

На правах рукописи



Калинкина Татьяна Владимировна

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ:
ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ
КОРРЕКЦИИ**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Чита-2025

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

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Ларёва Наталья Викторовна

Официальные оппоненты:

Царёва Валентина Михайловна – доктор медицинских наук, доцент.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета ДПО, г. Смоленск

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

Шилов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, доцент.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, г. Новосибирск

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск

Защита состоится «20» октября 2025 года в 9.00 на заседании диссертационного совета 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а).

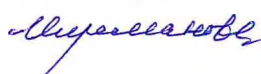
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России РФ (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а; <http://chitgma.ru>)

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.077.01,

д.м.н., доцент



Мироманова Наталья Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Артериальной гипертонией страдает 25% взрослого населения; по данным Фреймингемского исследования, у 90% людей, достигших 55-65 лет, уже есть или вскоре появится артериальная гипертония [С.Э. Руденко, 2020; И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, 2021; В.Ю. Мареев, 2021]. Течение артериальной гипертонии часто осложняется развитием гипертрофии левого желудочка, которая обнаруживается у 30% больных с любой артериальной гипертонией и у 90% лиц с тяжелой формой заболевания [О.А. Осипова, 2021]. В настоящее время известно, что развитие диастолической дисфункции и ремоделирования левого желудочка сопровождается увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий [Т.В. Подпрятова, 2022]. Нарушение расслабления миокарда левого желудочка и его гипертрофия служат независимым предиктором заболеваемости и смертности, способствующим развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН), желудочковых аритмий, мерцательной аритмии, инфаркта миокарда [О.А. Осипова, 2021; Р. Joseph, 2021]. Гипертоническая болезнь является одной из причин нарушений диастолической функции левого желудочка [Э.Г. Муталова, 2021].

Гипертоническое сердце — основная причина развития сердечной недостаточности при сохранной фракции выброса левого желудочка [М. Ambrosetter, А. Abreu, 2020; О.М. Жерко, 2021]. Эпидемиологические и популяционные исследования показали, что сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса — это заболевание не менее тяжёлое, чем систолическая недостаточность: пятилетняя выживаемость при ней составляет 50%, а риск повторных госпитализаций превышает 50% за первые 6 месяцев после выписки [Е.К. Шаварова, Ж.Д. Кобалава, Н.Е. Ежова, 2020]. Более того, у больных с сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса, в отличие от больных с систолической недостаточностью, прогноз на протяжении двух последних десятилетий не улучшается, что связано с отсутствием эффективных средств лечения этого заболевания [С.В. Иванова, Ю.А. Васюк, Е.Л. Школьник, 2021; F.R. Causlandi, 2023]. Несмотря на то, что артериальная гипертония уже давно приобрела характер пандемии, до сих пор нет единой концепции структурно-функциональных особенностей развития диастолической дисфункции левого желудочка. Таким образом, в настоящее время отсутствует единое понимание о процессе развития диастолической дисфункции левого желудочка при гипертонической болезни.

Степень разработанности темы исследования. Диастолическая дисфункция является предтечей развития ХСН, а постепенно нарастающая степень тяжести диастолической

дисфункции, ограничивающая приток крови в левый желудочек (ЛЖ), лишает сердце возможности мобилизовать основной механизм компенсации – адекватное растяжение миофибрилл [Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации Минздрава России, 2024; J.W. McEvoy, C.P. McCarthy et al., 2024]. В этом случае для достижения устойчивой компенсации возникает умеренная гипертрофия миокарда, а затем дилатация ЛЖ [О.М. Драпкина, 2022]. Её основу представляет активация металлопротеиназ, разрушающих межклеточные связи, что приводит к снижению механического сопротивления волокон и их растяжению. В настоящее время известно, что металлопротеиназы (ММП) – группа протеолитически зависимых от цинка ферментов, активно участвующих в процессах ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, разрушающих его компоненты, такие как коллаген, эластин и т.д. Регуляция экспрессии ММП-2 и ММП-9 происходит прежде всего на транскрипционном уровне, в промоторном регионе гена и зависит от влияния эндотелиальных факторов роста и цитокинов [M.W. Freeman, Y.D. Halvorsen, 2023]. Выявлен функциональный полиморфизм ММП-9 C/T в области промотора в позиции -1562, причем наличие в генотипе минорного аллеля T обеспечивает высокую транскрипционную активность гена [C.K. Chow, 2021].

В регуляции функции сердечно-сосудистой системы ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) занимает одно из центральных мест. Её участие в механизмах развития гипертрофии миокарда (ангиотензин II) и развитии интерстициального фиброза (альдостерон) было доказано в ряде исследований [Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации Минздрава России, 2024]. В генетических исследованиях выявлены полиморфизмы специфического нуклеотида (single nucleotide polymorphism – SNP), коррелирующие с ишемическим инсультом [М.А Леонова, 2023].

Таким образом, в изучении диастолической дисфункции левого желудочка при гипертонической болезни остается открытым вопрос о механизмах ее развития.

Цель диссертационной работы: на основании изучения ряда клинических, генетических, биохимических параметров, маркеров дисфункции эндотелия, фиброза миокарда, нарушений глобальной и сегментарной деформации миокарда, разработать способы прогнозирования структурно-функциональных нарушений левого желудочка у больных гипертонической болезнью и медикаментозной коррекции его скрытой систолической дисфункции.

Задачи:

1. Изучить факторы кардиоваскулярного риска у больных с гипертонической болезнью и оценить их роль в генезе диастолической дисфункции левого желудочка у данной категории обследуемых.
2. Исследовать признаки нарушения глобальной и сегментарной деформации левого желудочка у больных гипертонической болезнью в связи с нарушением его диастолической функции и наличием гипертрофии миокарда.
3. Оценить состояние вегетативной регуляции сердечной деятельности у больных гипертонической болезнью и установить характер взаимосвязей выявленных изменений с диастолической дисфункцией и показателями миокардиальной деформации левого желудочка.
4. Исследовать некоторые маркеры нарушения эндотелиальной функции (количество циркулирующих эндотелиальных клеток и субпопуляций эндотелиоцитов в сыворотке крови, уровень нитритов, нитратов) у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия нарушения диастолического расслабления левого желудочка.
5. Определить значение изменения концентрации металлопротеиназ 1, 2 и 9 типов, тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа и объемной фракции коллагена для прогнозирования фиброза миокарда у больных гипертонической болезнью с диастолической дисфункцией левого желудочка.
6. Оценить роль полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии диастолической дисфункции левого желудочка и их ассоциативные связи с глобальной деформацией у данной категории пациентов.
7. Проспективно изучить динамику клинических особенностей диастолической дисфункции левого желудочка через 6 и 12 месяцев у больных с гипертонической болезнью.
8. Оценить воздействие периндоприла на ранние признаки ремоделирования левого желудочка у больных с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка.
9. Разработать способы прогнозирования диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

Научная новизна

Впервые установлено, что у больных гипертонической болезнью изменяются показатели продольной и радиальной деформации миокарда левого желудочка, более выраженные при

сочетании гипертонической болезни с нарушением диастолы левого желудочка, что может свидетельствовать о скрытой систолической дисфункции у этой категории больных.

Выявлено, что дисфункция эндотелия, проявляющаяся снижением содержания нитратов и нитритов, а также увеличением количества десквамированных эндотелиоцитов, у пациентов с гипертонической болезнью, носителей гетерозиготных полиморфизмов гена синтазы оксида азота (*C786T*) и гена эндотелина (*G5665T*), связана с диастолической дисфункцией левого желудочка. Данные изменения взаимосвязаны со снижением глобального продольного стрейна миокарда левого желудочка у больных с гипертонической болезнью с нарушением диастолы.

Впервые, на основании методики расчета объемной фракции интерстициального коллагена, определена группа пациентов с высоким риском развития сердечной недостаточности.

Новыми являются данные, что при развитии диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью носительство *CC* генотипа гена ангиотензина (*T704C*) в 3 раза увеличивает вероятность нарушения расслабления миокарда, носительство *CC* генотипа гена рецептора 1 типа к ангиотензину-2 (*A1166C*) увеличивает вероятность развития диастолической сердечной недостаточности в 2 раза.

Получены данные, свидетельствующие, что полиморфизм гена ангиотензина (*T704C*) в сочетании с нарушением функции эндотелия, опосредованного однонуклеотидной заменой в гене синтазы оксида азота (*C786T*), приводит к возникновению диастолической дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью.

Новыми являются данные, что у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолы левого желудочка, снижены показатели общей вариабельности ритма сердца, в том числе вагусные влияния, усилены симпатические и центральные эрготропные влияния. У этих больных наблюдается скрытая систолическая миокардиальная дисфункция, более выраженная у пациентов с наличием диастолической дисфункции левого желудочка и связанная с изменением вариабельности ритма сердца.

Впервые получены данные у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка, свидетельствующие о положительном влиянии терапии периндоприла на показатели радиального стрейна в базальном сегменте левого желудочка через 6 месяцев лечения, в медиальном сегменте - через 12 месяцев.

Теоретическая и практическая значимость работы

Раскрыта взаимосвязь нарушений сегментарной сократимости левого желудочка с формированием глобальной диастолической дисфункции миокарда у больных гипертонической болезнью, а также влияние симпатикотонии, эндотелиальной дисфункции и однонуклеотидных полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, функции эндотелия, металлопротеиназ в развитии структурных и функциональных нарушений миокарда левого желудочка. В результате проведенного исследования определена необходимость определения частоты генов-кандидатов генов синтазы оксида азота, ассоциированных с развитием нарушения диастолического расслабления левого желудочка у данной категории пациентов.

При анализе полиморфизмов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы показано неблагоприятное влияние определенных генотипов на развитие диастолической дисфункции. Выявлены комбинации неблагоприятных, по развитию нарушения диастолы левого желудочка, генотипов. Показана необходимость комплексного определения однонуклеотидных полиморфизмов генов обмена ангиотензина и использование их в качестве маркеров-предикторов развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных с гипертонической болезнью.

Выделены показатели вариабельности ритма сердца, ассоциированные с нарушением глобальной деформации левого желудочка у больных гипертонической болезнью, осложненной нарушением расслабления левого желудочка.

Разработан метод подсчета объемной фракции интерстициального коллагена, позволяющий выявить фиброзирование миокарда левого желудочка у пациентов, не имеющих симптомы сердечной недостаточности. В ходе исследования создана база данных, на основании которой разработаны и зарегистрированы программы для ЭВМ, позволяющие рассчитать вероятность развития диастолической дисфункции и объемную интерстициального коллагена у больных с гипертонической болезнью.

Установленные предикторы развития диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью позволяют определить группу риска по утяжелению гипертонической болезни, появлению скрытой систолической дисфункции миокарда левого желудочка и развитию симптомной сердечной недостаточности, что позволит формировать программы по кардиореабилитации и проводить профилактику хронической сердечной недостаточности у данной категории пациентов. Показана необходимость комплексного обследования, включающего изучение вариабельности ритма сердца, эндотелиальной функции,

глобальной продольной и радиальной деформации дополнительно к оценке диастолической функции миокарда левого желудочка у больных с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка.

Показана необходимость включения в терапию пациентов с гипертонической болезнью при сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка периндоприла с целью улучшения показателей радиального стрейна.

Методология и методы исследования

В одномоментное поперечное исследование включены пациенты, направленные на стационарное обследование в Клиническую больницу "РЖД-медицина" на станции Чита-2" с 2015 по 2019 гг. по поводу повышения артериального давления, согласно приказу Министерства транспорта № 428 "Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров на железнодорожном транспорте". Обследовано 344 пациента, из которых требованиям исследования соответствовали 307 человек (больные с гипертонической болезнью 1 и 2 стадии заболевания). Диагноз устанавливали в соответствии с рекомендациями ЕОК/ЕОАГ (2018 г.). В дальнейшем пациенты с гипертонической болезнью (ГБ) поделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ). Контрольную группу составили 86 человек без вредных привычек и признаков сердечно-сосудистых и других заболеваний. Фрагмент исследования с применением периндоприла – проспективное, продольное, открытое – включал 30 человек.

Использовали клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (№ 83 от 31.01.2017 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка в большинстве случаев имеется бессимптомная систолическая дисфункция по данным исследования деформации левого желудочка, взаимосвязанная с нарушением эндотелиальной функции и вариабельности ритма сердца.

2. Путем комплексной оценки массы миокарда левого желудочка, индекса массы тела и амплитуды QRS, характеризующих процессы миокардиального фиброза, можно рассчитать

показатель объемной фракции интерстициального коллагена. У пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией имеются признаки фиброза миокарда, такие как увеличение объемной фракции коллагена миокарда на фоне повышения уровня тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа.

3. Полиморфизмы генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в ассоциациях влияют на развитие диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью, особенно во взаимосвязи с однонуклеотидными заменами в гене синтазы оксида азота.

4. Прогнозирование развития диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью возможно на основании комплексного анализа индекса массы тела, липидограммы, а также носительства генетических полиморфизмов гена ангиотензина AGT:704 и гена синтазы оксида азота.

5. На фоне лечения периндоприлом улучшаются показатели деформации и объемы левого желудочка на сегментарном уровне в течение 12 месяцев, что свидетельствует о положительных сдвигах ремоделирования левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточной выборкой обследуемых, оптимальным количеством проведенных клинических, лабораторных и инструментальных исследований, применением адекватных поставленным задачам методов статистического анализа.

Результаты исследования представлены на IV, VI Съездах терапевтов Забайкальского края (Чита, 2016, 2018); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины» (Чита, 2018); Российском национальном конгрессе кардиологов с международным участием «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения» (Казань, 2020); Европейском кардиологическом конгрессе (Амстердам, 2020); Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность-2021» (Москва, 2021); Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность-2023» (Москва, 2023).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней, кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО "Читинская государственная медицинская академия" Минздрава России, в практическую работу отделения кардиологии ЧУЗ "Клиническая больница "РЖД-медицина" г. Читы.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором лично разработан дизайн исследования, определены цель и задачи. Выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Проведена стратификация пациентов согласно выбранным критериям включения, проведено клиническое и инструментальное обследование больных. Самостоятельно проведен статистический анализ данных, написание глав диссертации, формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций.

Публикации

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, из них 11 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 4 статьи в журналах из перечня изданий, входящих в международную базу цитирования Scopus, 1 статья – в международном журнале, 2 свидетельства о регистрации программ для ЭВМ, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 250 страницах машинописного текста и состоит из введения, одиннадцати глав, выводов, практических рекомендаций, клинических примеров, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений и списка использованной литературы (417 источников, из них 177 отечественных и 240 зарубежных). Работа иллюстрирована 33 таблицами, 13 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились 307 пациентов, находящиеся на стационарном обследовании в клинической больнице "РЖД-медицина" на станции "Чита-2" с 2015 по 2019 гг. по поводу повышения артериального давления.

Критерий включения в исследование: гипертоническая болезнь 1-2 стадии.

Критерии исключения: симптоматические артериальные гипертензии, сахарный диабет, сосудистые заболевания головного мозга (геморрагический, ишемический инсульт), заболевания сердца (стенокардия, инфаркт, реваскуляризация коронарных артерий), хронический алкоголизм, заболевания щитовидной железы, злокачественные новообразования, заболевания крови, воспалительные заболевания (острые и хронические в стадию обострения), ожирение при ИМТ более 40 кг/м².

Исследование открытое, одномоментное, поперечное. Фрагмент исследования с применением периндоприла – проспективное, продольное, открытое (рисунок 1).

В зависимости от наличия ДД ЛЖ больные разделены на группы: 1 группа – пациенты с ГБ без диастолической дисфункции левого желудочка (125 человек); 2 группа – пациенты с ГБ в сочетании с диастолической дисфункцией (96 обследуемых).

Контрольную группу составили 86 человек без вредных привычек и признаков сердечно-сосудистых и других заболеваний, в возрасте от 38 до 45 лет (средний возраст 40,1±2,49 лет у мужчин (54 человека) и 42,8±4,3 у женщин (23 человека) и был сопоставим с пациентами 1 и 2 групп (p=0,62, p=0,74, соответственно).

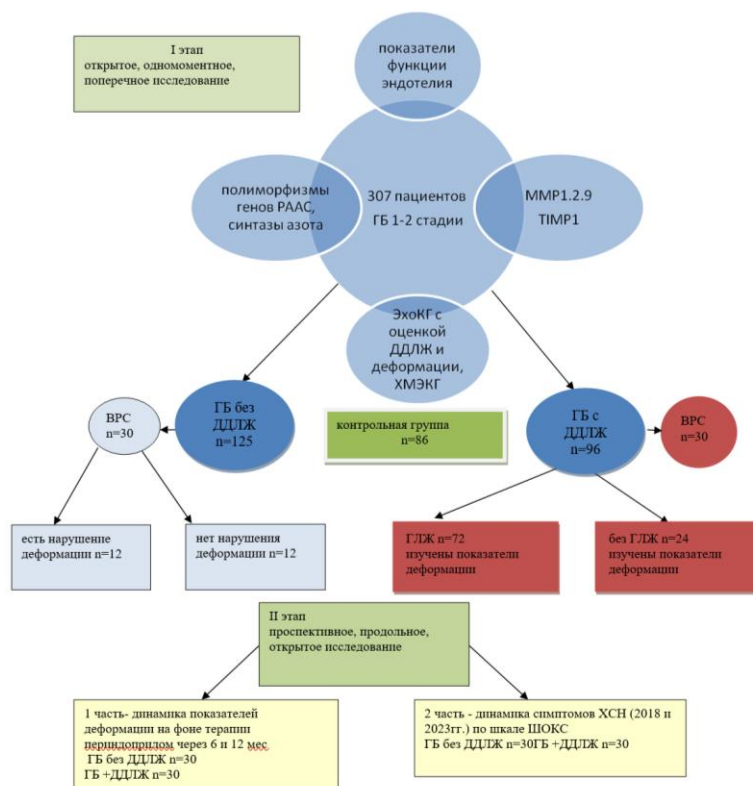


Рисунок 1. Дизайн исследования

Общее клиническое обследование включало сбор анамнеза и физикальное исследование. Всем пациентам проводили комплексное инструментальное и лабораторное обследование: общий анализ крови и мочи, определение уровня креатинина, глюкозы крови, липидного спектра, ультразвуковое исследование почек и щитовидной железы, офтальмоскопию, ЭКГ, рентгеноскопию органов грудной клетки.

Лабораторные исследования выполнены в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ Молекулярной медицины ФГБОУ ВО "Читинская государственная медицинская академия" Минздрава России. Забор крови для исследования осуществлялся в условиях кардиологического стационара в клинической больнице "РЖД-медицина" на станции "Чита-2" с 2015 по 2019 гг.

Для определения количества циркулирующих эндотелиальных клеток в цельной крови и уровень экспрессии поверхностных маркеров проводили окрашивание клеток флуоресцентномечеными антителами к CD34, CD105, CD146, CD45. Для выявления живых и мертвых клеток использовали ионный краситель 7-AAD. Окрашенные клетки подвергали цитофлуориметрическому анализу с помощью цитометра "Cytomics FC-500" фирмы BeckmanCoulter.

Концентрации матриксных металлопротеиназ (MMP1, MMP2, MMP9) и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа (TIMP1), proBNP, альдостерона в сыворотке венозной крови осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ИФА (Cloud-Clone Corp. USA).

Содержание NO₂ и NO₃ в сыворотке венозной крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью праймеров R&D Systems, Inc. (USA), концентрацию эндотелина методом ИФА изучали с помощью наборов Biomedica Medizinprodukte GmbH&Co KG (USA).

Определение полиморфизма rs4646994 в гене ACE (AluIns/ DelI>D), в гене ангиотензиногена 1 AGT :521 C>T (Thr 174 Met) rs4762, в гене ангиотензиногена 2 AGT:704 T>C (Met 235 Thr) rs4762, в гене AGTR1: A1166C; A>C рецептора 1 типа ангиотензина-2 rs5186 rs 2070744, гена эндотелина EDN1 rs5370 осуществляли методом ПЦР с использованием праймеров ООО НПФ «Литех» (г. Москва). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная

из лейкоцитов цельной крови с последующей амплификацией с двумя парами аллель-специфичных праймеров.

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате Artida pro Toshiba (Япония) по методике Американской ассоциации эхокардиографии. Для суждения о наличии ДД ЛЖ оценивали отношение $E/E_m > 14$, скорость медиальной части фиброзного кольца МК $E_m < 7$ см/с, латерального $E_m < 10$ см/с, индекс объема левого предсердия $> 34 \text{ мл/м}^2$, максимальную скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с. Выявление 3 критериев и более расценивали как наличие ДД ЛЖ.

Деформацию миокарда левого желудочка изучали на аппарате Artida pro Toshiba (Япония) методом двумерного серошкального В-модального изображения с помощью автоматической постобработки данных в программе 2D Wall Motion Tracking.

Суточное мониторирование АД (СМАД) и ЭКГ проводили на системе "Кардиотехника" (ИНКАРТ, Санкт-Петербург).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Statistica 10.0 (StatSoft, USA) и IBM SPSS Statistics 25.0 (International Business Machines Corporation, USA).

Соответствие наблюдаемого распределения количественных величин нормальному закону оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. Учитывая распределение признаков изучаемых величин, данные в работе представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: $Me [Q_1; Q_3]$. Для сравнения двух выборок непрерывных независимых данных применяли U-тест Манна-Уитни, с коррекцией полученных p -value с помощью теста Бенджамина-Хохберга, ввиду проведения процедуры множественного сравнения. Сравнение нескольких выборок (3 и более) данных непрерывного типа производили с помощью H-теста Крускала-Уоллиса. Корреляционный анализ проводился с помощью теста Спирмена. Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в исследуемой и контрольной группах использовали критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение таких данных происходило при помощи критерия χ^2 Пирсона; поправка Йейтса на непрерывность применялась в случаях, когда количество ожидаемых наблюдений хотя бы в одной из ячеек четырехпольной таблицы составляло менее 10. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Учитывая ретроспективный характер результативных и факторных признаков, оценка

значимости происходила с помощью уравнения шансов. При этом статистическая значимость оценивалась, исходя из значений 95% доверительного интервала. После этого наиболее значимые данные были включены в базу данных, которая легла в основу обучения конфигурации многослойного персептрона.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика исследуемых групп

Количество пациентов с I стадией болезни составило 102 человека (46,2%), со II стадией – 119 (53,8%). Для достижения цели нашей работы мы выделили 2 группы больных с ГБ: 1 группа – пациенты с ГБ без диастолической дисфункции левого желудочка и 2 группа – пациенты с ГБ в сочетании с диастолической дисфункцией. Количество больных с ГБ без ДД – 125 человек (56,6%), 2 группу составили 96 обследуемых – 43,4%. В нашем исследовании пациенты отбирались без проявлений сердечной недостаточности. ProBNP, показывающий на наличие сердечной недостаточности, был в пределах нормы.

Таблица 1 – Исходные характеристики обследуемых пациентов по факторам риска и поражению органов-мишеней

Характеристики	Исследуемые группы		Уровень значимости
	ГБ без ДД ЛЖ, n=125	ГБ+ДД ЛЖ, n=96	
Возраст, годы	42,8 [35,7; 49,2]	45,1 [38,3; 47,3]	p=0,74
Курение	32,0% (40/125)	63,5% (61/96)	p=0,001
Дислипидемия	78,0% (98/125)	81,0% (101/125)	p=0,067
Повышение уровня мочевой кислоты	7,0% (9/125)	8,0% (78/96)	p=0,56
Избыточная масса тела /ожирение	24% (30/125)	49% (47/96)	p=0,002
Семейный анамнез ССЗ	87% (109/125)	92% (88/96)	p=0,76
Тахикардия в покое	15% (19/125)	12% (12/96)	p=0,85
ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ	0,0% (0/125)	72% (69/96)	p<0,001
ЭхоКГ-признаки гипертрофии ЛЖ	0,0% (0/125)	70% (67/96)	p<0,001

В исследование не вошли пациенты со сниженной СКФ и наличием альбинурии. Эти показатели были в пределах референсных значений у всех обследуемых, т.к. критерием исключения являлись симптоматические гипертензии, в том числе ренальная. Нами было установлено, что среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний имело место различие в группах больных гипертонической болезнью по проценту курящих пациентов (на 32% выше во 2 группе, $p=0,001$), по наличию избыточной массы тела или ожирения (на 25% чаще во 2 группе, $p=0,002$), по наличию признаков ГЛЖ (ЭКГ- и ЭхоКГ-признаки встречались только во 2 группе, $p<0,001$), что было продиктовано целенаправленным отбором и задачами исследования. По длительности заболевания статистически значимых отличий не выявлено. Наследственность по гипертонической болезни отягощена в обеих группах пациентов. Группы пациентов с ГБ и в сочетании с диастолической дисфункцией, а также контрольная группа сопоставимы по полу и возрасту.

Перед включением в исследование пациенты не получали гипотензивную терапию, т.к. направлялись с медкомиссии для уточнения диагноза "гипертоническая болезнь". Офисное АД составило в группе пациентов с гипертонической болезнью без ДДЛЖ 148,5 [136,4; 150,1], а в группе больных с гипертонической болезнью в сочетании с ДДЛЖ этот показатель составил 162,4 [145,1;168,2] мм рт.ст. Среднесуточное АД (по данным СМАД) в группе пациентов с гипертонической болезнью 145,1 [124,6;157,2], а в группе больных с гипертонической болезнью в сочетании с ДДЛЖ этот показатель составил 154,6 [131,4;160,7] мм рт.ст. ($p=0,054$ и $p=0,075$, соответственно). Таким образом, группы были сопоставимы по уровню АД.

В нашей работе 87% пациентов с 1 стадией ГБ вошли в 1 группу (ГБ без ДД ЛЖ), остальные 13% - во 2 группу (ГБ+ ДД ЛЖ), куда также вошли все больные со II стадией гипертонической болезни. У больных ГБ нами изучены показатели липидного спектра, включая липопротеины различной плотности. При исследовании существенных различий в содержании общего холестерина в группах обследуемых не выявлено, но имелась тенденция к росту в группе пациентов ГБ+ДДЛЖ ($p=0,061$). Уровни ЛПНП и триглицеридов были выше по сравнению с контролем в обеих группах больных ($p=0,01$ и $p=0,0021$, соответственно). При анализе различий среди обследуемых с ГБ, имелась тенденция к повышению данных показателей у пациентов 2 группы ($p=0,074$). Концентрация ЛПВП у больных с ГБ была ниже по сравнению с контрольной группой в 1,1 раза, а у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ДДЛЖ этот показатель снижался в 1,5 раза ниже таковой у здоровых лиц ($p=0,005$

и $p=0,002$, соответственно). Коэффициент атерогенности у больных с гипертонической болезнью в сочетании с ДД ЛЖ был выше на 42% по сравнению с контрольной группой ($p=0,0001$) и на 17% по сравнению с таковой у пациентов с ГБ без ДД ЛЖ ($p=0,0025$).

Деформация левого желудочка у больных гипертонической болезнью

Изучение глобальной продольной деформации миокарда (Avg) в зависимости от наличия ДД показало, что в группе пациентов с АГ в сочетании с ДД данный показатель был ниже на 22,8%, чем у больных без нарушения диастолы ($p=0,006$). По сравнению с контролем в 1 и 2 группе больных наблюдалось снижение Avg на 23,3% и 40,7%, соответственно ($p=0,0047$; $p=0,005$). Также отмечалось снижение радиального стрейна левого желудочка, наиболее выраженное у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ДД ЛЖ – в 1-й группе на 11,6%, во 2-й группе на 36,4% по сравнению с контролем ($p=0,003$; $p=0,001$).

Выраженные изменения у больных с ГБ в сочетании с диастолической дисфункцией в нижнеперегородочных (среднем и базальном) сегментах. В нижнеперегородочном базальном снижение продольной деформации на 36,9 процента ($p=0,03$) во 2 группе и на 14,3% в 1 группе ($p=0,001$) по сравнению с контролем. В среднем нижнеперегородочном сегменте левого желудочка также отмечалось снижение данного показателя на 38,7% по сравнению с контрольной группой ($p=0,01$), тогда как в 1 группе эти изменения не достигали статистически значимых величин. В нижнеперегородочном базальном сегменте отмечается снижение продольной деформации на 36,3% ($p = 0,0001$). В среднем нижнеперегородочном сегменте этот показатель снижался на 35,1% во 2 группе больных ($p = 0,001$). В нижнебоковом базальном сегменте уменьшение показателя глобальной продольной деформации составило 22,1% в группе больных гипертонической болезнью без нарушения расслабления левого желудочка по сравнению с контролем, а в группе больных с гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолы ЛЖ отмечалось снижение на 49,8% ($p=0,004$). В среднем нижнебоковом сегменте аналогичная динамика – снижение показателя продольной деформации на 34,5% ($p=0,003$).

При изучении сегментарной радиальной деформации отмечались менее выраженные изменения, однако сохранялась тенденция к снижению в группе с ГБ в сочетании с диастолической дисфункцией. Данный показатель в переднеперегородочном базальном сегменте имел значение в пределах нормы (22,4%) у больных с гипертонической болезнью без ДД ЛЖ. У пациентов 2 группы отмечалось снижение показателя радиальной деформации в

переднеперегородочном базальном сегменте на 46,3% ($p=0,004$), а в среднем – на 53,2% по сравнению с контролем ($p=0,0075$). В 1 группе больных радиальная деформация снижалась в среднем нижнеперегородочном сегменте на 26,9% ($p=0,028$). Показатели циркулярной деформации, скорость деформации не имели статистически достоверной разницы в группах обследуемых пациентов. Учитывая, что не все пациенты с ДД ЛЖ имели гипертрофию левого желудочка (имели ГЛЖ 72 пациента с ГБ в сочетании с ДД ЛЖ, остальные 24 обследованных этой группы не имели ГЛЖ), нами были рассмотрены особенности параметров деформации левого желудочка в зависимости от этого критерия (таблица 2).

Таблица 2 – Параметры деформации левого желудочка в зависимости от наличия ГЛЖ*

Показатели	Исследуемые группы		Уровень значимости*
	Наличие ГЛЖ и ДД ЛЖ (n=72)	Отсутствие ГЛЖ и наличие ДД ЛЖ (n=24)	
Продольная деформация, %	-9,8 [-8,7; -11,1]	-16,0 [-10,9; -18,7]	$p=0,001$
Скорость продольной деформации, с ⁻¹	-0,66[-0,59; -0,8]	-0,67 [-0,4; -0,8]	$p=0,91$
Радиальная деформация, %	13,8 [11,2; 18,5]	16,3 [14,5; 15,4]	$p=0,59$
Скорость радиальной деформации, с ⁻¹	-0,8 [-0,6; -1,9]	-0,9 [-0,4; -1,8]	$p=0,65$
Циркулярная деформация, %	-14,3 [-12,5; -16,7]	-17,5 [-15,6; -20,4]	$p=0,56$
Скорость циркулярной деформации, с ⁻¹	-1,3 [-1,0; -1,8]	-1,8[-1,5; -2,8]	$p=0,051$

Примечание: *- оценивался, исходя из значения U критерий Манна-Уитни

Основное отличие наблюдалось при изучении глобальной продольной деформации левого желудочка. Так, у пациентов 1 группы этот показатель был на 38,7% ниже, чем во 2 группе больных ($p=0,001$). Также можно отметить тенденцию к снижению показателей радиальной и циркулярной деформации левого желудочка, однако эти изменения не достигли статистической значимости.

Таким образом, у пациентов с ГБ в сочетании с нарушением диастолической функции левого желудочка имеется скрытое локальное нарушение сократительной функции, выявляемое при изучении продольной глобальной и сегментарной деформации левого желудочка.

Влияние нарушений нитроксидпродуцирующей функции эндотелия на нарушение расслабления левого желудочка у больных гипертонической болезнью

Согласно полученным данным, количество нитратов и нитритов существенно отличались в группе больных ГБ в сочетании с диастолической дисфункцией. Так, содержание нитратов в этой группе пациентов было на 52% ниже по сравнению с контролем ($p=0,007$) и на 13% ниже по сравнению с больными, имеющими диастолическую дисфункцию на фоне гипертонической болезни ($p=0,0021$). Содержание нитритов имело схожие отличия. Так, в группе с ГБ в сочетании с ДД данный показатель был на 69,1% ниже контрольной группы и на 67% ниже уровня данного показателя у пациентов с ГБ без нарушения диастолы. Таким образом, у пациентов с ГБ отмечалось снижение нитроксидпродуцирующей функции эндотелия, более выраженное в группе с диастолической дисфункцией левой желудочка.

В группе пациентов с ГБ в сочетании с ДД наблюдается значительное повышение ЦЭК: 92,54 [92,44; 93,78] %, $p < 0,001$, при этом значительно увеличен процент мертвых ЦЭК: 42,67 [38,63; 43,62] %, $p=0,005$. В то же время, у пациентов с гипертонической болезнью с нормальной диастолой, количество циркулирующих эндотелиальных клеток превышало таковое у лиц контрольной группы (32,45 [23,01; 18,62] % и 5,61 [3,21; 1,2] %, $p < 0,001$) соответственно, но было на 64% меньше, чем у больных с ГБ. Имели место отличия между группами больных в содержании CEC Living ($p=0,001$), и в соотношении эндотелиальных клеток (CD146+CD45), $p=0,001$. Преобладающим фенотипом пула живых ЭК у всех обследуемых лиц, включая контроль, были недифференцированные эндотелиоциты (L_CECundif (CD146+CD105-CD34-)). Их процентные доли составили: у больных ГБ без ДД ЛЖ - 98%, ГБ+ДД ЛЖ - 87%, в контроле - 75%. Согласно нашим данным, наиболее выраженные отличия в группах больных, по отношению к наличию диастолической дисфункции, имели место в параметрах NO₂, NO₃ ($p=0,0097$, $p=0,05$, соответственно). При проведении корреляционного анализа, у больных с гипертонической болезнью в сочетании с ДД ЛЖ была выявлена умеренная отрицательная связь между глобальной продольной деформацией левого желудочка и содержанием NO₃ ($r=-0,64$, $p=0.004$), что подтверждает мнение о роли нарушения функции эндотелия в развитии диастолического расслабления у

пациентов с гипертонической болезнью. Также в пользу этой гипотезы говорит наличие умеренной отрицательной корреляционной взаимосвязи между количеством живых циркулирующих эндотелоцитов и глобальной деформацией ЛЖ ($r=-0,57$, $p=0,047$).

Особенности фибрирования миокарда у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка

В нашем исследовании уровень TIMP1 был выше у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ДД ЛЖ на 42% по сравнению с группой больных без нарушения диастолы ($p=0,01$). При этом статистически значимых отличий между 1 и 3 группами не выявлено. При исследовании соотношения MMP1/TIMP1, MMP2/TIMP1, достоверной разницы между группами не выявлено ($p>0,5$), однако наблюдалась тенденция к увеличению MMP2/TIMP1 в группе больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией ЛЖ на 9,2%. В процессе корреляционного анализа была выявлена умеренная отрицательная связь между глобальной продольной деформацией ЛЖ и MMP2 ($r=-0.64$, $p<0.05$), что подтверждает мнение о вкладе металлопротеиназы 2 типа в развитие систолической дисфункции у пациентов с АГ. Вероятно, выявленная корреляция глобальной продольной деформации ЛЖ только с MMP2 связана с тем, что пациенты с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией не имели высоких показателей ИММЛЖ, т.к. нужны были ранние, доклинические признаки систолической дисфункции у данной категории больных.

При проведении эхокардиографии оценивались масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г) и степень гипертрофии миокарда. Рассчитан общий QRS (мм) как суммарный показатель амплитуды зубца R в 12 электрокардиографических отведениях. На основе методики косвенной оценки фиброза миокарда по формуле J. Shirani с соавт. (1992) выполнено определение объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК):

$$\text{ОФИК} = (1 - 1,3 * \text{общий QRS} * \text{рост} / \text{ММЛЖ}) * 100,$$

где ОФИК – объемная фракция интерстициального коллагена, %; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, г, общий QRS – как суммарный показатель амплитуды зубца R в 12 электрокардиографических отведениях, мм; рост пациента, м. Согласно данным литературы, показатель ОФИК в норме колеблется в диапазоне 2-6 %.

Мы предлагаем, для уточнения выраженности фиброза, и, возможно в дальнейшем, стадии артериальной гипертонии в зависимости от значений исследуемых параметров,

использовать бинарную логистическую регрессию. Диагностическая ценность разработанной модели определена путем построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней. Для определения степени корреляции между ОФИК и другими исследуемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами оценивали по шкале Чеддока. С целью оптимизация формулы расчета ОФИК использовали нелинейную регрессию. С целью облегчения расчетов, выполнено преобразование наиболее значимых количественных параметров ($p < 0,3$) в номинальные данные (таблица 3).

Таблица 3 – Алгоритм преобразования наиболее значимых количественных переменных в номинальные данные

Показатель	Алгоритм преобразования	
	0	1
ИМТ, кг/м ²	Менее 29,25	29,25 и более
ММЛЖ, г	Менее 193,7	193,7 и более
ОФИК, %	Менее 24,4	24,4 и более
ХС, ммоль/л	Менее 4,6	4,6 и более
ЛПНП, ммоль/л	Менее 2,45	2,45 и более
Индекс атерогенности	Менее 2,9	2,9 и более

Учитывая отсутствие статистической значимости между уровнями ММЛЖ и ОФИК в исследуемых группах, решено отказаться от включения данных показателей в уравнение логистической регрессии, было получено уравнение вида:

$$SAG = 100 / (1 + e^{1,8 - 2,0 * \text{ИМТ} - 1,5 * \text{ХС} - \text{ЛПНП} - 0,8 * \text{ИА}}),$$

где SAG – вероятность развития 2 стадии артериальной гипертензии; 1,8 – константа (регрессионный коэффициент b_0); 2,0, 1,5 и 0,8 – нестандартизованные коэффициенты b ; ИМТ – индекс массы тела по Кетле, при значениях равных 29,25 кг/м² и более, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; ХС – уровень холестерина, при значениях равных 4,6 ммоль/л и более, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; ЛПНП – уровень липопротеинов низкой плотности, при значениях равных 2,45 ммоль/л и более, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; ИА – индекс атерогенности, при значениях равных 2,9 и более, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; e – основание натурального логарифма ($e \approx 2,72$). Вероятность более 50% считали высокой. Чувствительность разработанной

прогностической модели составляет 0,82, специфичность – 0,78. Площадь под ROC-кривой составляет 0,8 (95% CI 0,62-0,98). Стандартная ошибка составляет 0,09.

Поэтому на основании уравнения нелинейной регрессии мы разработали формулу, более объективную с позиций статистического анализа, следующего вида: $ОФИК = 0,3 * ММЛЖ * ИМТ / QRS$, где ОФИК – объемная фракция интестинциального коллагена, %; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, г; общий QRS – как суммарный показатель амплитуды зубца R в 12 электрокардиографических отведениях, мм; ИМТ – индекс массы тела по Кетле, кг/м².

При расчете ОФИК в соответствии с разработанной формулой в исследуемых группах определяются статистически значимые различия: значение ОФИК в 1 группе составило 23,5 [21,4; 30,4] %, во 2 группе – 29,5 [25,5; 35,7] % ($U = 105,0$, $p = 0,049$). Таким образом, разработанная методика расчета объемной фракции коллагена позволяет более точно определить данный показатель для выявления группы пациентов, страдающих ГБ 1 и 2 стадии, с высоким риском развития сердечной недостаточности для последующего более частого наблюдения и коррекции терапии.

Генетические аспекты формирования диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью

Инсерционно-делеционный полиморфизм гена *ACE* (генотип *D/D*) выявлен у 52% ($p=0,001$) пациентов с гипертонической болезнью без ДД, и у 63,5% ($p=0,041$) пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией. Генотип *ID* был определен у 23,2% ($p=0,034$) пациентов 1 группы и у 19,8% у больных 2 группы ($p=0,05$). Согласно нашим данным, гетерозиготный полиморфизм *C174T* (генотип *CT*), неблагоприятно влияющий на течение артериальной гипертензии, чаще встречался у больных 2 группы. Так, данный генотип выявлен у 24 % пациентов с гипертонической болезнью и у 32,3% больных с сочетанием данного заболевания и диастолической дисфункции ($p=0,037$). В то время, как генотип *TT* (наиболее неблагоприятный по прогнозу развития и прогрессирования артериальной гипертензии) встречался в одинаковом количестве случаев у пациентов 1 и 2 групп. В нашем исследовании отмечалась тенденция к увеличению частоты генотипов *CC* и *AC*, ответственных за развитие и прогрессирование гипертонической болезни, в гене рецептора к ангиотензиногену *AGTR1:A1166C* в группе больных гипертонической болезнью на 6,4% и 9,2%, соответственно, по сравнению с группой больных ГБ в сочетании с диастолической

дисфункцией левого желудочка ($p=0,75$). На этом фоне имело место снижение частоты *AA* генотипа у обеих групп больных на 12,8 % и 9,3%, соответственно ($p>0,5$). У больных с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией отсутствуют ассоциации клинических и эхокардиографических признаков с различными сочетаниями генотипов *AGT:704 T>C (Met 235 Thr)*.

Таким образом, наибольшее значение для развития диастолической дисфункции у больных ГБ имеет наличие *AGT:704CC* генотипа, ($OR=2,89$ [95% CI 1,25-3,42], $p=0,017$), который почти в 3 раза увеличивает вероятность нарушения расслабления миокарда, и *AGTR1:A1166CC* генотипа, увеличивающего вероятность диастолической сердечной недостаточности в 2,5 раза ($OR 2,85$ [95% CI 1,56-4,04, $p=0,05$]).

Нами изучены полиморфизмы гена *NOS3-786* у больных ГБ. Генотип *CC* синтазы оксида азота 3 типа, являющийся наиболее неблагоприятным для нарушения функции эндотелия, выявлен у 26% пациентов с гипертонической болезнью, и у 50 % пациентов с ГБ в сочетании с диастолической дисфункцией ($p=0,037$). Гетерозиготы (*TC*) были определены у 56% пациентов 1 группы и в 40% у больных 2 группы. При этом, в контрольной группе отмечалось преобладание благоприятной гомозиготы *TT* (83%). Этот показатель был на 61,8% выше, чем у пациентов 1 группы, и на 67,7% выше, чем у больных 2 группы ($p=0,0076$ и $p=0,0042$ соответственно). Нами изучена однонуклеотидная замена лизина на аспарагин в 198 положении в гене эндотелина-1. Среди пациентов с ГБ с диастолической дисфункцией левого желудочка преобладает гомозиготный генотип *TT*, что на 12,5% больше ($p=0,047$), чем в группе пациентов ГБ без нарушения расслабления и на 11,4% чаще, чем в контрольной группе, однако статистически значимой разницы не выявлено ($p=0,56$). Доля гетерозигот *GT* в этой группе и у пациентов без нарушения диастолы левого желудочка регистрировались практически в равной степени (37,1% и 33,8%, соответственно, $p=0,8$). Генотип *GG*, являющийся наиболее неблагоприятным по развитию артериальной гипертонии, чаще регистрировался в группе контроля. Так, у пациентов 1 группы этот полиморфизм определялся на 21% реже, чем в контроле, а у больных ГБ в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка на 36,8% ($p=0,006$ и $p=0,001$, соответственно).

Таким образом, у пациентов с ГБ в сочетании с диастолической дисфункцией ЛЖ чаще наблюдаются неблагоприятные однонуклеотидные замены в гене эндотелина-1. Появление статистически значимого повышения патологических генотипов у данной категории больных

подтверждает связь с развитием ДД ЛЖ. В итоге, у больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка имеются неблагоприятные генетические полиморфизмы РААС и эндотелия.

**Изменения вариабельности сердечного ритма и параметров деформации левого
желудочка у больных гипертонической болезнью с сочетанием с диастолической
дисфункцией левого желудочка**

Установлено, что у больных ГБ в сочетании с диастолической дисфункцией и без таковой отмечалось снижение мощности мощности в диапазоне LF. В среднем эта величина составила 32% у пациентов без нарушения диастолы и 41% у больных с нарушением диастолической функции левого желудочка. Статистически значимой разницы не выявлено. Наиболее значимые изменения мощности наблюдались в спектре HF. Так, при изучении этого показателя у больных 1 группы определялось снижение уровня в 2,2 раза ($p=0,007$) по сравнению с контролем и в 3 раза ($p=0,0051$) у пациентов 2 группы по сравнению с лицами без сердечно-сосудистой патологии. Возможно, это связано с угнетением вагусных влияний у больных гипертонической болезнью, особенно при наличии осложнений гипертонической болезни в виде гипертрофии левого желудочка и нарушении его расслабления. Следствием этих прогрессирующих процессов явился дисбаланс вегетативных влияний и увеличение показателя LN/HF.

У больных гипертонической болезнью без нарушения диастолического расслабления этот показатель повышен в 1,2 раза по сравнению с группой контроля ($p=0.005$), в то же время в группе больных с диастолической дисфункцией LN/HF увеличен в 2,6 раза ($p=0,001$). При этом отмечаются статистические отличия между группами больных. Так, у больных ГБ с ДД ЛЖ этот показатель составил 29% от уровня, определяемого в 1 группе, ($p=0,03$), что может свидетельствовать о выраженном дисбалансе в сторону симпатотонии у данной категории пациентов.

При оценке относительного вклада в общую мощность спектра каждой его составляющей было выявлено уменьшение процентного вклада низкочастотного и высокочастотного компонентов. Так, удельный вес LF-компонента в группе больных гипертонической болезнью без ДД составил 44,9% ($p=0,01$), в то время как у больных гипертонической болезнью в сочетании с ДД этот показатель увеличен на 56,9% по сравнению

с контрольной группой ($p=0,009$). При этом нами не выявлено статистически значимых различий в группах больных.

Удельный вес компонента HF также был больше снижен у больных 2 группы. Так, в 1 группе уровень HF составил 75% от уровня данного показателя в контрольной группе ($p=0,003$), во второй группе 59% от уровня в группе здоровых лиц, что было на 26% меньше, чем в 1 группе ($p=0,02$).

Для того, чтобы определить, есть или нет разница в параметрах вариабельности ритма сердца в зависимости от параметров деформации миокарда левого желудочка, нами были выделены 2 группы среди больных, у которых гипертоническая болезнь протекала без нарушения диастолы левого желудочка, что может свидетельствовать об этапе заболевания перед формированием нарушения деформации. В отличие от пациентов, имевших диастолическую дисфункцию, среди данной когорты обследуемых пациентов, имелись те, у кого не было признаков деформации левого желудочка. В то время, как у больных с нарушением диастолического расслабления в 98% регистрировались вышеуказанные изменения.

При корреляционном анализе обнаружена положительная взаимосвязь между параметрами вариабельности ритма сердца и показателями деформации ЛЖ у больных гипертонической болезнью. Так, средние значения глобального сегментарного стрейна имели связь со снижением общей ВРС ($r=0,60$), а конечный систолический и диастолический объемы были взаимосвязаны с показателем LH/HF ($r=0,51$ и $r=0,65$, соответственно).

Таким образом, установлено, что у больных гипертонической болезнью наблюдается скрытая миокардиальная дисфункция, более выраженная у пациентов с наличием диастолического расслабления левого желудочка и связанная с изменением вариабельности ритма сердца.

Клинические особенности заболевания у пациентов с гипертонической болезнью и в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка

Для оценки особенностей течения заболевания нами проводилось диспансерное наблюдение в 2018 и 2023 гг. Использовалась шкала оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС) в модификации Мареева В.Ю. Выраженность симптомов определяли в баллах: 0 – отсутствие, 1 – при нагрузке, 2 – в покое. Были проанализированы наиболее часто встречающиеся симптомы: одышка, перебои в работе сердца, кашель, удушье и отеки.

Одышка во 2 группе встречалась чаще на 16,7% ($p=0,02$), перебои в работе сердца чаще на 15,8% ($p=0,003$), а также появились новые симптомы – удушье и отеки. Нами проанализированы пациенты по тяжести симптоматики ХСН. Так, при первом обследовании, в группе пациентов с гипертонической болезнью без ДД ЛЖ в 80% случаев одышка возникала только при значительной физической нагрузке (подъем на 5 этаж и выше, быстрая ходьба, занятия спортом), тогда как в группе больных с ГБ в сочетании с ДД ЛЖ данный симптом чаще (66,7%) проявлялся при умеренной физической нагрузке (подъем до 3 этажа, ходьба в умеренном темпе). При втором обследовании (2018 г.), выраженность симптома в 1 группе осталась на прежнем уровне, во 2 группе тяжесть одышки увеличилась у 41% респондентов. Это может свидетельствовать о более тяжелом течении заболевания именно у данной группы больных. Перебои в работе сердца не показали выраженной динамики тяжести в течение 5 лет наблюдения у пациентов 1 группы. При анализе тяжести данного показателя при втором анкетировании отмечалась аналогичная ситуация во 2 группе больных.

В группе пациентов с ГБ в сочетании с ДД ЛЖ в 2023 году отмечались 3 (10%) случая появления мерцательной аритмии и 1 (3,4%) случай смерти от геморрагического инсульта, в то время, как у пациентов 1 группы нарушений ритма сердца и ОНМК не регистрировалось.

В ходе исследования симптомов сердечной недостаточности у больных с ГБ в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка нами обнаружено, что относительный риск появления одышки – симптома сердечной недостаточности у данной категории обследуемых при первом обследовании выше, чем в группе больных с ГБ без ДД ЛЖ ($OR=2,141$ [0,622-7,387]; $p=0,063$), но значения не достигли статистической значимости. Однако, при повторном обследовании через 5 лет выявленная тенденция уже была достоверной ($OR=2,190$ [1,716-6,696]; $p=0,045$).

Таким образом, в однородной по нозологии, кардиогемодинамике группе больных ГБ с разным сочетанием относительно наличия диастолической дисфункции левого желудочка имеются особенности появления и развития симптомов сердечной недостаточности.

Ремоделирование левого желудочка у больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка на фоне терапии периндоприлом

При изучении исходных (до назначения терапии периндоприлом) показателей среднего значения радиального сегментарного стрейна в базальном сегменте между группами с гипертонической болезнью и контрольной группой различий не выявлено ($p>0,05$).

При сравнении с группой контроля отмечалось снижение конечного диастолического объема в базальном сегменте в группе больных с гипертонической болезнью (1 группа) на 17,9%, а в группе пациентов с сочетанием ГБ и ДД (2 группа) на 25,9% ($p=0,031$ и $p=0,0057$, соответственно). Изучаемый параметр был меньше на 17,9% в 1-й группе, а во 2-й группе на 27,6% по сравнению с группой контроля ($p=0,03$ и $p=0,002$ соответственно). Во 2-й группе больных данный показатель был меньше, чем в 1-й на 13,2% ($p=0,034$).

Конечный систолический объем в базальном сегменте был меньше в 1-й группе на 8,9%, а во 2-й группе на 21,5% по сравнению с контрольной группой ($p=0,047$ и $p=0,0006$). В группе больных гипертонической болезнью без ДД ЛЖ этот показатель был ниже на 12,7%, в группе больных с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией на 27,6% по сравнению с контрольной группой ($p=0,012$ и $p=0,0028$). В 1-й группе этот параметр был ниже на 13,3% по сравнению со 2-й группой ($p=0,002$).

Фракция выброса в базальном сегменте была выше на 12,5% в 1-й группе больных по сравнению со 2-й группой ($p=0,001$). При исследовании среднего значения радиального сегментарного стрейна в медиальном сегменте было выявлено, что он ниже на 41% в 1-й группе, а во 2 группе на 48% по сравнению с контрольной группой ($p=0,01$ и $p=0,0002$). В группе больных гипертонической болезнью с нормальной диастолой ЛЖ данный параметр был ниже на 40%, а в группе с нарушенной диастолой ЛЖ – на 41% по сравнению с группой контроля ($p=0,03$ и $p=0,002$).

Конечный диастолический объем в медиальном сегменте был снижен на 19% и 21% в 1 и 2 группах, соответственно, по сравнению с контрольной группой ($p=0,015$ и $p=0,02$). При сравнении с группой контроля отмечалось снижение конечного диастолического объема в базальном сегменте в группе больных с гипертонической болезнью (1 группа) на 17,9%, а в группе пациентов с сочетанием ГБ и ДД (2 группа) - на 25,9% ($p=0,031$ и $p=0,0057$, соответственно). Изучаемый параметр был меньше на 17,9% в 1-й группе, а во 2-й группе на 27,6% по сравнению с группой контроля ($p=0,03$ и $p=0,002$ соответственно). Во 2-й группе больных данный показатель был меньше, чем в 1-й, на 13,2% ($p=0,034$).

Конечный систолический объем в медиальном сегменте был меньше в 1 группе на 28,5% и во 2 группе на 29,1% по сравнению с контрольной группой ($p=0,01$ и $p=0,01$).

Конечный систолический объем в медиальном сегменте был меньше в 1 группе на 28,5% и во 2 группе на 29,1% по сравнению с контрольной группой ($p=0,01$ и $p=0,01$). Лекарственная

терапия до начала исследования не назначалась. При суточном мониторинге АД в группе больных с гипертонической болезнью без диастолической дисфункции левого желудочка АГ 1 степени регистрировалась у 56,4% обследованных, АГ 2 степени – у 43,6%, что означает мягкую и умеренную артериальную гипертензию. До начала терапии систолическое АД (САД) составляло 148,24 [138,5; 154,7] мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) составило 92,5 [87,5; 101,4] мм рт. ст. В группе пациентов с ГБ в сочетании с ДД ЛЖ систолическое АД (САД) составляло 152,12 [142,3; 165,4] мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) составило 98,7 [84,6; 109,4] мм рт. ст.

После скринингового обследования пациентам был назначен препарат периндоприл (производство Россия), начальная доза которого составляла 4 мг/сут однократно. Дозу препарата титровали каждые 2 недели, поэтому к 6 месяцу лечения средняя суточная доза периндоприла составила $6,5 \pm 1,5$ мг, к 12-му месяцу - $8,2 \pm 2,8$ мг.

Кардиогемодинамические параметры (конечный систолический, конечный диастолический объемы и фракция выброса на уровне базального и медиального сегментов и радиальную деформацию миокарда левого желудочка) определяли в динамике через 6 и 12 месяцев. Данные, полученные исходно и через 6 месяцев от начала терапии, не имели статистических отличий. Однако через 1 год после начала терапии периндоприлом ситуация изменилась.

По нашим данным, на фоне терапии периндоприлом повысилось среднее значение радиального стрейна в базальном сегменте у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка на 37,4% ($p=0,007$) и достигло значений, характерных для здоровых лиц. Через 12 месяцев наблюдений нормализация стрейна в медиальном сегменте наблюдалась также в этой группе больных. Так, среднее значение данного показателя увеличилось на 23,3% по сравнению с уровнем полгода назад ($p=0,04$). Данные показатели менялись одновременно с уменьшением конечного систолического и конечного диастолического объемов левого желудочка, которые, однако, не были статистически достоверными.

В группе пациентов с ГБ без ДД ЛЖ отмечалось уменьшение конечного диастолического объема левого желудочка на 21,8% ($p=0,04$) по сравнению с данными полугодовой давности.

Таким образом, наиболее выраженные изменения на фоне терапии периндоприлом регистрировались в группе пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолы левого желудочка и заключались в нормализации радиального стрейна на уровне базальных и медиальных сегментов ЛЖ.

Взаимосвязи между лабораторно-инструментальными показателями у больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка

Для выявления взаимосвязи между клиническими, лабораторными и инструментальными показателями проведён нейросетевой анализ на базе многослойного персептрона, процент незавершённых предсказаний в процессе обучения которого составил 25,1%.

Были исследованы параметры у пациентов с гипертонической болезнью с ДД. Исходя из нормализованной важности показателей, которые были показаны выше, в структуру нейронной сети были включены 8 входных нейронов (рисунок 2).

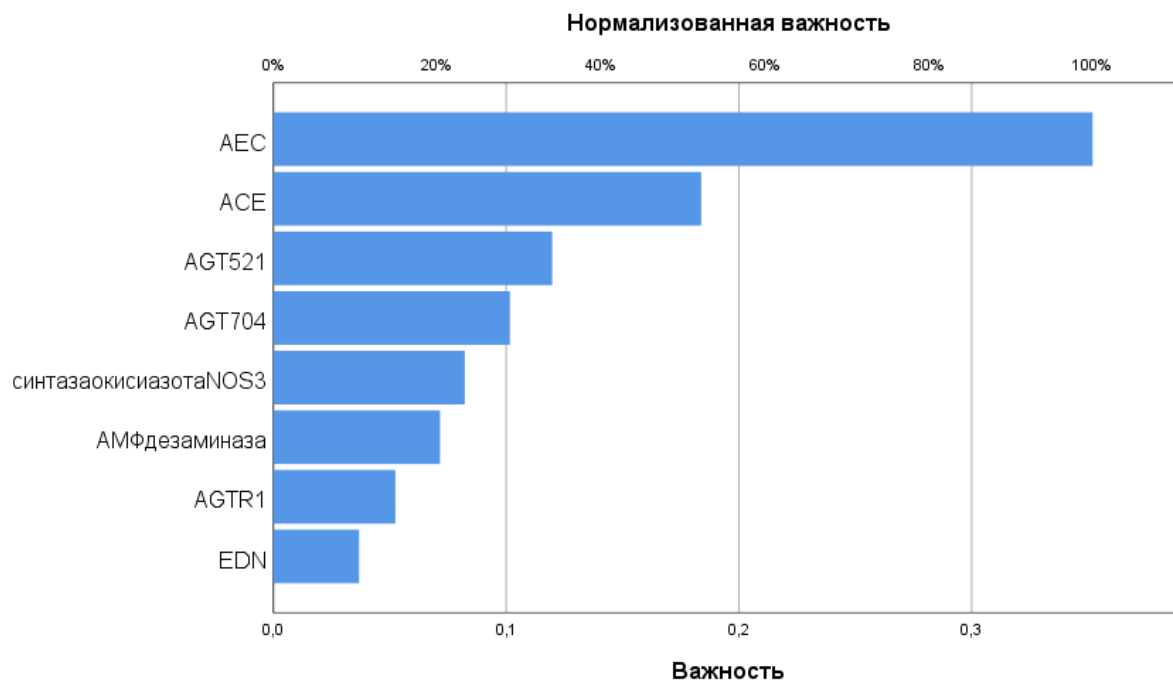


Рисунок 2. Нормализованные показатели пациентов ГБ + ДД для включения в базу анализа

Получен критерий отношения погрешности обучения ($\lambda=0,001$).

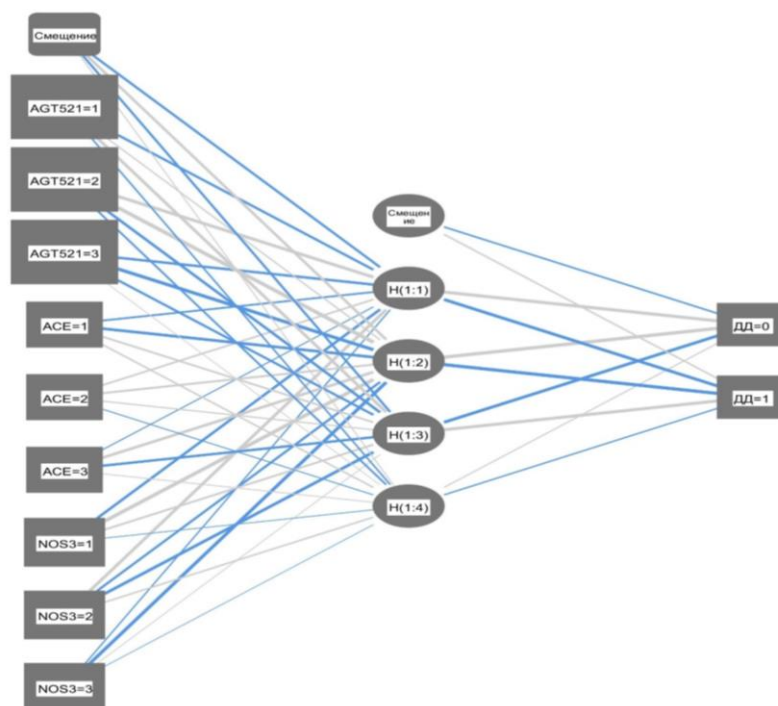


Рисунок 3. Конфигурация многослойного персептрона

Согласно полученным данным (рисунок 3), количество нейронов во входном слое – 7 (эндотелин (EDN), ген ангиотензина (ACE), ген ангиотензиногена:521 (AGT:521), ген ангиотензиногена:704 (AGT:704), ген рецептора ангиотензиногена 1 типа (AGTR1), ген синтазы окиси азота и ген АМФ дезаминазы. Общее количество нейронов – 20. Функция активации – гиперболический тангенс. Количество единиц в скрытом слое – 4. В выходном слое зависимая переменная – наличие ДД ЛЖ. Функция активации – Softmax. Функция ошибки – перекрестная энтропия. Статистика основывается на наблюдениях с допустимыми данными для всех переменных, используемых указанной процедурой. Данная конфигурация показала высокую чувствительность и специфичность. Чувствительность и специфичность составили 0,71, AUC= 0,78, $p=0,0001$.

Исходя из значений предсказанной псевдовероятности, полученная нейросеть позволяет эффективно дифференцировать с высокой долей вероятности развитие диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью. С точки зрения развития заболевания интересно, что фактором, влияющим на развитие гипертонической болезни с ДД ЛЖ, оказалось сочетание генетических полиморфизмов генов ангиотензина, эндотелиальной синтазы и гена АМФ-синтазы, который не показал достаточно

значимых статистически значимых отличий в группах при исследовании только его полиморфизмов. Также отличий в однонуклеотидных заменах не показал и ген ангиотензина, что, вероятно, связано с тем, что когорта пациентов была однородной по заболеванию гипертонической болезнью. Однако этот полиморфизм в сочетании с нарушением функции эндотелия, опосредованного однонуклеотидной заменой в гене синтазы азота, приводит к возникновению диастолической дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью.

Таким образом, несмотря на отсутствие значимых отличий в полиморфизме генов РААС в развитии диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью, существует их ассоциативная значимость вкупе с однонуклеотидными заменами в гене синтазы азота и АМФ-деаминазы. Это подтверждает вероятность полигенной наследственной предрасположенности и комплексного влияния ассоциаций данных генов.

На основании наличия факторов, предсказывающих развитие диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью, возможна разработка программ индивидуального наблюдения за этой группой пациентов и включение в план лечения эплеренона при увеличении объемной фракции коллагена.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что в группе больных гипертонической болезнью курящих пациентов было на 32% выше, чем в группе пациентов с гипертонической болезнью и диастолической дисфункцией левого желудочка ($p=0,001$), избыточная масса тела или ожирение и дислипидемия встречались чаще на 25 % и 29%, соответственно ($p=0,002$, $p=0,001$). Длительность заболевания в исследуемых группах статистически значимых отличий не имела.
2. У пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолической функции левого желудочка имеется скрытое локальное нарушение сократительной функции при изучении продольной глобальной (на 23,3% ниже по сравнению с пациентами, не имеющими диастолической дисфункции, $p=0,0047$) и сегментарной (в среднем сегменте на 36,9% ниже, $p=0,009$) деформации левого желудочка, показатель радиальной деформации у больных 2 группы снижался на 28,1% ($p=0,003$). При наличии гипертрофии левого желудочка у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка, показатель глобальной деформации был на 38,7% ниже, чем в группе больных с нормальной диастолой ($p=0,001$).
3. У больных с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка получены данные о снижении показателей общей мощности спектра (Tr) и SDNN,

мощности спектра в диапазоне высоких частот (HF), а также усиление симпатических и центральных эрготропных влияний (повышение вклада VLF-компонента в общую структуру спектра). У больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка средние значения глобального сегментарного стрейна имели связь со снижением общей вариабельности ритма сердца ($r=0,60$, $p=0,002$), а конечный систолический и диастолический объемы были взаимосвязаны с показателем LH/HF ($r=0,51$, $p=0,004$ и $r=0,65$, $p=0,0021$, соответственно).

4. У больных гипертонической болезнью, имеющих диастолическую дисфункцию левого желудочка, выявлено увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов на 13% по сравнению с больными гипертонической болезнью с сохраненной диастолой ($p=0,0021$). При сочетании гипертонической болезни и диастолической дисфункции левого желудочка в пуле циркулирующих эндотелиальных клеток преобладают погибшие клетки, тогда как у пациентов с гипертонической болезнью без нарушения диастолы практически в 100% встречаются живые.

5. Уровень тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа повышен у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией на 42% по сравнению с группой больных без нарушения диастолы ($p=0,01$). В исследуемых группах больных при исследовании соотношения содержания металлопротеиназы 1 типа и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа статистически значимых отличий не получено. Выявлена умеренная отрицательная связь между глобальной продольной деформацией левого желудочка и содержанием металлопротеиназы 2 типа ($r=-0,64$, $p=0,007$).

6. Выявлено снижение содержания нитратов на 52% ($p=0,0021$) и нитритов на 69,1% ($p=0,001$) в группе больных с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка, при этом изменения взаимосвязаны со снижением глобального продольного стрейна миокарда левого желудочка у больных с гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолы, о чем свидетельствует умеренная отрицательная связь между глобальной продольной деформацией левого желудочка и содержанием NO₃ ($r=-0,64$, $p=0,004$) в данной группе обследуемых.

7. У больных с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка значение объемной фракции коллагена, рассчитанное на основе показателей: массы миокарда левого желудочка, индекса массы тела, и амплитуды комплекса QRS, было выше на 20,3%, чем в группе с нормальной диастолой левого желудочка ($p=0,049$).

8. Наличие *AGT:704CC* генотипа у больных с гипертонической болезнью почти в 3 раза увеличивает вероятность нарушения расслабления миокарда ($OR=2,89$ [95% CI 1,25–3,42], $p=0,017$), а наличие *AGTR1:A1166CC* генотипа увеличивает вероятность данных функциональных нарушений в 2,5 раза ($OR=2,50$ [95% CI 1,56–4,04], $p=0,004$).

9. На фоне монотерапии периндоприлом в течение 6 месяцев у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка, имеющих нарушение глобальной деформации миокарда левого желудочка, повысилось среднее значение радиального стрейна в базальном сегменте миокарда на 37,4% ($p=0,007$) и достигло значений, характерных для здоровых лиц. Через 12 месяцев наблюдений нормализация стрейна в медиальном сегменте наблюдалась также в этой группе больных: среднее значение данного показателя увеличилось на 23,3% за 6 месяцев наблюдения ($p=0,04$).

10. Факторами риска развития диастолической дисфункции левого желудочка по данным бинарной логистической регрессии являются: индекс массы тела по Кетле $\geq 29,25$ кг/м², уровень общего холестерина $\geq 4,6$ ммоль/л, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности $\geq 2,45$ ммоль/л, индекс атерогенности $\geq 2,9$.

11. По данным, полученным при нейросетевом анализе, *AGT:704CC* генотип в сочетании с генотипом *GT* в полиморфном гене синтазы азота, связан с диастолической дисфункцией левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с гипертонической болезнью необходимо не только выявлять диастолическую дисфункцию левого желудочка, но и определять параметры деформации левого желудочка для выявления скрытого локального нарушения сократительной функции левого желудочка, как в глобальном, так и в сегментарном аспектах.

2. Пациентам с гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолы левого желудочка показано определение содержания нитритов, нитратов, а также количества циркулирующих эндотелиоцитов для раннего выявления нарушения эндотелиальной дисфункции.

3. Рекомендовано определять уровень TIMP1 и металлопротеаз 1,9, а также рассчитать объемную фракцию коллагена, для выявления группы пациентов, страдающих гипертонической болезнью 1 и 2 стадии, с высоким риском развития сердечной недостаточности.

4. Пациентам с гипертонической болезнью показано исследование полиморфизмов гена *AGT:704 T>C (Met 235 Thr)*, гена рецептора 1 типа ангиотензиногена (*AGTR1: A1166C*), гена эндотелина -1, гена синтазы азота. Рекомендовано использовать программу нейросети, которая на основании наличия генетических полиморфизмов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, наряду с однонуклеотидной заменой в гене синтазы азота, предсказывает развитие диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью, для разработки программ индивидуального наблюдения за этой группой пациентов.

5. Рекомендовано диспансерное наблюдение пациентов с гипертонической болезнью 1 раз в 6 месяцев для своевременного выявления симптомов сердечной недостаточности и назначение периндоприла у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка при наличии снижения показателей его деформации с целью профилактики хронической сердечной недостаточности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, определенных ВАК при Минобрнауки России:

1. Калинкина Т.В. Современные методы диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2016. – № 2. – С. 115–120. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_26225448_34022653.pdf (дата обращения: 20.05.2025)
2. Генетические аспекты дисфункции эндотелия у больных гипертонической болезнью / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, М.В. Чистякова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2017. – № 4. – С. 7–11. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_32269163_17072122.pdf (дата обращения: 25.05.2025).
3. Полиморфизмы генов ренин-ангитотензин-альдостероновой системы у больных гипертонической болезнью в формировании диастолической дисфункции / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, В.В. Горбунов [и др.] // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2019. – № 1. – С. 28–32. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_37359065_51838357.pdf (дата обращения: 25.05.2025).
4. Взаимосвязь нарушения глобальной деформации левого желудочка и функции эндотелия у больных гипертонической болезнью / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, М.В. Чистякова [и др.] //

Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2022. – № 1. – С. 122–129. – URL: <https://www.zabmedvestnik.ru/jour/article/view/146> (дата обращения: 25.05.2025).

5. Ассоциация полиморфизмов генов обмена ангиотензина с диастолической дисфункцией левого желудочка у больных гипертонической болезнью / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, М.В. Чистякова [и др.]. – DOI 10.34215/1609-1175-2023-1-44-49 // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2023. – № 1. – С. 44–49.

6. Калинкина Т.В. Нейросетевой анализ в прогнозировании диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, М.В. Чистякова // Вестник терапевта. – 2023. – № 2 (57). – С. 10–16. – URL: <https://journaltherapy.ru/statyi/nejrosetevoj-analiz-v-prognozirovanii-diastolicheskoy-disfunkcii-levogo-zheludochka-u-bolnyh-gipertonicheskoy-bolezniyu/> (дата обращения: 03.06.2025).

7. Калинкина Т.В. Изменение показателей деформации левого желудочка при гипертонической болезни в сочетании с его диастолической дисфункцией / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, М.В. Чистякова. – DOI 10.31550/2712-8601-VT-2023-4-1 // Вестник терапевта. – 2023. – № 4 (59). – С. 1–7. – URL: <https://journaltherapy.ru/statyi/izmenenie-pokazatelej-deformacii-levogo-zheludochka-pri-gipertonicheskoy-bolezni-v-sochetanii-s-ego-diastolicheskoy-disfunkciej/> (дата обращения: 03.06.2025).

8. Калинкина Т.В. Клинические особенности течения диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, М.В. Чистякова. – DOI 10.52246/1606-8157_2024_29_2_21 // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2024. – Т. 29, № 2. – С. 21–26. – URL: <https://vestnik-ivgma.ru/attachments/906?locale=ru> (дата обращения: 03.06.2025).

9. Калинкина Т.В. Особенности ремоделирования левого желудочка у больных гипертонической болезнью на фоне лечения периндоприлом / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, М.В. Чистякова. – DOI 10.31550/2712-8601-VT-2025-1-2 // Вестник терапевта. – 2025. – № 1 (66). – С. 9–15. – URL: <https://journaltherapy.ru/statyi/osobennosti-remodelirovaniya-levogo-zheludochka-u-bolnyh-gipertonicheskoy-bolezniyu-na-fone-lecheniya-perindoprilom/> (дата обращения: 03.06.2025).

10. Взаимосвязь дисфункции эндотелия и диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, В.В. Горбунов [и др.]. –

DOI 10.20996/1819-6446-2020-05-04 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 370–376. (Scopus)

11. Опыт применения расчета объемной фракции интерстициального коллагена у больных артериальной гипертонией / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларева, М.В. Чистякова [и др.]. – DOI 10.20333/2500136-2021-1-90-95 // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 1 (127). – С. 90–95. (Scopus)

Публикации в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования SCOPUS

12. Калинкина Т.В. Некоторые показатели дисфункции левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от уровня матриксных металлопротеиназ и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, М.В. Чистякова. – DOI 10.17816/KMJ2021-815 // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102, № 6. – С. 815–820.

13. Показатели вариабельности сердечного ритма и параметров деформации левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, М.В. Чистякова [и др.]. – DOI [10.17816/KMJ109072](https://doi.org/10.17816/KMJ109072) // Казанский медицинский журнал. – 2024. – Т. 105, № 1. – С. 5–13.

Публикации в иностранных журналах

14. Lareva N. Genetic predictors of diastolic heart failure formation in hypertensive patients / N. Lareva, T. Kalinkina, M. Chistyakova // European Journal of Heart Failure Supplements. – 2020. – Vol. 22, № S1. – P. 212.

Свидетельства о государственной регистрации

15. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № [2019665629](https://patent.fips.ru/number/2019665629) Российская Федерация. Программа для ранней диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью / Калинкина Т.В., Чистякова М.В., Ларёва Н.В., Мудров В.А. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2019664379 ; дата поступления 13.11.2019 ; дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 26.11.2019. – 1 с.

16. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № [2019665629](https://patent.fips.ru/number/2019665629) Российская Федерация. Программа для расчета объемной фракции интерстициального коллагена у больных гипертонической болезнью / Калинкина Т.В., Ларёва Н.В., Чистякова М.В.

[и др.] ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2020620288 ; дата поступления 14.10.2020 ; дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 26.10.2020. – 1 с.

17. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № [2019665629](#) Российская Федерация. Клинико-лабораторные и инструментальные показатели больных гипертонической болезнью / Калинкина Т.В., Чистякова М.В., Ларёва Н.В. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2022620505 ; дата поступления 21.02.2022 ; дата государственной регистрации в Реестре баз данных 14.03.2022. – 1 с.

Публикации в прочих изданиях:

18. Калинкина Т.В. Диастолическая сердечная недостаточность при гипертонической болезни : механизмы развития и диагностика / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, М.В. Чистякова // IV съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, 17–18 марта 2016 г., г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2016. – С. 28–33.

19. Калинкина Т.В. Взаимосвязь диастолической дисфункции и полиморфизма генотипа AGTR1: A1166C у больных гипертонической болезнью / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, М.В. Чистякова // VI съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, 22–23 марта 2018 г., г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2018. – С. 91–92. – ISBN 978–5–904934–11–8.

20. Клинико-генетические параллели гипертрофии левого желудочка при гипертонической болезни / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, М.В. Чистякова, С.В. Пешкова // Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации. Российский национальный конгресс кардиологов : материалы конгресса, г. Санкт-Петербург, 24–27 октября 2017 г. – Санкт-Петербург : Российское кардиологическое общество, 2017. – С. 246.

21. Калинкина Т.В. Влияние полиморфизма рецептора ангиотензина-2 на развитие диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, М.В. Чистякова // Новые технологии – в практику здравоохранения. Российский национальный конгресс кардиологов 2018 (с международным участием) : материалы конгресса, 25–28 сентября 2018, г. Москва. – Москва, 2018. – С. 359.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	–	артериальная гипертензия
АД	–	артериальное давление
ВАД	–	вариабельность АД
ВИ	–	вегетативный индекс
ВНС	–	вегетативная нервная система
ВРС	–	вариабельность сердечного ритма
ГБ	–	гипертоническая болезнь
ГЛЖ	–	гипертрофия левого желудочка
ГМК	–	гладкомышечные клетки
ДАД	–	диастолическое артериальное давление
ДД ЛЖ	–	диастолическая дисфункция левого желудочка
ИВАД	–	индекс времени артериального давления
ИММЛЖ	–	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	–	индекс массы тела
ИФА	–	иммуноферментный анализ
КДР ЛЖ	–	конечный диастолический размер левого желудочка
КСР ЛЖ	–	конечный систолический размер левого желудочка
КДО ЛЖ	–	конечный диастолический объем левого желудочка
КСО ЛЖ	–	конечный систолический объем левого желудочка
КТРС	–	концентрический тип ремоделирования сердца
ЛЖ	–	левый желудочек
ЛП	–	левое предсердие
МК	–	митральный клапан
ММЛЖ	–	масса миокарда левого желудочка
МС	–	метаболический синдром
ОТС ЛЖ	–	относительная толщина стенки левого желудочка
САД	–	систолическое артериальное давление
СД	–	сахарный диабет
СМАД	–	суточное мониторирование артериального давления
СНС АД	–	степень ночного снижения артериального давления
СрАД	–	среднее артериальное давление
ССЗ	–	сердечно-сосудистые заболевания
СНсФВ	–	сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
СУ	–	систолическое укорочение
ТМЖП	–	толщина межжелудочковой перегородки
ТЗС ЛЖ	–	толщина задней стенки левого желудочка
УО ЛЖ	–	ударный объем левого желудочка
ОФИК	–	объемная фракция интерстициального коллагена
ФВ	–	фракция выброса левого желудочка
ФК ХСН	–	функциональный класс хронической сердечной недостаточности
цГМФ	–	циклический гуанозинмонофосфат
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ЭАГ	–	эссенциальная артериальная гипертензия
Avg	–	глобальная продольная деформация миокарда
AGE	–	ген ангиотензинпревращающего фермента
AGT	–	ген ангиотензиногена
Е/Е'	–	скорость смещения фиброзного кольца митрального клапана
HF	–	мощность в диапазоне высоких частот 0,15 – 0,4 Гц
IVRT	–	время изоволюмического расслабления

K	–	коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии
LF	–	мощность в диапазоне низких частот 0,04 – 0,15 Гц
MMP	–	металлопротеиназы
pNN50%	–	доля последовательных интервалов N-N, различие между которыми превышает 50 мс
rMSSD	–	квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов N-N
SDNN	–	стандартное отклонение величин нормальных интервалов RR
SDNNi	–	средняя для стандартных отклонений от средних значений продолжительности синусовых интервалов RR
TIMP	–	тканевой ингибитор металлопротеиназ
Tr	–	общая мощность спектра вариабельности ритма сердца
VLF	–	мощность в диапазоне очень низких частот 0,003 – 0,04