы в соответствии с критериями включения и исключения. В первую группу вошли 28 пациентов с АГ, во вторую – 60 пациентов с подтвержденным диагнозом АС без АГ, третью группу составили 45 пациентов с подтвержденным диагнозом АС и сопутствующей АГ, контроль (4 группа) составили 69 практически здоровых лиц. Все группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

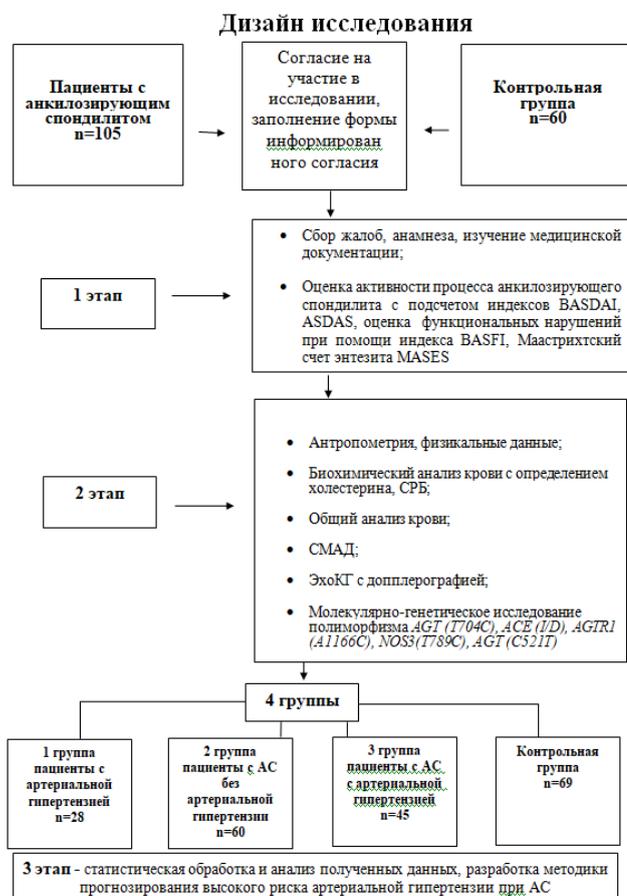


Рисунок 1 – Дизайн исследования

На первом этапе проведено:

Общеклиническое обследование: сбор жалоб и анамнеза, изучение

медицинской документации, проведение антропометрии. Пациентам с АС проведена оценка заболевания с подсчетом индексов BASDAI, ASDAS, BASFI, MASES. Диагноз АС устанавливался согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России (2013) и критериями ASAS (2009).

На втором этапе проводились:

Лабораторные методы исследования: забор общего анализа периферической крови, биохимического анализа крови с определением холестерина и СРБ.

Молекулярно-генетическое исследование: полиморфизма генов *AGT (T704C)*, *ACE (I/D)*, *AGTR1 (A1166C)*, *NOS3(T789C)*, *AGT (C521T)* методом ПЦР с использованием наборов ООО «Литех» (г. Москва).

Инструментальные методы исследования: СМАД на аппарате ВРLabv.3.2. («Петр Телегин», Россия), ЭхоКГ на аппарате Artida pro Toshiba.

По итогам второго этапа сформировалось четыре группы участников. Общими критериями включения явились: лица европеоидной расы обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет, уроженцы Забайкальского края.

Критерии включения в исследуемые группы:

1 группа: пациенты с эссенциальной АГ, подтвержденной СМАД;

2 группа: пациенты с верифицированным диагнозом АС нормотоники;

3 группа: пациенты с верифицированным диагнозом АС с эссенциальной АГ, подтвержденной СМАД;

Контрольная группа: практически здоровые лица.

Критерии невключения в группы: возраст младше 18 лет и старше 60 лет, другие системные заболевания соединительной ткани, артриты другой этиологии, острые инфекции, период беременности и лактации, онкологические заболевания, заболевания щитовидной железы, хроническая дыхательная, печеночная и почечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, симптоматические артериальные гипертензии.

На третьем этапе осуществлялась *статистическая обработка* с использованием программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-

3301-14, IBM, 9 США). Для сравнения трех независимых групп по одному количественному признаку применялся критерий Краскела – Уоллиса. При наличии статистически значимых различий проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна – Уитни. Анализ четырехпольных таблиц проводился с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для определения частот аллелей и генотипов генов применялся закон Харди – Вайнберга. Для создания модели вероятности высокого риска развития АГ у больных АС использовали бинарную логистическую регрессию. Информативность разработанной модели оценивалась с помощью построения ROC-кривой. Значимые параметры были включены в тестовую базу данных, которая легла в основу обучения многослойного персептрона.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Частота встречаемости и клинические особенности течения артериальной гипертензии

Распространенность АГ у больных АС составила 43% (45 человек), из них 79% (34 человека) указали наличие в анамнезе АГ и прием антигипертензивной терапии. В среднем продолжительность течения АГ не различалась и составила в группе больных АС $5,5 \pm 2,1$ года, в группе больных АГ $5,9 \pm 1,1$ года. В группе больных АС с АГ в 1,6 раз чаще, чем в 1 группе, встречались пациенты со 2-й степенью повышения артериального давления – 62,2% и в 1,9 раз чаще с 3-й степенью – 13,3% ($\chi^2=4,86$; $p=0,03$). Напротив, среди больных 1 группы в 2,2 раза чаще встречается 1-я степень АГ – 53,6% ($\chi^2=6,39$; $p=0,01$), рисунок 2.

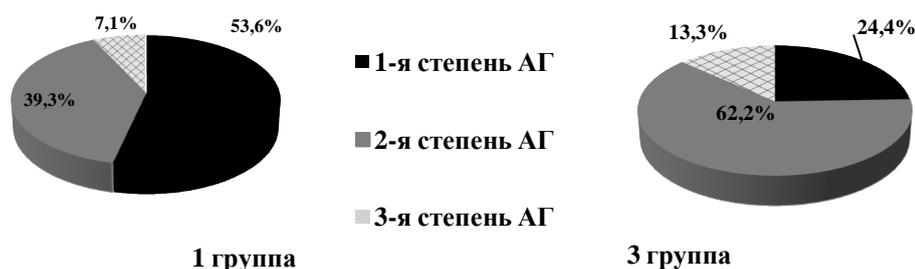


Рисунок 2 – Распределение пациентов по степени артериальной гипертензии

Анализ факторов риска АГ показал, что индекс массы тела выше в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ($p=0,008$). В 3-й группе отмечается более длительный стаж курения в сравнении с контролем ($p=0,002$). По величине ЧСС в покое группа больных АС с АГ отличалась от контрольной группы ($p=0,001$) и от группы больных АС без АГ ($p=0,009$). В 3-й группе выявлено превышение уровня холестерина в сравнении с контрольной группой ($p=0,015$), см. таблицу 1.

Таблица 1 – Характеристика некоторых факторов сердечно-сосудистого риска в исследуемых группах

Параметры исследования	Группа контроля, n=69	Исследуемые группы			Тестовая статистика		
		Группа 1, n=28	Группа 2, n=60	Группа 3, n=45	Краскела-Уоллиса	Манна-Уитни	
	КГ	АГ	АС без АГ	Сравнение с группой контроля		Сравнение исследуемых групп	
	к	1	2				3
Возраст, лет	48,0 [41,5; 51,0]	49,0 [43,3; 51,7]	48,0 [43,3; 54,7]	48,0 [41,5; 51,0]	H=3,74, df=3, p=0,29.	$p_{к-1}=0,35$; $p_{к-2}=0,1$; $p_{к-3}=0,99$.	$p_{1-2}=0,69$; $p_{1-3}=0,37$; $p_{2-3}=0,12$.
Вес, кг	76,0 [68,5; 80,5]	77,5 [72,0; 82,0]	70,5 [65,2; 78,0]	73,0 [67,5; 89,0]	H=8,25, df=3, p=0,041.	$p_{к-1}=0,17$; $p_{к-2}=0,05$; $p_{к-3}=0,61$.	$p_{1-2}=0,007$; $p_{1-3}=0,62$; $p_{2-3}=0,08$.
Индекс массы тела, кг/м ²	25,8 [23,6; 27,2]	26,0 [24,8; 28,3]	24,9 [22,8; 26,5]	24,8 [22,9; 28,4]	H=7,14, df=3, p=0,068.	$p_{к-1}=0,103$; $p_{к-2}=0,095$; $p_{к-3}=0,622$.	$p_{1-2}=0,008$; $p_{1-3}=0,151$; $p_{2-3}=0,526$.
Стаж курения, годы	9,0 [7,0; 12,0]	15,0 [10,0; 19,5]	13,0 [12,0; 21,7]	15,0 [11,0; 26,5]	H=14,34, df=1, p=0,002.	$p_{к-1}=0,013$; $p_{к-2}=0,001$; $p_{к-3}=0,002$.	$p_{1-2}=0,725$; $p_{1-3}=0,52$; $p_{2-3}=0,713$.
ЧСС, уд/мин	71,0 [66,0; 78,0]	73,5 [68,2; 81,0]	72,0 [66,0; 78,0]	78,0 [69,0; 80,0]	H=8,77, df=3, p=0,032.	$p_{к-1}=0,157$; $p_{к-2}=0,76$; $p_{к-3}=0,001$.	$p_{1-2}=0,226$; $p_{1-3}=0,394$; $p_{2-3}=0,009$.
Холестерин, крови ммоль/л	4,5 [3,7; 5,5]	4,8 [4,0; 5,9]	4,8 [4,0; 6,0]	5,2, [4,2; 6,2]	H=6,05, df=3, p=0,11	$p_{к-1}=0,27$; $p_{к-2}=0,25$; $p_{к-3}=0,015$.	$p_{1-2}=0,889$; $p_{1-3}=0,31$; $p_{2-3}=0,2$.

Примечание: n – количество обследованных; H – критерий Краскела-Уоллиса; df – число степеней свободы; $P_{к-1}$ – статистическая значимость различий между контролем и 1 группой; $P_{к-2}$ – между контролем и 2 группой; $P_{к-3}$ – между контролем и 3 группой; P_{1-2} – между 1 группой и 2 группой; P_{1-3} – между 1 группой и 3 группой; P_{2-3} – между 2 группой и 3 группой; ЧСС – число сердечных сокращений, уд/мин

При сборе анамнеза установлено, что большинство больных АС с сопутствующей АГ отмечают наличие длительно существующей активности спондилита, несмотря на проводимую терапию НПВС. Нами также выявлено, что больные АС с АГ в сравнении с группой пациентов с АС нормотоников имели более длительную продолжительность течения спондилита ($p=0,021$), таблица 2.

Таблица 2 – Длительность анкилозирующего спондилита в исследуемых группах

Параметры исследования	Исследуемые группы		Тестовая статистика Манна – Уитни
	Группа 2, n=60	Группа 3, n=45	
	АС без АГ	АС с АГ	
	2	3	
Длительность АС, годы	10,0 [7,0; 16,5]	12,9 [8,5; 17,9]	U=425,2, p=0,021

Примечание: n – количество обследованных; p – статистическая значимость различий между группами

Анализ индексов активности АС показал, что у пациентов с АС с сопутствующей АГ индекс ASDAS-СРБ выше, чем в группе больных АС нормотоников ($U=1035,0$, $p=0,04$). Анализируя показатели активности по индексу ASDAS-СРБ выявлено, что среди пациентов с АС, страдающих АГ, чаще встречается очень высокая степень активности заболевания: 42,2% против 16,7% у больных АС нормотоников ($p=0,006$), рисунок 3. Анализ взаимосвязи между очень высокой активностью спондилита и наличием АГ при АС показал положительную умеренную корреляционную связь ($r_s=0,40$; $p<0,001$).

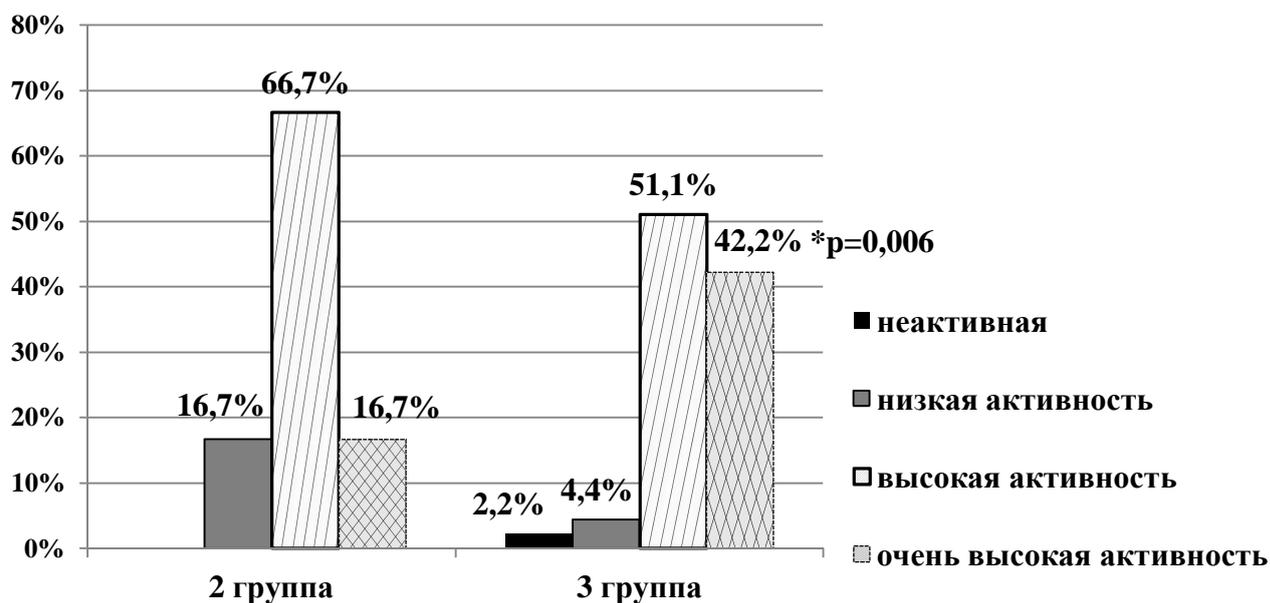


Рисунок 3 – Активность анкилозирующего спондилита в исследуемых группах

Выявлено, что группе больных АС с АГ преобладали энтезиты ($p < 0,001$), а в группе пациентов с АС нормотоников чаще встречались увеиты ($p = 0,01$), рисунок 4.

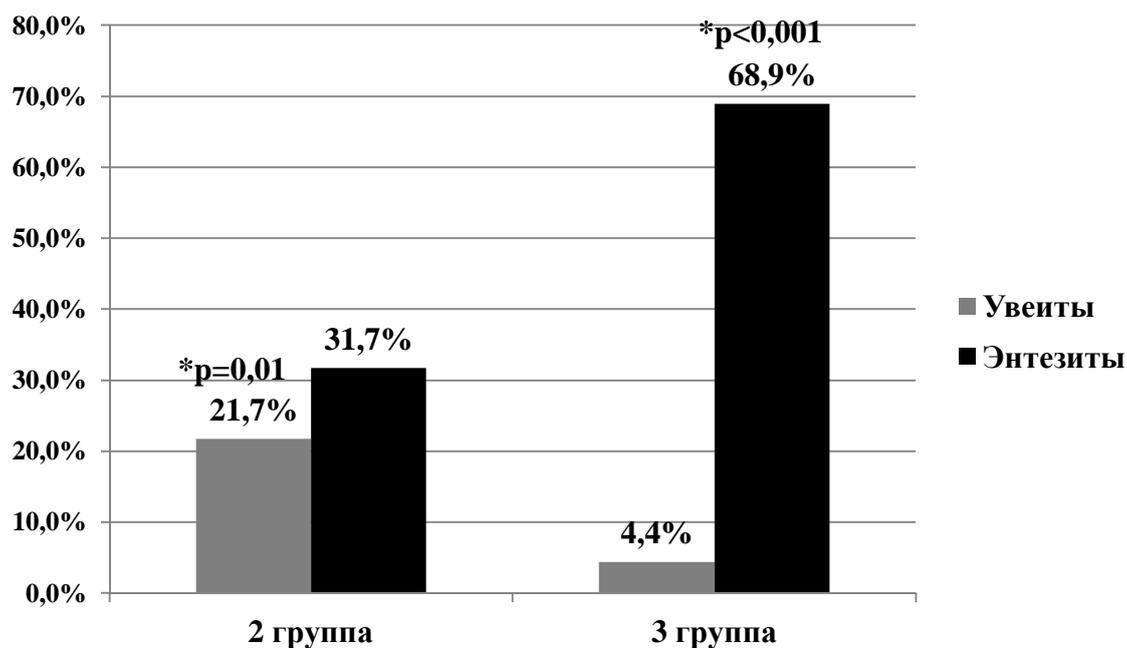


Рисунок 4 – Частота встречаемости энтезитов и увеитов среди больных АС

Анализ лекарственной терапии показал, что терапия между группами больных АС с АГ и пациентами с АС нормотониками не различалась.

Пациенты в 100% случаев принимали различные группы НПВС. В исследовании также приняли участие 8 больных АС, которые в анамнезе получали генно-инженерную биологическую терапию.

Анализируя степень ночного снижения САД, выявлено, что в 1-й группе чаще регистрировался профиль dipper (35,7%). В 3-й группе в 1,6 раз чаще распространен профиль non-dipper (53,4%), чем в 1 группе ($\chi^2=3,98$; $p=0,047$), рисунок 5.

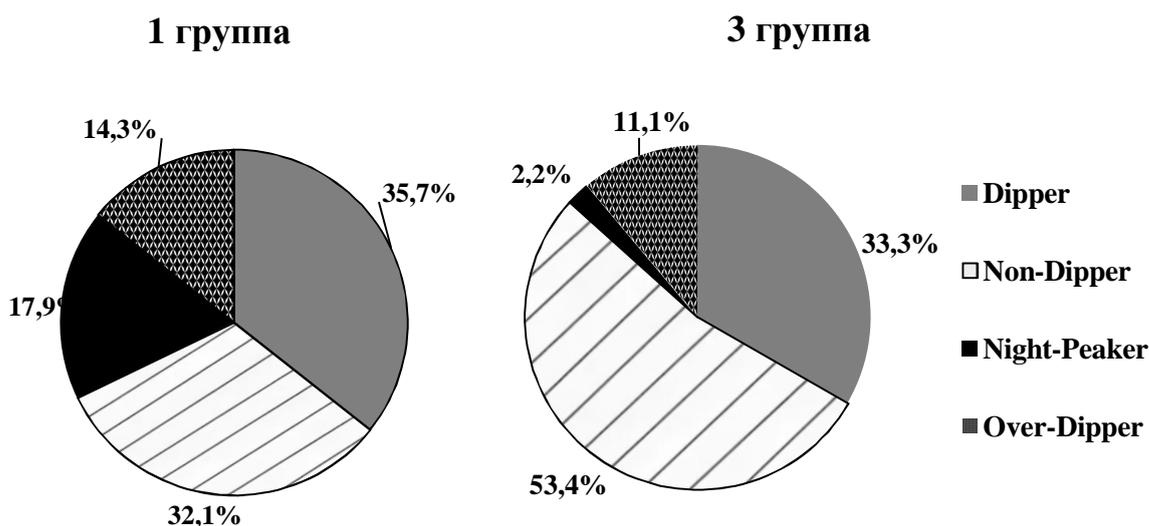


Рисунок 5 – Распределение пациентов по степени ночного снижения САД в группах с артериальной гипертензией

При анализе степени ночного снижения ДАД установлено, что в 1-й группе в 1,7 раз чаще встречается физиологический профиль dipper (42,9%). В 3-й группе в 1,7 раз чаще, чем в 1 группе регистрируется профиль non-dipper ($\chi^2=4,07$; $p=0,044$). Следует обратить внимание, что в 3-й группе в 2,2 раза чаще распространен профиль over-dipper (15,6%), рисунок 6.

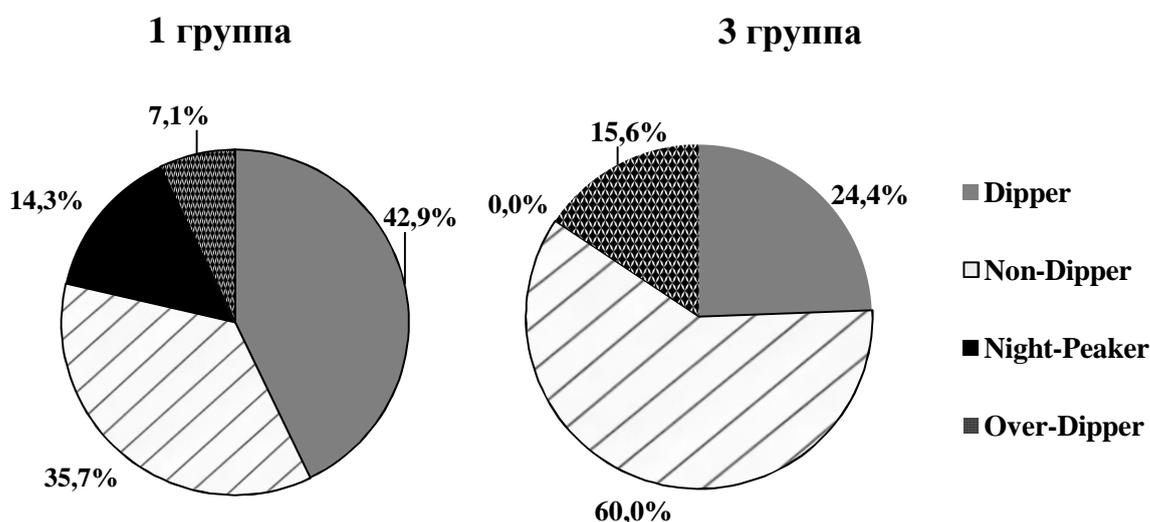


Рисунок 6 – Распределение пациентов по степени ночного снижения ДАД в группах с артериальной гипертензией

Структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка в исследуемых группах

Выявлено, что в 3-й группе больных гипертрофия миокарда встречается в 2,8 раз чаще, чем в 1-й группе ($\chi^2=2,99$, $p=0,006$), рисунок 7.

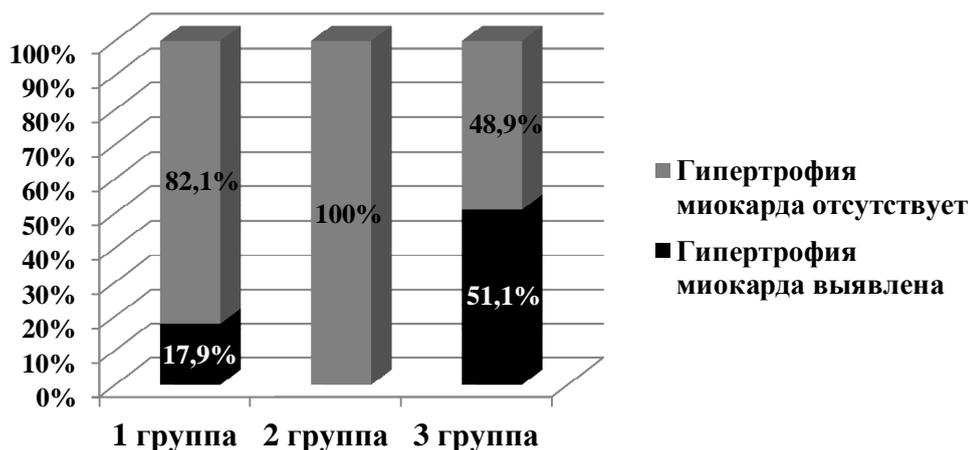


Рисунок 7 – Частота встречаемости гипертрофии миокарда левого желудочка по данным трансторакальной эхокардиографии

Анализ распространенности поражения органов-мишеней показал, что частота встречаемости гипертрофии миокарда левого желудочка была выше в группе больных с очень высокой степенью активности АС ($\chi^2=36,9$, $p<0,001$), таблица 3.

Таблица 3 – Распространенность поражения органов-мишеней в зависимости от степени активности АС

Параметры исследования	Неактивная n=1	Низкая активность АС n=12	Высокая активность АС n=63	Очень высокая активность АС n=29	Хи- квадрат Пирсона
Гипертрофия миокарда левого желудочка, % от численности группы	0,0% (0/1)	16,7% (2/12)	6,3% (4/63)	58,6% (17/29)	$\chi^2=36,9$, df=3, p<0,001.

Примечание: n – количество обследованных; χ^2 – хи-квадрат Пирсона; p – статистическая значимость различий между группами

Анализ взаимосвязи между очень высокой степенью активности АС и гипертрофией миокарда показал умеренную положительную связь ($r_s=0,32$, $p=0,0002$).

Диастолическая дисфункция левого желудочка в 3-й группе пациентов встречается в 1,9 раза чаще в сравнении с 1-й группой ($\chi^2=2,30$, $p=0,03$) и в 8,3 раза чаще, чем во 2-й группе больных ($\chi^2=5,88$; $p<0,001$), рисунок 8.

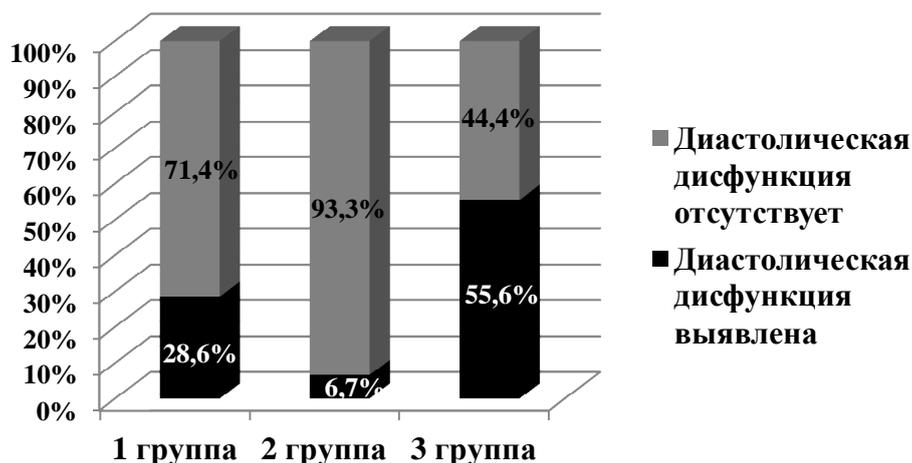


Рисунок 8 – Частота встречаемости диастолической дисфункции левого желудочка в исследуемых группах

Анализ ассоциации генов *AGT T704C*, *ACE Alu Ins/Del* с развитием артериальной гипертензии и структурно-функциональных изменений миокарда левого желудочка у больных АС

Анализ гена *AGT T704C* показал, что у больных АС с сопутствующей АГ в 2,6 раз чаще встречался генотип *C/C* в сравнении с группой больных АС нормотоников и группой пациентов с АГ без АС и в 2,9 раз чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=25,7$, $p=0,01$).

Анализ гена *ACE Alu Ins/Del* показал, что в группе пациентов с АС и сопутствующей АГ в 4 раза чаще выявлялась гомозигота *D/D* в сравнении с больными АС нормотониками, в 2,1 раз чаще, чем в группе пациентов с АГ без АС и в 2,3 раза чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=36,9$, $p<0,001$), таблица 4.

Таблица 4 – Анализ распределения частот полиморфизмов генов в группах

Параметры исследования		Группа контроля, n=69	Исследуемые группы			Хи-квадрат Пирсона	Тестовая статистика Фишера	
			Группа 1, n=28	Группа 2, n=60	Группа 3, n=45		Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
		КГ	АГ	АС без АГ	АС+ АГ			
		к	1	2	3			
<i>AGT T704C</i>	<i>T/T</i>	36,2% (25/69)	42,9% (12/28)	35,0% (21/60)	8,9% (4/45)	$\chi^2=25,7$ $df=6$ $p=0,01$	$p_{к-1}=0,64$; $p_{к-2}=1,00$; $p_{к-3}<0,001$.	$p_{1-2}=0,49$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{2-3}=0,002$.
	<i>T/C</i>	45,0% (31/69)	35,7% (10/28)	43,3% (26/60)	35,6% (16/45)		$p_{к-1}=0,49$; $p_{к-2}=0,86$; $p_{к-3}=0,34$.	$p_{1-2}=0,64$; $p_{1-3}=1,00$; $p_{2-3}=0,55$.
	<i>C/C</i>	18,8% (13/69)	21,4% (6/28)	21,7% (13/60)	55,6% (25/45)		$p_{к-1}=0,78$; $p_{к-2}=0,83$; $p_{к-3}<0,001$.	$p_{1-2}=1,00$; $p_{1-3}=0,007$; $p_{2-3}<0,001$.
<i>ACE I/D</i>	<i>I/I</i>	45,0% (31/69)	46,4% (13/28)	38,3% (23/60)	2,2% (1/45)	$\chi^2=36,9$ $df=6$ $p<0,001$	$p_{к-1}=1,00$; $p_{к-2}=0,48$; $p_{к-3}<0,001$.	$p_{1-2}=0,49$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$.
	<i>I/D</i>	31,8% (22/69)	28,6% (8/28)	48,3% (29/60)	44,4% (20/45)		$p_{к-1}=0,81$; $p_{к-2}=0,07$; $p_{к-3}=0,23$.	$p_{1-2}=0,11$; $p_{1-3}=0,22$; $p_{2-3}=0,84$.
	<i>D/D</i>	23,2% (16/69)	25,0% (7/28)	13,3% (8/60)	53,3% (24/45)		$p_{к-1}=1,00$; $p_{к-2}=0,18$; $p_{к-3}=0,001$.	$p_{1-2}=0,22$; $p_{1-3}=0,02$; $p_{2-3}<0,001$.

Примечание: n – количество обследованных, χ^2 – хи-квадрат Пирсона, df – число степеней свободы, $p_{к-1}$ – статистическая значимость различий между контролем и 1 группой; $p_{к-2}$ – между контролем и 2 группой; $p_{к-3}$ – между контролем и 3 группой; p_{1-2} – между 1 группой и 2 группой; p_{1-3} – между 1 группой и 3 группой; p_{2-3} – между 2 группой и 3 группой; *AGT T704C* – ген ангиотензиногена (*T704C*); *ACE Alu Ins/Del* – ген, кодирующий ангиотензинпревращающий фермент (*Alu Ins/Del*).

Мы проанализировали взаимосвязь изучаемых генов с развитием гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка в группах пациентов с АГ. Наивысшие показатели были получены при межгенном взаимодействии *AGT T704C* и *ACE I/D*, что позволило достичь высокого уровня чувствительности ($Se=0,905$) и приемлемого уровня специфичности ($Sp=0,773$; $p=0,013$), таблица 5.

Таблица 5 – Связь полиморфизма генов с поражением органов-мишеней по результатам логистического регрессионного анализа

Изучаемые гены	ROC-AUC	95% CI	Sensitivity	Specificity	p
Влияние генов на развитие гипертрофии миокарда левого желудочка					
<i>AGT T704C</i>	0,651	0,530-0,773	0,524	0,705	0,028
<i>ACE I/D</i>	0,624	0,506-0,742	0,905	0,331	0,072
<i>AGTXACE</i>	0,671	0,560-0,783	0,905	0,773	0,013
Влияние генов на развитие диастолической дисфункции левого желудочка					
<i>AGT T704C</i>	0,602	0,49-0,715	0,452	0,706	0,085
<i>ACE I/D</i>	0,608	0,49-0,726	0,452	0,765	0,07
<i>AGTXACE</i>	0,643	0,528-0,758	0,839	0,382	0,016

Примечание: *AGT T704C* – ген ангиотензиногена; *ACE Alu Ins/Del* – ген, кодирующий АПФ; *NOS3 T786C* – ген, кодирующий эндотелиальную синтазу оксида азота 3-го типа; *AGTR1 A1166C* – ген, кодирующий белок рецептор к ангиотензину 1-го типа; *AGT C521T* – ген ангиотензиногена; ROC-AUC – график, который показывает соотношение между долей истинно положительных результатов и долей ложноположительных результатов при разных порогах классификации; 95% CI – 95% доверительный интервал; Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность, p – статистическая значимость различий.

Прогнозирование высокого риска артериальной гипертензии у пациентов с анкилозирующим спондилитом

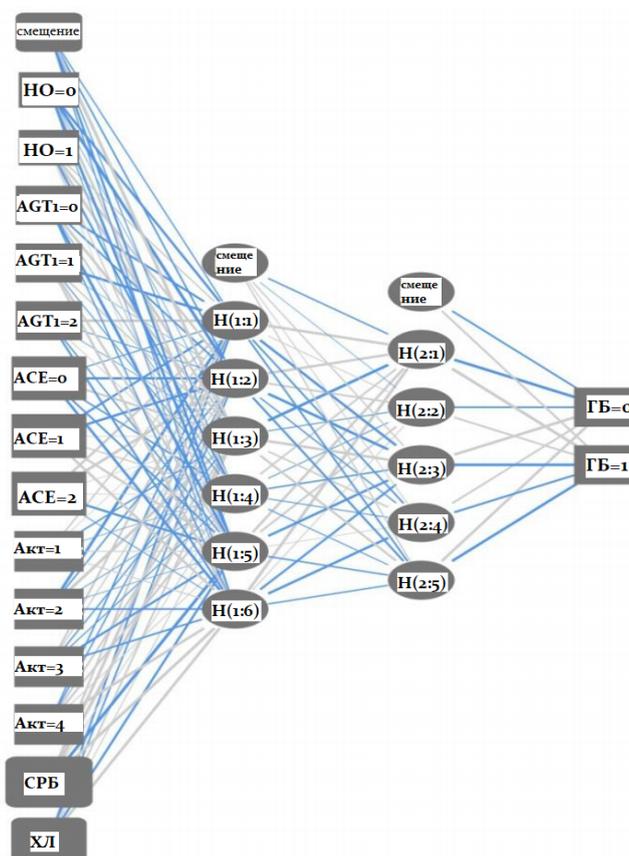
Для прогнозирования высокого риска АГ у больных АС проведен многофакторный регрессионный анализ. Было оценено прогностическое значение показателей воспаления (активность АС и уровень СРБ венозной крови), также в модель были включены: отягощенная наследственность по АГ, носительство полиморфизмов генов *ACE Alu Ins/Del* и *AGT T704C* и уровень холестерина.

Путем бинарной логистической регрессии разработан способ прогноза, который представлен формулой:

$$K = \frac{1}{1 + e^{4,218 - 0,648 \times HO - 1,116 \times AGT - 1,789 \times ACE - 0,36 \times Акт - 0,045 \times СРБ + 0,319 \times ХЛ}}$$

где К – коэффициент, который отражает вероятность высокого риска артериальной гипертензии у больных АС; HO – наследственная отягощенность по АГ (0 – отсутствие HO, 1 – наличие HO); *AGT T704C* – носительство полиморфизма гена ангиотензиногена (0 – T/T, 1 – T/C, 2 – C/C); *ACE I/D* – носительство полиморфизма гена АПФ (0 – I/I, 1 – I/D, 2 – D/D); Акт – активность АС по индексу ASDAS-СРБ (1 – неактивная, 2 – низкая, 3 – высокая, 4 – очень высокая), СРБ – содержание СРБ в крови (мг/мл), ХЛ – содержание холестерина в крови (ммоль/л). Если значение коэффициента (К) составляет $\geq 0,554$, то риск АГ у больных АС возрастает практически в 20 раз (OR=19,83 [95% ДИ 7,31-53,81], $p < 0,001$).

Указанные параметры регрессионной модели были включены в многослойный персептрон, рисунок 9.



Примечание: HO=0 – отсутствие у пациента наследственной отягощенности по АГ, HO=1 –

наличие у пациента наследственной отягощенности по АГ; *AGT1* – полиморфизм гена ангиотензиногена (0–*T/T*, 1–*T/C*, 2–*C/C*); *ACE* – полиморфизм гена АПФ (0–*I/I*, 1–*I/D*, 2–*D/D*); Акт – активность АС, определяемая путем оценки индекса ASDAS-СРБ (1 – неактивная, 2 – низкая активность, 3 – высокая активность, 4 – очень высокая активность); СРБ – содержание С-реактивного белка венозной крови (мг/мл), ХЛ – содержание холестерина венозной крови (ммоль/л).

Рисунок 9 – Структура многослойного персептрона, позволяющего прогнозировать высокий риск артериальной гипертензии у пациентов с АС

Для удобства использования полученной модели в практической деятельности врача разработана программа ЭВМ для прогнозирования высокого риска артериальной гипертензии у больных анкилозирующим спондилитом.

ВЫВОДЫ

1. Артериальная гипертензия у больных анкилозирующим спондилитом встречалась в 43% случаев. При сочетании анкилозирующего спондилита с артериальной гипертензией в большинстве случаев регистрировалась очень высокая степень активности анкилозирующего спондилита (42,2 % против 16,7%; $p=0,006$) в сравнении с больными анкилозирующим спондилитом с нормотонией. Среди больных анкилозирующим спондилитом с артериальной гипертензией преобладали энтезиты (68,9%; $p<0,001$), среди нормотоников увеиты (21,7%; $p=0,01$).
2. В группе больных анкилозирующим спондилитом с сопутствующей артериальной гипертензией выявлялось повышение артериального давления 2-й и 3-й степени в 1,6 и 1,9 раз чаще в сравнении с пациентами с изолированной артериальной гипертензией ($p=0,03$). При суточном мониторинговании в группе больных анкилозирующим спондилитом в сочетании с артериальной гипертензией в 53,4% и 60% случаев выявлено недостаточное снижение систолического и диастолического артериального давления в ночные часы (профиль non-dipper), в 15,6% случаев повышение диастолического артериального давления в ночные часы (профиль over-dipper).
3. У больных анкилозирующим спондилитом в сочетании с артериальной

гипертензией диастолическая дисфункция и гипертрофия миокарда выявлялись в 55,6% и 51,1% случаев ($p < 0,001$). Гипертрофия миокарда, оцененная по индексу массы миокарда, прямолинейно зависела от степени активности анкилозирующего спондилита ($p = 0,0002$).

4. У пациентов с анкилозирующим спондилитом регистрировалось более частое носительство генотипа *C/C* гена *AGT T704C* (55,6%; $p = 0,01$), генотипа *D/D* гена *ACE Alu Ins/Del* (53,3%; $p < 0,001$), генотипа *C/C* гена *NOS3 T786C* (55,6%; $p = 0,038$). У больных анкилозирующим спондилитом носителей полиморфизма *D/D* гена *ACE I/D* отмечался более высокий уровень С-реактивного белка ($p = 0,04$) относительно других генотипов. В случае сочетанного носительства генотипов *D/D* гена *ACE Alu Ins/Del* и *C/C* гена *AGT T704C* риск гипертрофии миокарда левого желудочка возрастает ($p = 0,013$).
5. Предрасполагающими факторами высокого риска артериальной гипертензии у пациентов с анкилозирующим спондилитом являются отягощенная наследственность по артериальной гипертензии, носительство полиморфизмов генов *AGT T704C* и *ACE I/D*, активность анкилозирующего спондилита, уровень в сыворотке крови С-реактивного белка и общего холестерина.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая высокую распространенность АГ и структурно-функциональных изменений миокарда у больных АС, в комплекс клинико-лабораторного обследования рекомендуется включать оценку уровня холестерина и проведение молекулярно-генетического исследования полиморфизма генов *AGT T704C* и *ACE I/D*, наряду с обязательной оценкой уровня СРБ. Показатели необходимо вносить в разработанную программу для прогнозирования высокого риска артериальной гипертензии у пациентов с анкилозирующим спондилитом.

2. При наличии высокого риска АГ пациентам рекомендуется проведение СМАД и трансторакальной ЭхоКГ с последующим наблюдением у терапевта, самоконтролем АД, консультацией кардиолога при наличии показаний.

3. При одновременном носительстве генотипа *C/C* гена *AGT T704C* и генотипа *D/D* гена *ACE I/D*, независимо от степени активности АС, пациентов следует рассматривать как имеющих высокий риск АГ, рекомендовать регулярный самоконтроль АД, коррекцию модифицируемых факторов риска, проведение СМАД и ЭхоКГ, а при выявлении АГ – раннее назначение антигипертензивной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ
Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, определенных ВАК
при Минобрнауки России:

1. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и их роль в развитии артериальной гипертензии у пациентов с анкилозирующим спондилитом / Ю.В. Скобова, Т.А. Аксенова, В.В. Горбунов, С.Ю. Царенок. – DOI 10.20333/25000136-2025-4-31-35 // Сибирское медицинское обозрение. – 2025. – № 4. – С. 31-35. (Scopus)

2. Современный взгляд на проблему дисфункции эндотелия как фактора развития сердечно-сосудистой патологии у больных анкилозирующим спондилитом / В.В. Горбунов, Т.А. Аксенова, Ю.В. Скобова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2018. – №3. С.99106. URL:https://www.elibrary.ru/download/elibrary_35728873_60422799.pdf (дата обращения: 27.05.2025).

3. Хроническое системное воспаление как фактор риска артериальной гипертензии у больных анкилозирующим спондилитом / Ю.В. Скобова, Т.А. Аксенова, В.В. Горбунов, С.Ю. Царенок. – DOI 10.51922/2616-633X.2025.9.1.2437 // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2025. – Т. 9, № 1. – С. 2437-2442.

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ:

4. Свидетельство государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024684767 Российская Федерация. Программа для прогнозирования высокого риска артериальной гипертензии у пациентов с анкилозирующим спондилитом / Скобова Ю.В., Аксенова Т.А., Горбунов В.В., Мудров В.А. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2024684008 ; дата поступления 11.10.2024 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 21.10.2024. – 1 с.

Свидетельство о государственной регистрации базы данных:

5. Свидетельство государственной регистрации базы данных, охраняемой авторскими правами № 2025621078 Российская Федерация. Генетические и лабораторные показатели, влияющие на развитие артериальной гипертензии у больных анкилозирующим спондилитом / Скобова Ю.В., Аксенова Т.А., Горбунов В.В., Царенок С.Ю. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2025620559 ; дата поступления 27.02.2025 ; дата государственной регистрации в реестре баз данных 07.03.2025. – 1 с.

Работы, опубликованные в других изданиях:

6. Скобова Ю.В. Полиморфизм генов AGT MET235THR, ACE I/D, NOS3 T786C и их влияние на диастолическую дисфункцию миокарда левого желудочка у больных анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты) / Ю.В. Скобова, Т.А. Аксенова // X съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, 30 марта – 1 апреля 2022 г., г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2022. – С. 75-76. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-42-2.

7. Скобова Ю.В. Генетические предпосылки развития артериальной гипертензии у больных анкилозирующим спондилитом / Ю.В. Скобова, Т.А. Аксенова // XI съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов,

13-14 апреля 2023 г., г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2023. – С. 74-75. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-53-8.

8. Скобова Ю.В. Распространенность полиморфизмов некоторых генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у гипертензивных больных анкилозирующим спондилитом / Ю.В. Скобова, Т.А. Аксенова. – DOI 10.18565/therapy.2024.8suppl.1-393 // Терапия. – 2024. – № 10 (8S). – С. 279. (XIX Национальный конгресс терапевтов : сборник тезисов, приложение к журналу «Терапия № 8» 20-22 ноября 2024 г., г. Москва). – URL: https://rnmot.org/video/repository/sbornik_tezisov_fin_terapiya_nkt-tezis_2024_2dc7b450.pdf (дата обращения: 05.10.2025).

9. Скобова Ю.В. Ассоциация полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE Alu Ins/Del) с развитием артериальной гипертензии у больных анкилозирующим спондилитом / Ю.В. Скобова, Т.А. Аксенова // XIII съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, 10-11 апреля 2025 г., г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2025. – С. 20-23. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-70-5.

10. Скобова Ю.В. Роль системного воспаления в развитии артериальной гипертензии у больных анкилозирующим спондилитом / Ю.В. Скобова, Т.А. Аксенова // Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2025» и 65-я сессия, посвященные 80-летию ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России : тезисы конференции, 4-6 июня 2025 г., г. Москва. – Москва, 2025. – С. 148-149. – ISBN 978-5-89084-071-4.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

АС – анкилозирующий спондилит

ДАД – диастолическое артериальное давление

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ПЦР – полимеразная цепная реакция

САД – систолическое артериальное давление

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССС – сердечно-сосудистая система

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭхоКГ – эхокардиография

ACE Alu Ins/Del – ген ангиотензинпревращающего фермента

AGT T704C – ген ангиотензиногена

AGT C521T – ген ангиотензиногена

AGTR1 A1166C – ген, кодирующий белок рецептор к ангиотензину 1-го типа

NOS3 T786C – ген эндотелиальной синтазы оксида азота 3-го типа