

На правах рукописи



Богатырева Фатима Магомедрасуловна

Роль системы эндотелина и фиброобразования в формировании структурных и функциональных изменений сосудов у больных с различными вариантами клинического течения гипертрофической кардиомиопатии

14.01.05 – Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Привалова Елена Витальевна

Официальные оппоненты:

Потешкина Наталия Георгиевна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей терапии факультета дополнительного последиplomного образования, заведующий кафедрой

Терещенко Сергей Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «13» сентября 2022 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, улица Трубецкая, д. 8, строение 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Генетически детерминированные кардиомиопатии вносят значимый вклад в структуру сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) – одной из наиболее встречающихся, составляет от 1:500 до 1:200 в общей популяции [Габрусенко и др., 2021; Ommen и др., 2021]. Ежегодная смертность при ГКМП снизилась на 0,5% после разработки и внедрения, таких методов терапии, как имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) и трансплантация сердца [Ingles и др., 2012]. Многообразие и неспецифичность клинических проявлений, варьирующих от бессимптомного благоприятного течения до рефрактерных к терапии осложнений, представляет собой актуальную проблему современной кардиологии.

ГКМП – генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, наличием мутаций в генах, кодирующих белковые компоненты миофибрильного аппарата кардиомиоцитов. Несмотря на открытие многочисленных генных мутаций, в 40% случаев подобных мутаций не выявляют, также достоверно не установлена их связь с фенотипическими проявлениями заболевания. Кроме того, продемонстрированы ограничения текущей модели стратификации риска ВСС, следовательно, необходим поиск ключевых механизмов, способных модифицировать подходы к стратификации неблагоприятных исходов.

Существуют данные о наличии у пациентов с ГКМП аномального строения коронарной сосудистой системы, приводящего к снижению резерва коронарного кровотока, ишемии, фиброзу, диастолической дисфункции, ремоделированию ЛЖ и, в конечном счете, смерти. Согласно ранее проведенным зарубежным исследованиям, у пациентов с ГКМП наблюдается периферическая микроваскулярная дисфункция и повышение жесткости артерий на разном уровне сосудистого русла, что обусловлено высокой фибротической активностью, однако отсутствие информации о состоянии структурно-функциональных параметров сосудистой стенки на разном сосудистом уровне в российской популяции пациентов с ГКМП определяет необходимость изучения данной проблемы [Bartolomucci и др., 2011; Heffernan и др., 2010]. Еще одним методом оценки эндотелиальной дисфункции (ЭД) является определение циркулирующих в крови биомаркеров, в частности Эндотелина-1 (ЭТ-1), Е-селектина и фактора Виллебранда.

Миокардиальный фиброз при ГКМП представляет собой морфологический субстрат для электрической нестабильности миокарда и, как следствие, приводит к возникновению жизнеугрожающих аритмий, а также ассоциирован с высоким риском ВСС, диастолической и систолической дисфункцией миокарда [Camicì, Crea, 2007; Servatius и др., 2022; Wada и др., 2015]. Одним из методов оценки степени выраженности фиброобразования является

определение циркулирующих в сыворотке крови биомаркеров, в частности представителей системы матриксных металлопротеиназ (ММП), характеризующихся неоднозначной ролью у пациентов с ГКМП.

Изучение разнообразных патофизиологических механизмов, а именно дисфункции эндотелия, миокардиального фиброза и микроваскулярной дисфункции, как для более детальной и четкой оценки клинических и патологических характеристик пациентов с различными вариантами течения гипертрофической кардиомиопатии, так и последующей разработки точек приложения для патогенетической фармакотерапии является в настоящее время крайне актуальной задачей.

Степень ее разработанности

Согласно ранее проведенным гистопатологическим исследованиям у пациентов с ГКМП обнаружены структурные изменения сосудистой стенки коронарных сосудов и снижение плотности капиллярной сети. Bonetti P.O. было доказано, что периферическая микроваскулярная дисфункция ассоциирована с коронарной микрососудистой дисфункцией [Bonetti и др., 2004]. Оценка структурных и функциональных параметров сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла позволит косвенно судить о коронарной микроваскулярной дисфункции, а также о роли изучаемых параметров в формировании неблагоприятных вариантов течения ГКМП.

В настоящее время отмечен растущий интерес к методам неинвазивной оценки дисфункции эндотелия с последующим установлением их клинической значимости для пациентов с различными вариантами течения ГКМП. Немногочисленные зарубежные работы с противоречивыми результатами [Bartolomucci и др., 2011; Heffernan и др., 2010; Heffernan, 2011], а также отсутствие исследований в данной области на отечественной популяции пациентов, страдающих ГКМП, послужило поводом для данного исследования. Особый интерес представляет определение циркулирующих в крови биомаркеров ЭД (ЭТ-1, Е-селектин, фактор Виллебранда), что позволит провести комплексную оценку ЭД у пациентов с ГКМП.

В ряде зарубежных работ [Liu и др., 2019; Song и др., 2019; Tanaka и др., 2014; Wang и др., 2017] продемонстрирован высокий уровень циркулирующего ЭТ-1 в крови и определено его влияние на развитие неблагоприятных событий (прогрессирование ХСН, ФП) у пациентов с ГКМП. В работе Cambronego F. и соавт. отмечены высокие уровни фактора Виллебранда у пациентов с ГКМП, их связь с градиентом давления в выходном тракте левого желудочка (ГД ВТЛЖ) и влияние на риск развития ФП и пробежек неустойчивой желудочковой тахикардии (НУЖТ) [Cambronego и др., 2010]. Масштабное изучение ЭТ-1 и фактора Виллебранда у пациентов с ГКМП российской популяции не проводилось. Огромный пласт исследований посвящен изучению циркулирующего Е-селектина в крови у пациентов с артериальной

гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом 2 типа (СД2тип), ХСНсФВ ЛЖ, однако нет работ, характеризующих данную молекулу межклеточной адгезии у пациентов с ГКМП [Жито и др., 2020; Cai и др., 2014; Ding и др., 2021; Natarajan и др., 2011; Patel и др., 2020] .

Несмотря на «золотые» стандарты определения фиброза миокарда у пациентов с ГКМП, продолжается поиск биомаркеров, циркулирующих в крови. Огромное количество исследований, как зарубежных, так и отечественных посвящены изучению матриксной металлопротеиназы -9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) у пациентов с ГКМП [Vi и др., 2021; Elmas и др., 2011; Fassbach, Schwartzkopff, 2005; Lombardi и др., 2003; Münch и др., 2016; Roldán и др., 2008; Yang и др., 2019]. Однако, результаты противоречивы: часть исследований демонстрирует значимо повышенные уровни биомаркеров, а также их предикторные роли в развитии неблагоприятных событий у пациентов с ГКМП. В то же время, в остальных работах, несмотря на повышение уровней данных маркеров их применение ограничено, ввиду отсутствия достоверных корреляций с результатами гистологических и визуализирующих методик исследования миокардиального фиброза.

Цель исследования

Изучение роли систем эндотелина и фиброобразования в формировании структурных и функциональных изменений сосудов у пациентов с различными вариантами клинического течения гипертрофической кардиомиопатии.

Задачи исследования

- 1) Оценить и сравнить морфофункциональные параметры сердца, структурное и функциональное состояние сосудистого русла с использованием методов пальцевой фотоплетизмографии (ФПГ) и компьютерной видеокапилляроскопии (КВК) у больных с различными вариантами течения ГКМП и у пациентов контрольной группы.
- 2) Исследовать уровень маркеров ЭД (ЭТ-1, Е-селектин, фактор Виллебранда) и системы фиброобразования (ММП-9, ТИМП-1) в сыворотке крови у больных с различными вариантами течения ГКМП.
- 3) Изучить корреляции между биомаркерами системы эндотелина и фиброобразования, эндотелиальной дисфункции и особенностями ремоделирования сердца и сосудистого русла (на основании данных эхокардиографического исследования (ЭХО-КГ), ФПГ и КВК) у больных с различными вариантами клинического течения ГКМП.
- 4) Оценить предикторные роли биомаркеров дисфункции эндотелия (ЭТ-1, Е-селектин, фактор Виллебранда) и фиброобразования (ММП-9, ТИМП-1), параметров ФПГ и КВК в развитии неблагоприятных исходов ГКМП (ВСС, прогрессирования ХСН, синкопе, ФП).

Научная новизна

Впервые оценен уровень E-селектина в сыворотке крови и получены данные о структурном и функциональном состоянии сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла у пациентов с ГКМП в российской популяции с применением пальцевой ФПГ и КВК.

Проведена комплексная оценка дисфункции эндотелия и фиброобразования у пациентов с различными вариантами течения ГКМП с использованием определения циркулирующих сывороточных маркеров и данных, полученных при использовании пальцевой ФПГ и КВК.

Установлено прогностическое и клиническое значение систем эндотелина и фиброобразования, ЭД в формировании клинических вариантов ГКМП.

Определены независимые предикторы для неблагоприятных исходов ГКМП, в частности развития ВСС, прогрессирования ХСН, развития синкопальных состояний и ФП.

Теоретическая и практическая значимость

Выявленные биомаркеры эндотелиальной дисфункции и фиброобразования могут использоваться для стратификации риска развития неблагоприятных вариантов течения и исходов у пациентов с ГКМП.

Оценка уровней маркеров дисфункции эндотелия (Эндотелин-1, E-селектин, фактор Виллебранда) и маркеров фиброза (ММП-9, ТИМП-1) может быть дополнительной методикой в оценке фибротического и сосудистого ремоделирования у пациентов с различными вариантами течения ГКМП.

Основные положения, выводы и практические рекомендации внедрены в лечебный процесс отделения кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета.

Положения, выносимые на защиту

1) У пациентов с различными клиническими вариантами течения ГКМП обнаружены выраженные структурные и функциональные изменения сосудистой стенки, как крупных сосудов, так и МЦР. Прогрессирующий вариант течения характеризуется наиболее выраженной жесткостью и вазомоторной дисфункцией эндотелия сосудов разного калибра, а также рарефикацией и ремоделированием капилляров и артериол. Индекс окклюзии по амплитуде (Ю, усл.ед.) достоверно ассоциирован с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с ГКМП, а именно ВСС и синкопальных состояний.

2) Матриксная металлопротеиназа -9 ассоциирована с увеличением жесткости мелких мышечных артерий, вазомоторной дисфункцией эндотелия МЦР и ремоделированием капилляров и артериол, а также ремоделированием миокарда предсердий. Фактор Виллебранда достоверно ассоциирован с ремоделированием капилляров и артериол, а также способствует усилению ЭД в прогрессировании ремоделирования предсердий, особенно у пациентов с

вариантом течения ГКМП с ФП. Высокий уровень ЭТ-1 достоверно ассоциирован с развитием ХСН у пациентов с ГКМП. Высокий уровень ТИМП-1 достоверно ассоциирован с развитием высокого риска ВСС у пациентов с ГКМП.

3) Значения ИОЛП более 34,82 мл/м² ассоциированы с 8-кратным повышением вероятности развития ФП у пациентов с ГКМП, при значениях ГД ВТЛЖ более 39 мм.рт.ст. вероятность развития ФП увеличивается в 5,4 раза. Вероятность развития синкопальных состояний у пациентов с ГКМП увеличиваются в 8 раз при снижении Ю менее 1,4 усл.ед. и в 11,7 раз при ГД ВТЛЖ более 53,2 мм.рт.ст. Вероятность развития высокого риска ВСС увеличивается в 11 раз при снижении Ю менее 1,4 усл.ед. и повышается в 6,5 раз при значениях ТИМП-1 более 410 нг/мл. Вероятность развития ХСН у пациентов с ГКМП увеличиваются в 6,5 раз при увеличении ОЛП более 74 мл, возрастают в 50 раз при ГД ВТЛЖ более 35,2 мм.рт.ст., увеличиваются в 8,6 раз при ЭТ-1 более 0,2 фмоль/л, а также с каждым дополнительным годом вероятность развития ХСН возрастает в 6,6 раз.

Личный вклад автора в представленной работе

Автором лично проведено планирование работы, поиск и анализ литературы по проблеме диссертации, набор больных, организация и выполнение обследования пациентов (пальцевая ФПГ и КВК), формирование базы данных и их статистическая обработка, анализ результатов, оформление работы, написание статей и диссертации.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования были представлены на Национальном Онлайн-Конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2020» (11-12 декабря 2020г., Москва), VIII Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (22-24 апреля 2021г., Санкт-Петербург), Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2021» (10-11 декабря 2021г., Москва).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры госпитальной терапии №1 ИКМ имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (Протокол №5 от 28 января 2022 года).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Основные научные положения и выводы диссертационной работы, соответствуют паспорту специальности 14.01.05 – Кардиология, пунктам №4, №5, №7, №13.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных научных работ в отечественных и зарубежных изданиях, из которых 3 статьи – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста. Состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 256 источников, среди них 45 отечественных и 211 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 13 таблицами и 36 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

В сравнительное поперечное исследование, проведенное на базе отделения кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета вошло 82 участника, 49 пациентов были включены в основную группу и 33 здоровых добровольца составили контрольную группу. До начала исследования у всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета Сеченовского университета (Протокол №25-20 от 09.09.2020).

Критерием включения в основную группу являлись пациенты старше 18 лет, страдающие ГКМП. Критериями исключения из исследования являлись отказ пациента от дальнейшего участия, тяжелые нарушения функции печени, почек, ХОБЛ 3-4ст., злокачественные новообразования на момент исследования, беременность.

Дизайн исследования включал несколько этапов: на первом этапе согласно критериям включения и невключения в научно-исследовательскую работу были отобраны 49 пациентов с ГКМП (основная группа) и 33 здоровых добровольца (контроль). Согласно современным клиническим рекомендациям, были выделены следующие варианты течения ГКМП: среди наблюдаемых в 25% случаев (у 13 пациентов) отмечался симптомно стабильный вариант течения, в 53% случаев (у 25 пациентов) – прогрессирующее течение симптомной ГКМП, в 22% случаев (у 11 пациентов) – симптомно осложненный вариант течения с ФП. Пациенты с ВСС, бессимптомным и симптомным течением с негативным ремоделированием в группу наблюдения не вошли.

Всем участникам исследования проводилось стандартное клиническое обследование, включающее в себя сбор жалоб и анамнеза заболевания (включая ретроспективный анализ медицинской документации из стационаров и амбулаторных карт, анамнез жизни ближайших родственников), физикальный осмотр, стандартные лабораторные исследования, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ и АД, ЭХО-КГ.

На втором этапе пациентам с ГКМП с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) проводилось определение в сыворотке крови биомаркеров ЭД – ЭТ-1 (Biomedica, Австрия), Е-селектина (Bender Medsystem, Австрия), фактора Виллебранда (Technoclone GmbH, Австрия)

и маркеров фиброобразования – ММП-9 (Bender Medsystem, Австрия), ТИМП-1 (Bender Medsystem, Австрия). Всем участникам, включенным в исследование, оценивали структурно-функциональные изменения, а также вазомоторную функцию эндотелия крупных сосудов и МЦР с применением пальцевой ФПГ и КВК околоногтевого ложа.

Пальцевая ФПГ производилась при помощи аппарата «Ангиоскан-01» («Ангиоскан», Россия). Детально оценивались структурные изменения стенки крупных сосудов (плечевая артерия) и МЦР: индекс жесткости стенки крупных сосудов (SI, м/с) и индекс резистентности мелких мышечных артерий (RI, %). Вазомоторную функцию эндотелия оценивали при проведении пробы с реактивной гиперемией: индекс окклюзии по амплитуде (IO, усл.ед.), отражающий изменения на уровне МЦР и индекс окклюзии по фазовому сдвигу (SF, м/с), отражающий изменения на уровне крупных сосудов.

КВК производилась при помощи аппарата «Капилляроскан-1» ТУ 9442-001-82402834-2008 («Новые энергетические технологии», Россия). Оценка структурных параметров капиллярного русла включала в себя: плотность капиллярной сети в покое (ПКСп, кап/мм²) и плотность капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией (ПКСво, кап/мм²). Оценка функциональных параметров капиллярного русла включала в себя: плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг, кап/мм²), процент перфузируемых капилляров (ППК, %) и процент капиллярного восстановления (ПКВ, %).

На третьем этапе проводилась оценка клинико-диагностического и предикторного влияния уровней биомаркеров при различных вариантах течения ГКМП.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010, Statistica (V. 12.0), StatTech V2.6.5, Stata 14.1. Количественные данные представлены в виде средних арифметических величин и стандартного отклонения ($M \pm \delta$) и в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me – медиана, $Q1; Q3$ - квартили. Для межгруппового сравнения количественных данных применялся U-критерий Манна-Уитни (для двух групп) и критерий Краскела-Уоллиса (для 3 групп и более), категориальных данных - критерий хи-квадрат χ^2 . Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей) и коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при асимметричном распределении данных). В дальнейшем проводилась оценка тесноты связи по шкале Чеддока. Для определения предикторов рассматривались логистические регрессионные модели и приводились значения отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ) и критериями статистической значимости (p). Для определения точки отсечения (cut-off point) использовался коэффициент Юдена. Для определения качества модели проводилось построение ROC-кривой. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика участников исследования

Контрольная группа представлена 33 здоровыми добровольцами, среди них 15 мужчин, средний возраст 56[51;63] лет. В ходе проведенного обследования не установлено клинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы (все некурящие, алкоголем не злоупотребляют, общий холестерин - 5,6 (4,8; 6,2), триглицериды - 2,1 (1,2; 2,4), ЛПНП - 3,3 (2,5; 3,9), глюкоза - 4,9 (4,8; 5,1), среднесуточное офисное АД - 130±10/79±9.

Клинико-демографическая и инструментальная характеристика пациентов основной группы представлена в Таблице 1. Практически все пациенты с вариантом прогрессирующего течения и вариантом ФП жаловались на одышку при умеренной и низкой физической нагрузке ($p < 0,001$). Обструктивный вариант ГКМП наиболее характерен для варианта течения с ФП ($p=0,02$). У трети пациентов прогрессирующего и ФП течения ГКМП отмечался высокий риск ВСС ($p=0,006$). При варианте течения ФП зарегистрирована более высокая частота возникновения тромбоэмболических осложнений - ОНМК ($p=0,035$). ХСН II и III ФК (по NYHA) отмечена в больше половины случаев прогрессирующего и ФП течения при сравнении со стабильным ($p < 0,001$). Пациенты с вариантом течения ФП имели статистически значимое увеличение ОЛП и ИОЛП ($p = 0,036$, $p = 0,012$, соответственно), а также снижение ММЛЖ и его ИММЛЖ ($p = 0,039$, $p = 0,017$, соответственно). Снижение ММЛЖ и ИММЛЖ в исследуемой когорте объясняется наличием ранее проведенных микэтомий в анамнезе, особенно часто встречающиеся в группе варианта течения с ФП при сравнении с таковыми ($p=0,001$).

Участники основной и контрольной групп были сопоставимы по полу, ИМТ, показателям липидного спектра, глюкозы, уровню АД.

Таблица 1 – Сравнительная клинико-демографическая характеристика групп пациентов с различными вариантами течения ГКМП

Группа/ Показатель	1	2	3	Критерий p
	Стабильный	Прогрессирующий	В-т ФП	
Количество, n	13	25	11	
Возраст, годы	41±12	56±13	63±6	<0,001* $p_{1-3}=0,001$; $p_{1-2}=0,001$
Пол: М/Ж, n/%	8/4 (67/33)	16/10 (62/38)	4/7 (36/64)	$p=0,305$
ИМТ, кг/м ²	27[25;30]	27[25;30]	27[25-29]	$p=0,136$
<i>Клинико-anamнестические данные</i>				
Одышка	8 (67%)	23 (92%)	11 (100%)	<0,001* $p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$
Синкопэ	0(100%)	10(40%)	3(27,3%)	$p=0,28$
Кардиалгии	0(100%)	7(28%)	4(36%)	$p=0.131$

Продолжение Таблицы 1

Стенокардия, ПФК ШФК	0(100%)	5(20%) 2(8%)	4(36%)	p=0,131
ИМ	0(100%)	3(12%)	1 (9)	p=0,463
ОНМК	0(100%)	4(16%)	6(55%)	p=0,035*
ХСН II ФК III ФК	0(100%)	15(60%) 7 (28%) 8(32%)	10(92%) 3(27,3%) 7(63,6%)	<0,001* p ₁₋₂ = 0,005 p ₁₋₃ = 0,001
Миэктомия	0(100%)	1(4%)	6(54,5%)	P=0,001*
Риск ВСС	0(100%)	9(36%)	4(36,4%)	p=0,006 P ₃₋₁ = 0,012
ЭКС	-	1(4%)	3(27,3%)	p=0,032*
ИКД	-	1(4%)	2(18,2%)	p=0,158
<i>Лекарственная терапия</i>				
ББ, (n/%)	10(83%)	16(64%)	8(72,7%)	p=0,47
БКК, (n/%)	4(33,3%)	10(40%)	2(18,2%)	p=0,44
Диуретики, (n/%)	6(50%)	18(72%)	9(82%)	p=0,22
Антиаритмики, (n/%)	-	6(24%)	5(45,5%)	p=0,12
<i>Результаты инструментальных исследований</i>				
Среднесуточное АД, САД/ДАД мм.рт. ст	130±10/ 81±10	140±15/ 84±10	141±18/ 82±11	p=0,10/ p=0,64
ЧСС _{ср.} , уд/мин	76[67-83]	65[60-71]	76[70-81]	<0,01* p ₃₋₂ = 0,03
ЖТ, (n/%)	-	6(25)	5(45)	p=0,10
ТЗСЛЖ, см	1,3 [1,2;1,7]	1,5[1,2;1,6]	1,3[1,2;1,4]	0,16
ТМЖП, см	1,7 [1,5;1,8]	1,7[1,5;2,0]	1,7[1,5;2,0]	0,71
ОЛП, мл	70 [63;73]	73 [65;93]	94[83;139]	<0,036* p ₃₋₁ =0,03
ИОЛП, мл/м ²	32 [28,1;40,4]	42[32,8;48,2]	46[40;65]	<0,012* p ₃₋₁ =0,01
ММЛЖ, г	345±109	344±82	268±50	<0,039* p ₂₋₃ =0,04
ИММЛЖ, г/м ²	158 [136;203]	178[152;198]	147[124;156]	<0,017* p ₃₋₂ =0,01
ИОТ, усл.ед.		0,65[0,51;0,77]	0,57[0,50;0,62]	0,45
Средняя ФВ ЛЖ, %	62 [59,5;68]	60[53;63]	57[54;63]	0,05
Средний ГД ВТЛЖ, мм.рт.ст	9 [8;17]	22[10;57]	70[49;92]	0,014* p ₂₋₁ =0,05 p ₃₋₂ =0,05
ДД, n (%):				0,87
-1 степень	6 (46,2)	13(54,2)	-	0,196
-2 степень	3 (23,1)	9 (37,5)		

p- статистическая значимость межгруппового различия оценена с помощью критерия Краскела-Уоллиса, хи-квадрат Пирсона, апостериорные сравнения с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Оценка вазомоторной функции эндотелия и ремоделирования крупных сосудов и МЦР

У пациентов с ГКМП всех вариантов течения отмечаются изменения структурных параметров в виде повышенной жесткости как крупных сосудов (SI), так и сосудов МЦР (RI), статистически данные не различались ($p=0,17$; $p=0,99$, соответственно). Обнаружена выраженная дисфункция эндотелия сосудов МЦР (IO) у пациентов всех вариантов течения ГКМП по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Наибольшее снижение параметра IO характерно для пациентов с прогрессирующим вариантом течения ГКМП ($p < 0,001$) (Рисунок 1а). Также отмечено снижение уровня индекса окклюзии по фазовому сдвигу (SF) у пациентов с ГКМП по сравнению с контролем, что подтверждает наличие дисфункции эндотелия в сосудах крупного калибра, отмечена тенденция к достоверной связи ($p= 0,08$) (Рисунок 1б). Таким образом, при проведении пальцевой ФПГ у пациентов с различными вариантами течения ГКМП выявлена жесткость и вазомоторная дисфункция эндотелия на уровне сосудов крупного калибра и МЦР, особенно выраженная при прогрессирующем варианте течения ГКМП.

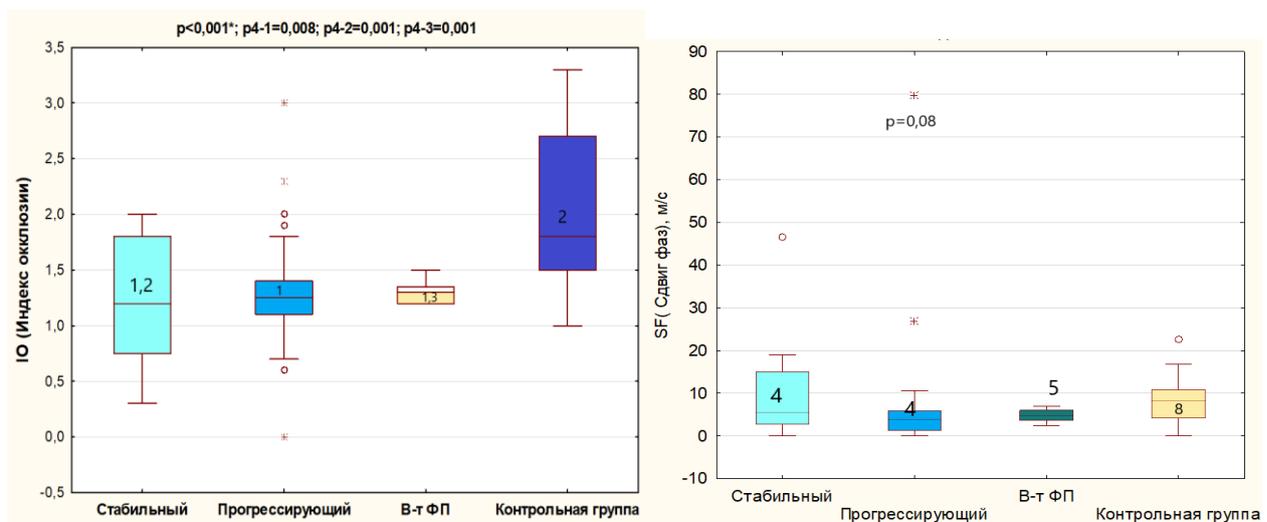


Рисунок 1 – а) Межгрупповое различие по IO, усл.ед.; б) Межгрупповое различие по SF, м/с

У пациентов всех вариантов течения ГКМП обнаружены изменения структурных параметров капилляров в виде разрежения плотности капиллярной сети, что представлено статистически значимым снижением таких показателей как ПКСп и ПКСво по сравнению с группой сравнения, особенно характерное для пациентов с прогрессирующим вариантом течения ГКМП ($p < 0,001$; $p < 0,001$, соответственно) (Рисунок 2а и 2б). При оценке функциональных параметров МЦР отмечено статистически значимое снижение ПКСрг у пациентов всех вариантов течения ГКМП, особенно характерное для пациентов прогрессирующего варианта ГКМП ($p < 0,001$) (Рисунок 3). Таким образом, при проведении КВК у пациентов с различными вариантами

клинического течения ГКМП выявлено выраженное ремоделирование и рарефикация капилляров и артериол, наиболее характерное для пациентов с прогрессирующим вариантом течения.

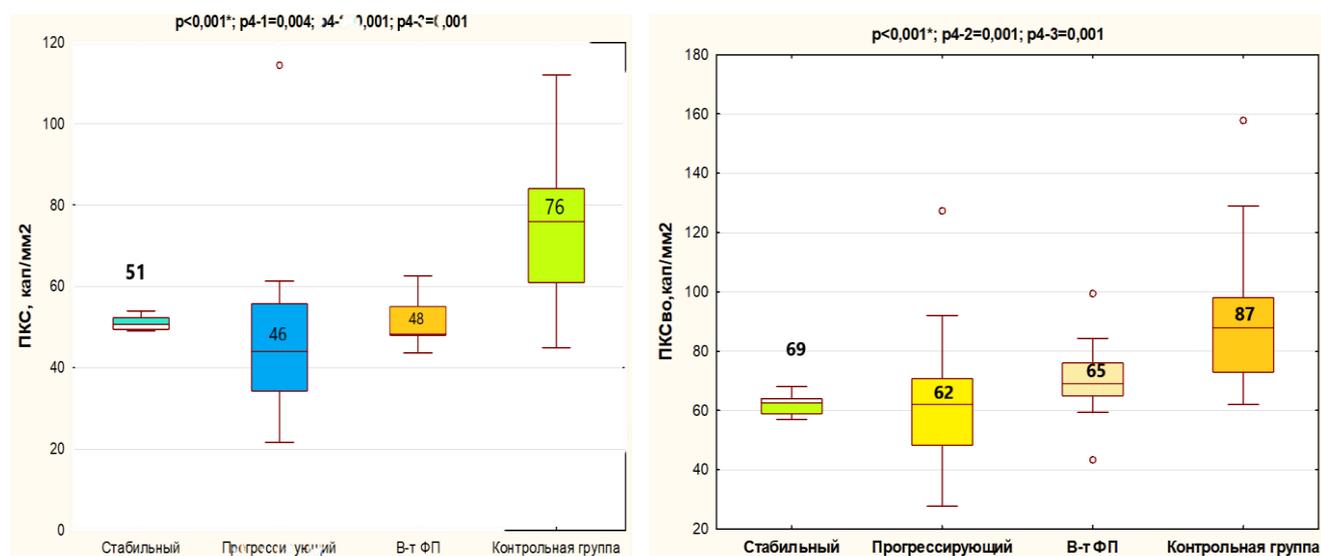


Рисунок 2 – а) Межгрупповое различие по ПКСП; б) Межгрупповое различие по ПКСво

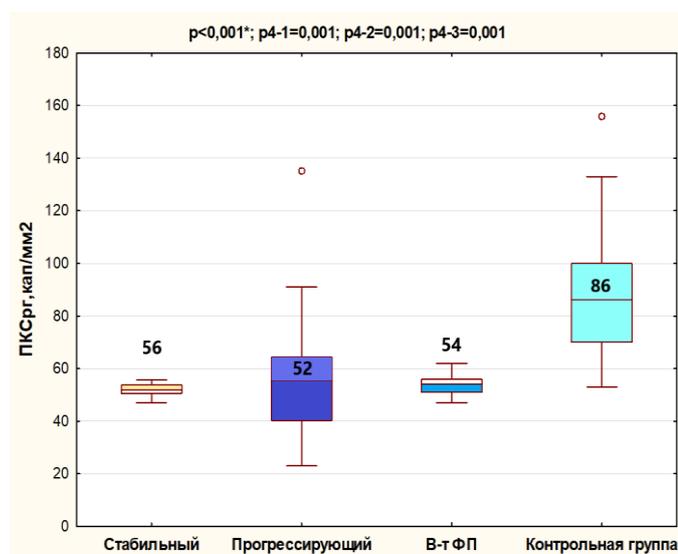


Рисунок 3 – Межгрупповое различие по ПКСрг

Анализ маркеров ЭД и фиброобразования у пациентов с ГКМП

При оценке маркеров ЭД не обнаружено повышения уровней Е-селектина и фактора Виллебранда, однако отмечено повышение уровней Эндотелина-1 у пациентов всех вариантов клинического течения ГКМП, статистически значимого различия достигнуто не было ($p=0,80$; $p=0,70$; $p=0,77$ соответственно). По результатам анализа маркеров фиброза у пациентов всех вариантов течения ГКМП отмечено повышение уровней ММП-9 и ТИМП-1, но наиболее высокий уровень ММП-9 и низкий уровень ТИМП-1 наблюдается у пациентов с вариантом

течения ФП, статистически значимого различия достигнуто не было ($p=0,59$; $p=0,90$ соответственно).

Взаимосвязь диастолической дисфункции (Е/А) и индекса отражения (RI, %) у пациентов с ГКМП

Обнаружена обратная, заметная корреляция между диастолической дисфункцией (Е/А) и индексом отражения (RI, %) ($r_s=-0,537$; $p < 0,001$), особенно характерная для прогрессирующего варианта течения ($r_s=-0,60$; $p < 0,05$) (Рисунок 4). При увеличении индекса отражения (RI), который характеризует жесткость мелких мышечных артерий, на 1% следует ожидать снижение показателя диастолической дисфункции (Е/А) на 0,018. Таким образом, можно предположить, что выраженная жесткость мелких мышечных артерий, возможно приводит к ухудшению диастолической функции у пациентов с ГКМП, особенно у пациентов с прогрессирующим вариантом течения.

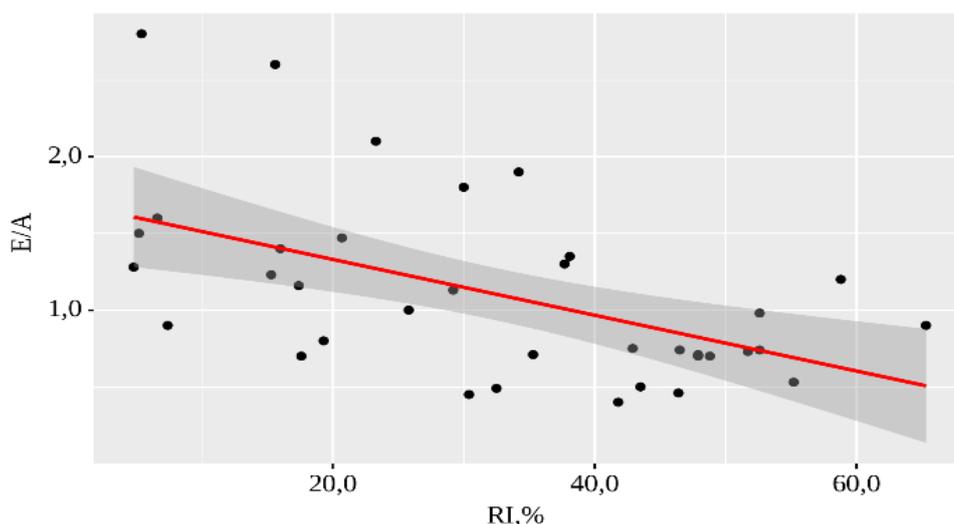


Рисунок 4- Взаимосвязь между уровнем RI, % и Е/А

Взаимосвязь степени гипертрофии миокарда (ТЗСЛЖ, ИОТ) и КВК-параметров

Обнаружена обратная, умеренная корреляция между толщиной задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ, см) и плотностью капиллярной сети после венозной окклюзии (ПКСво, кап/мм²) ($r_s=-0,365$; $p < 0,021$) (Рисунок 5а). При увеличении толщины ЗСЛЖ на 1 см следует ожидать уменьшение ПКСво на 18,664 кап/мм², следовательно, увеличение степени гипертрофии стенок ЛЖ, возможно приводит к рарефикации капилляров у пациентов с ГКМП. Полученная модель объясняет 9,7% наблюдаемой дисперсии ПКСво.

Выявлена обратная, умеренная корреляция между ИОТ миокарда и ПКВ ($r_s = -0,333$; $p=0,039$), особенно характерная для прогрессирующего варианта течения ГКМП ($r_s = -0,56$; $p < 0,05$) (Рисунок 5б). При увеличении индекса относительной толщины миокарда (ИОТ) на 1 усл.ед. следует ожидать снижение процента капиллярного восстановления (ПКВ) на 30,289%.

Следовательно, можно предположить, что увеличение степени гипертрофии миокарда, возможно приводит к ремоделированию капилляров у пациентов с ГКМП, наиболее выраженное у пациентов с прогрессирующим вариантом течения. Полученная модель объясняет 7,4% наблюдаемой дисперсии ПКВ.

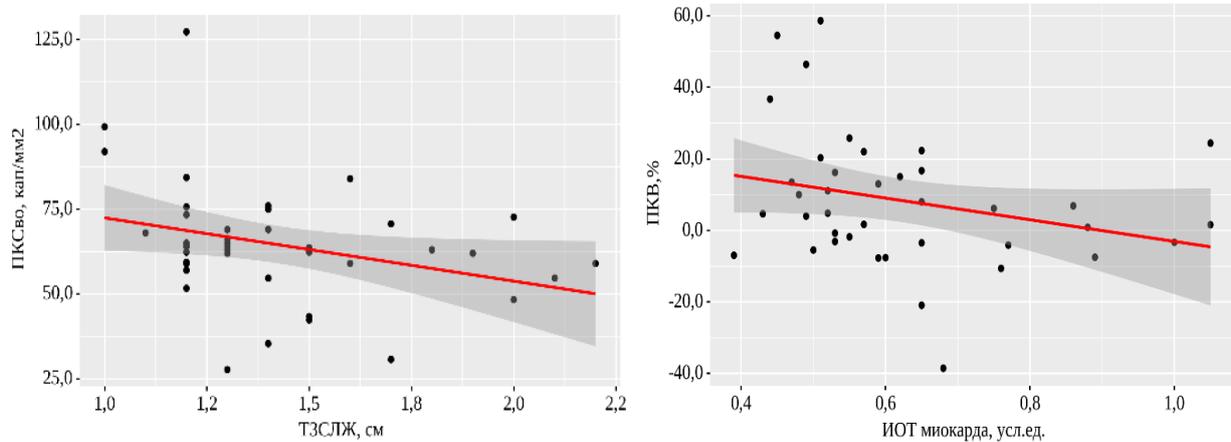


Рисунок 5 - а) Корреляция между уровнем ТЗСЛЖ и ПКСво; б) Корреляция между уровнем ИОТ и ПКВ

Взаимосвязь между уровнем ММП-9 и индексом отражения, индексом окклюзии по амплитуде, плотностью капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией и объемом левого предсердия у пациентов с ГКМП

Выявлена прямая корреляция слабой тесноты связи между уровнем индекса отражения (RI, %) и уровнем ММП-9 (нг/мл), с тенденцией достоверной связи ($r_{xy} = 0,233$; $p < 0,1$), особенно характерная для пациентов с прогрессирующим вариантом течения ГКМП ($r_{xy} = 0,39$; $p < 0,05$) (Рисунок ба). При увеличении уровня ММП-9 на 1 нг/мл следует ожидать увеличение индекса отражения (RI, %) на 0,058. Таким образом, ММП-9 ассоциирована с выраженной жесткостью мелких мышечных артерий, особенно у пациентов с прогрессирующим вариантом течения ГКМП. Полученная модель объясняет 5,4% наблюдаемой дисперсии индекса отражения (RI, %).

Обнаружена обратная, слабой тесноты корреляция с тенденцией достоверной связи между уровнем индекса окклюзии по амплитуде (IO) и уровнем ММП-9 ($r_s = -0,222$; $p < 0,1$) (Рисунок бб). При увеличении уровня ММП-9 на 1 нг/мл следует ожидать снижение индекса окклюзии по амплитуде (IO) на 0,002, следовательно, усиленное фиброобразование возможно приводит к ухудшению вазомоторной функции эндотелия на уровне МЦР у пациентов с ГКМП.

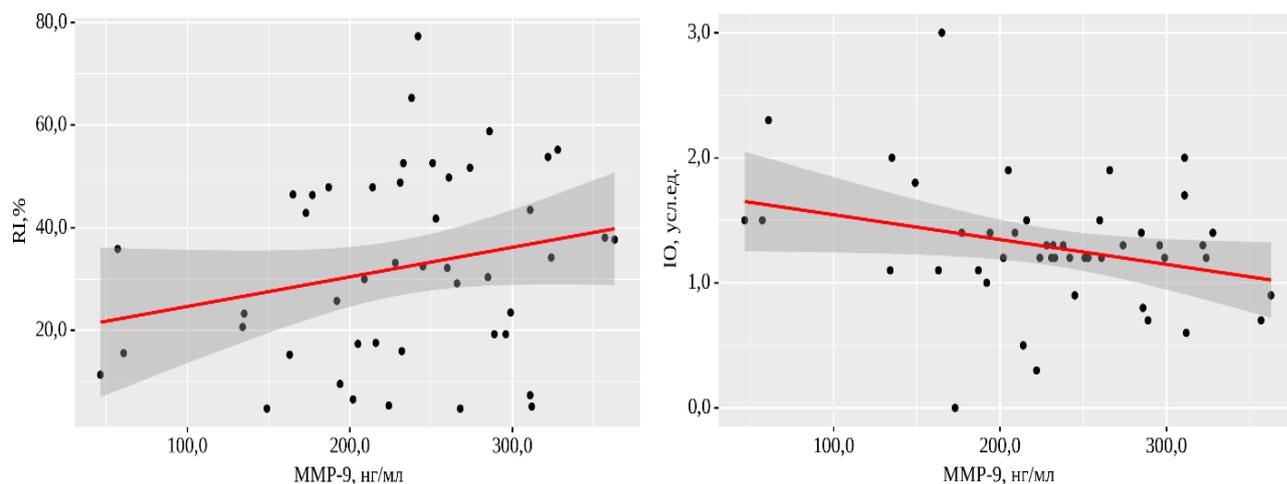


Рисунок 6- Корреляция между уровнем ММП-9 и а) параметром RI; б) параметром IO

Выявлена обратная, умеренная корреляция между ПКСрг, кап/мм² и уровнем ММП-9, нг/мл ($r_s = -0,353$; $p < 0,020$) (Рисунок 7а). При увеличении уровня ММП-9 на 1 нг/мл следует ожидать снижение ПКСрг на 0,021 кап/мм², что свидетельствует о значимости периваскулярного фиброза в ремоделировании капилляров. Полученная модель объясняет 0,7% наблюдаемой дисперсии ПКСрг.

Установлена прямая, умеренной силы корреляция между уровнем ММП-9, нг/мл и ОЛП, мл ($r_s = 0,308$; $p < 0,035$) (Рисунок 7б). При увеличении уровня ММП-9 на 1 нг/мл следует ожидать увеличение ОЛП на 0,108 мл, следовательно предопределена активная роль ММП-9 в предсердном фиброзе. Полученная модель объясняет 6,3% наблюдаемой дисперсии ОЛП.

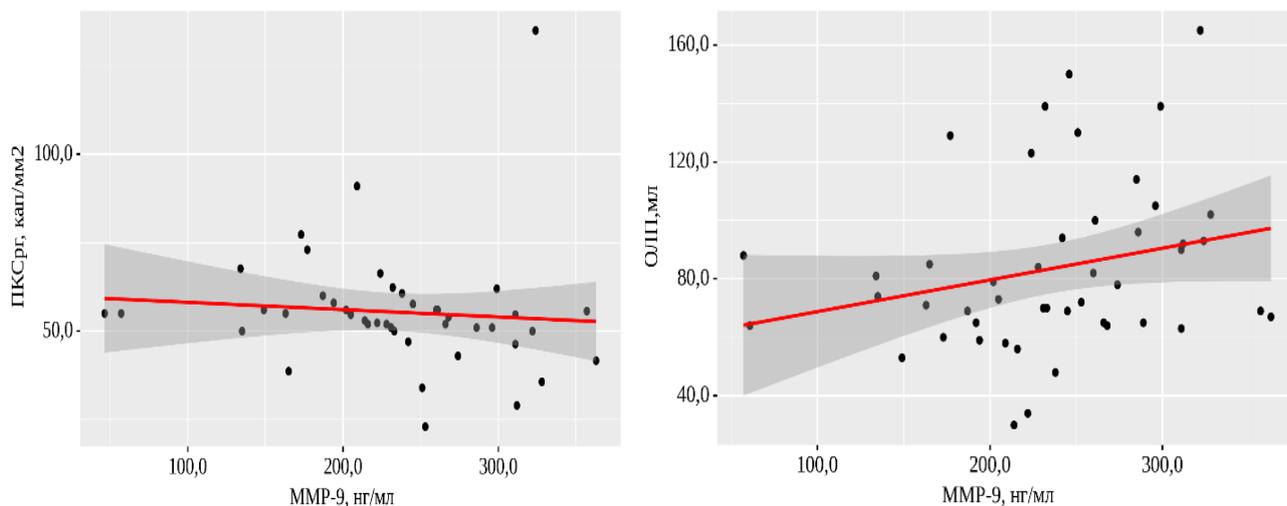


Рисунок 7 - Корреляция между уровнем ММП-9 и а) параметром ПКСрг; б) параметром ОЛП

Взаимосвязь уровня фактора Виллебранда и процента капиллярного восстановления, индекса объема левого предсердия

Обнаружена обратная, умеренная корреляция между ПКВ, % и уровнем фактора Виллебранда, МЕ/мл ($rs=-0,351$; $p < 0,027$), особенно характерная для варианта течения ГКМП с ФП ($rs=-0,72$; $p < 0,05$) (Рисунок 8а). При увеличении уровня фактора Виллебранда на 1 МЕ/мл следует ожидать снижение ПКВ на 27,341 %. Полученная модель объясняет 7,9% наблюдаемой дисперсии ПКВ. Следовательно, фактор Виллебранда вносит свой вклад в прогрессирование ремоделирования капилляров у пациентов с ГКМП, особенно при варианте течения с ФП.

Выявлена прямая, умеренная корреляция между ИОЛП, мл/м² и уровнем фактора Виллебранда, МЕ/мл ($rs = 0,336$; $p=0,021$) (Рисунок 8б). При увеличении уровня фактора Виллебранда на 1 МЕ/мл следует ожидать увеличение индекса ОЛП на 32,734 мл/м². Полученная модель объясняет 12,2% наблюдаемой дисперсии ИОЛП. Следовательно, можно судить о роли эндотелиальной дисфункции в ремоделировании предсердий у пациентов с ГКМП.

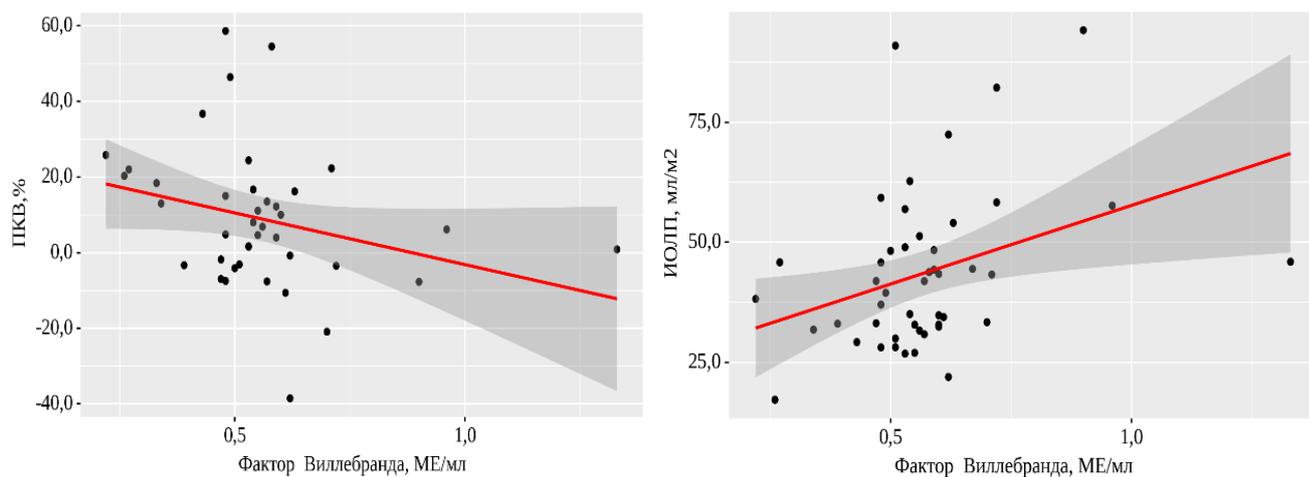


Рисунок 8 - Корреляция между уровнем фактора Виллебранда и а) параметром ПКВ; б) параметром ИОЛП

Предикторы вероятности развития ФП у пациентов с ГКМП

Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off для ИОЛП составило 34,82мл/м² (чувствительность 90,9% и специфичность 48,7%), для ГД ВТЛЖ = 39 мм.рт.ст. (чувствительность 81,8% и специфичность 67,6%). Характеристика связи предикторов модели с вероятностью ассоциации с ФП представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью ассоциации с ФП

Предикторы	Нескорректированные (Unadjusted)		Скорректированные (Adjusted)	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
ИОЛП	4.308*(0.951 – 19.530);	(0.058)	5.122*(0.868 – 30.220)	(0.071)
ГД ВТЛЖ	8.308; (1.557 - 44.32)	(0.0132)	5.410*; (0.926 - 31.60)	0.0608
Возраст	1.082**; (1.004 - 1.167)	(0.0400)	1.066; (0.980 - 1.159)	0,137

ОШ- отношение шансов; * - влияние предиктора статистически значимо на уровне 10% ($p < 0,1$), ** – влияние предиктора статистически значимо на уровне 5% ($p < 0,05$), *** - влияние предиктора статистически значимо на уровне 1% ($p < 0,01$)

Таким образом, значения ИОЛП более 34,82 мл/м² и ГД ВТЛЖ более 39 мм.рт.ст. ассоциированы с развитием ФП (вероятность развития патологии повышается в 8 и 5,4 раз, соответственно).

Вид ROC - кривых с контрольными переменными с указанием AUC с 95% ДИ представлен для каждого фактора на Рисунке 9.

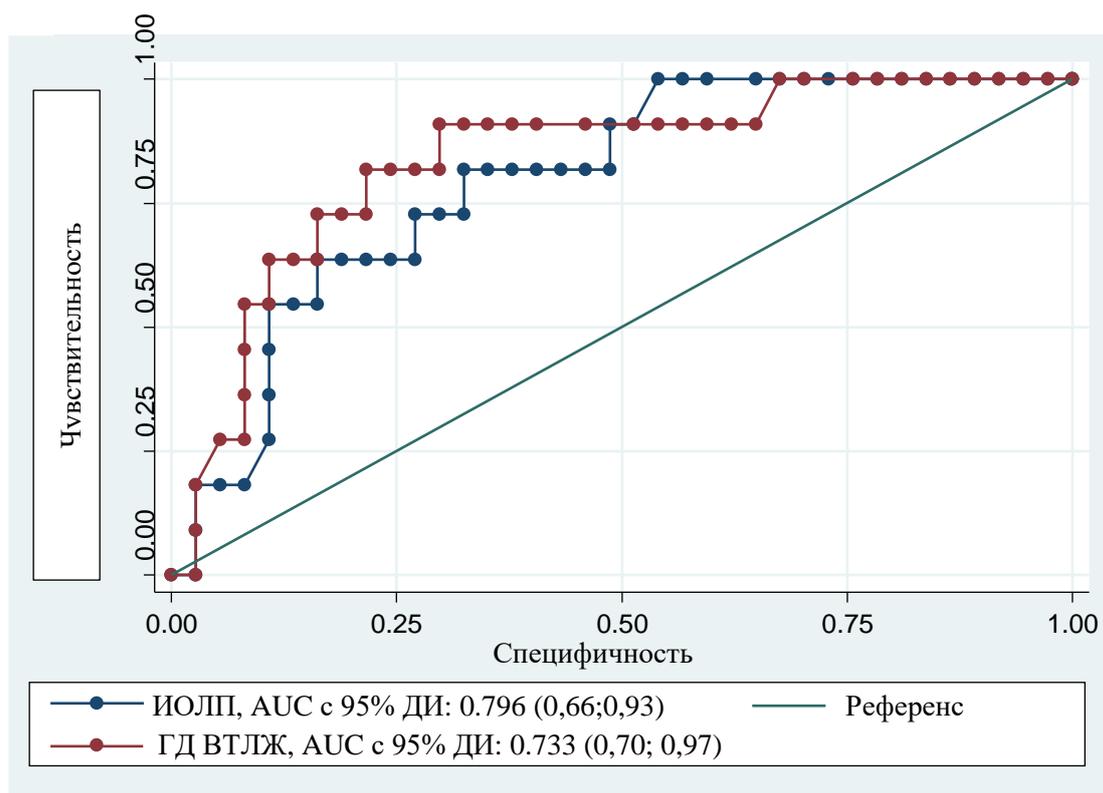


Рисунок 9 - ROC-кривая для моделей (ИОЛП, ГД ВТЛЖ) с контрольными переменными

Предикторы вероятности развития синкопе у пациентов с ГКМП

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off для Ю составил 1,4 усл.ед. (чувствительность 76,9% и специфичность 64,2%); для ИОЛП -43,3 мл/м² (чувствительность 76,9% и специфичность 64,2%); для ГД ВТЛЖ – 53,2 мм.рт.ст. (чувствительность 69,2% и

специфичность 82,6%). Характеристика связи предикторов модели с вероятностью ассоциации с синкопальными состояниями представлена в Таблице 3.

Таблица 3– Характеристики связи предикторов модели с вероятностью ассоциации с синкопальными состояниями

Предикторы	Нескорректированные (Unadjusted)		Скорректированные (Adjusted)	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
Ю	0.167**; 0.0420 - 0.668	0.0113	0.122***; 0.0271 - 0.549	0.00615
ИОЛП	0.972; (0.834 - 1.132)	0.712	0.964; 0.820 - 1.135	0.661
ГД ВТЛЖ	9.000***; 2.133 - 37.98	0.00278	11.71***; 2.159 - 63.53	0.00435

ОШ- отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; * - влияние предиктора статистически значимо на уровне 10% ($p < 0,1$); ** – влияние предиктора статистически значимо на уровне 5% ($p < 0,05$); *** - влияние предиктора статистически значимо на уровне 1% ($p < 0,01$)

Таким образом, снижение индекса окклюзии по амплитуде, отражающего вазомоторную дисфункцию эндотелия МЦР, менее 1,4 усл.ед. и значения ГД ВТЛЖ более 53,2 мм.рт.ст. ассоциированы с развитием синкопальных состояний (вероятность развития синкопе увеличивается в 8 и 11,7 раз, соответственно).

Вид ROC - кривых с контрольными переменными с указанием AUC с 95% ДИ представлен для каждого фактора на Рисунке 10.

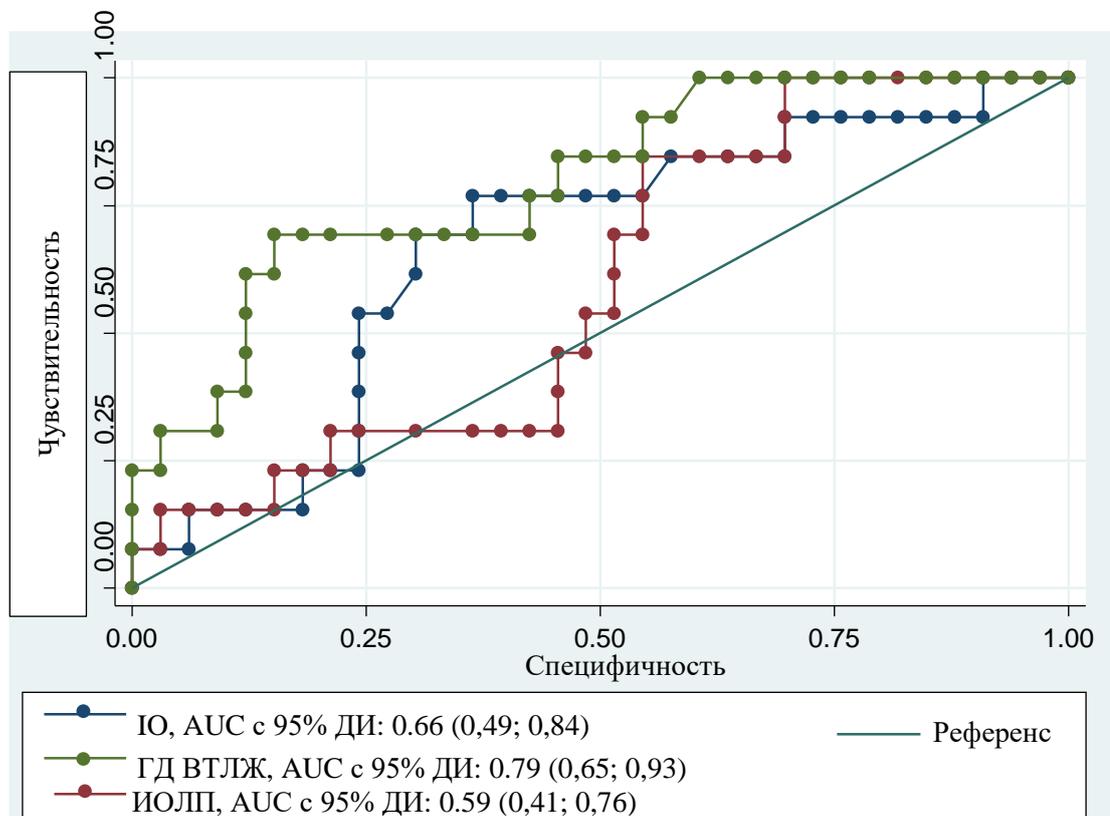


Рисунок 10 - ROC-кривая для моделей (Ю, ИОЛП, ГД ВТЛЖ) с контрольными переменными

Предикторы вероятности развития ВСС у пациентов с ГКМП

Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off (точка отсечения) для Ю составил 1,4 усл.ед. (чувствительность 83,3% и специфичность 64,7 %); для ТИМП-1 = 410нг/мл (чувствительность 76,9% и специфичность 67,7%). Характеристика связи предикторов модели с вероятностью ассоциации с высоким риском развития ВСС представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью ассоциации с высоким риском развития ВСС

Предикторы	Нескорректированные (Unadjusted)		Скорректированные (Adjusted)	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
Ю	0.109***; 0.0221 - 0.539	0.00656	0.0891***; 0.0167 - 0.475	0.00460
ТИМП-1	6.111**; 1.406 - 26.56	0.0158	6.572**;(1.444 - 29.92)	0.0149

ОШ- отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; * - влияние предиктора статистически значимо на уровне 10% ($p < 0,1$); ** – влияние предиктора статистически значимо на уровне 5% ($p < 0,05$); *** - влияние предиктора статистически значимо на уровне 1% $p < 0,01$

Таким образом, снижение индекса окклюзии по амплитуде менее 1,4 усл.ед. и уровни ТИМП-1 более 410 нг/мл ассоциированы с высоким риском развития ВСС у пациентов с ГКМП (вероятность развития патологии увеличивается в 11 и 6,5 раз).

Вид ROC – кривых для ТИМП-1 и Ю с указанием AUC с 95% ДИ с контрольными переменными представлен на Рисунке 11.

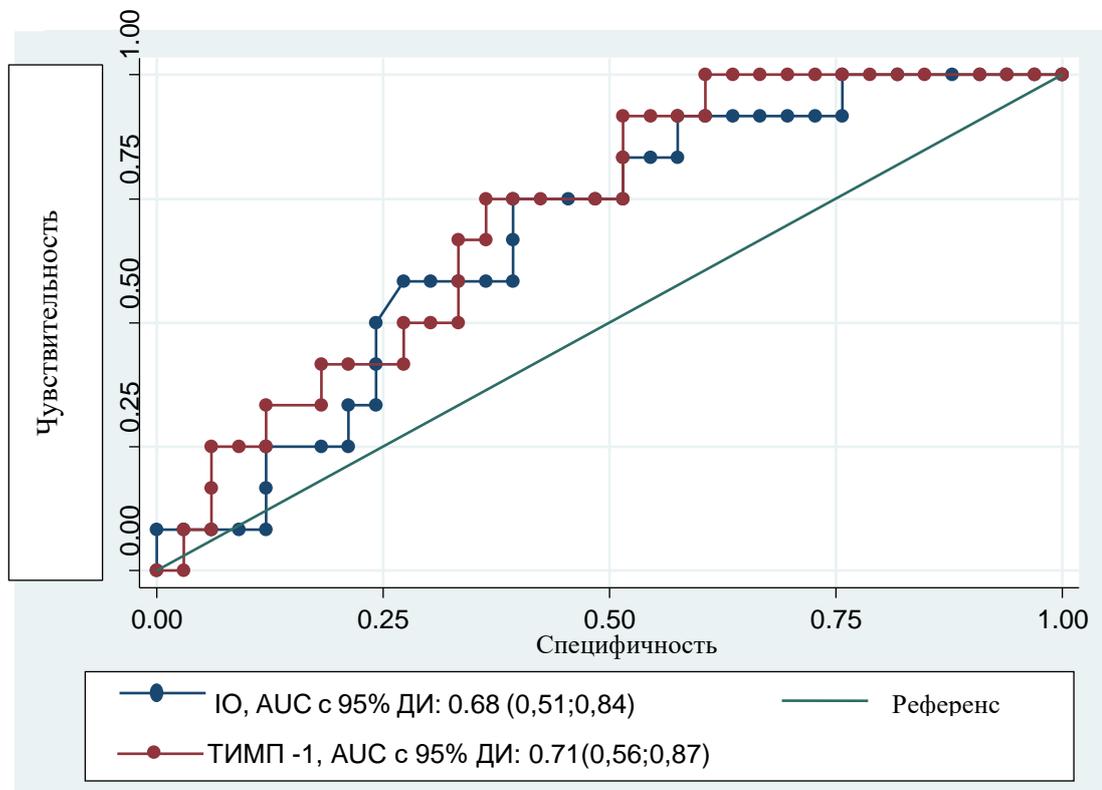


Рисунок 11 - ROC-кривая для моделей с контрольными переменными для ТИМП-1 и Ю

Предикторы вероятности развития ХСН у пациентов с ГКМП

Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off (точка отсечения) для ОЛП составило 74 мл (чувствительность 73,9 % и специфичность 76 %); для ГД ВТЛЖ = 35,2 мм.рт.ст. (чувствительность 95,6% и специфичность 72%); ЭТ-1 – 0,2 фмоль/л (чувствительность 95,4% и специфичность 73,3%); возраст рассматривался в качестве количественной переменной. Характеристика связи предикторов модели с вероятностью ассоциации с ХСН представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью ассоциации с ХСН

Предикторы	Нескорректированные (Unadjusted)		Скорректированные (Adjusted)	
	ОШ; 95% ДИ	р	ОШ; 95% ДИ	р
ОЛП	7.286**; 2.034 - 26.10	0.00229	6.560**; 1.603 - 26.85	0.00890
ГДВТЛЖ	46.75***; 5.321 - 410.7	0.000525	49.21***; 4.934 - 490.8	0.000899
Возраст	1.059**; 1.003 - 1.118	0.0375	1.066**; 1.003 - 1.133	0.0384
ЭТ-1	8.647*; 0.967 - 77.32	0.0536	11.32**; 1.048 - 122.3	0.0457

ОШ- отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; * - влияние предиктора статистически значимо на уровне 10% ($p < 0,1$); ** – влияние предиктора статистически значимо на уровне 5% ($p < 0,05$); *** - влияние предиктора статистически значимо на уровне 1% ($p < 0,01$)

Таким образом, значения ОЛП более 74 мл, ГД ВТЛЖ более 35,2 мм.рт.ст. и ЭТ-1 более 0,2 фмоль/л ассоциированы с развитием ХСН у пациентов с ГКМП (шансы развития ХСН увеличиваются в 6,5 раз, 50 раз и 8,6 раз, соответственно). Также возраст сам по себе с каждым дополнительным годом увеличивает вероятность развития ХСН в 6,6 раз.

Вид ROC - кривых с контрольными переменными с указанием AUC с 95% ДИ представлены для каждого фактора на Рисунке 12.

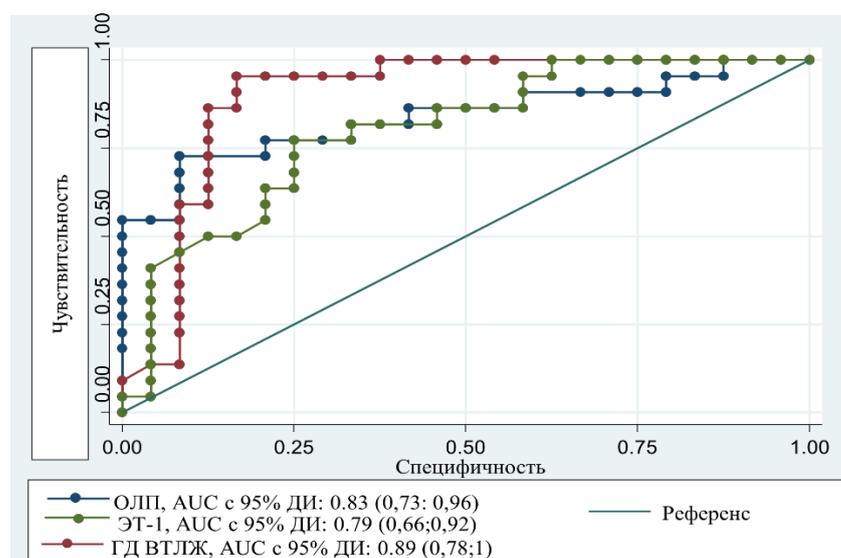


Рисунок 12 – ROC-кривая для моделей (ОЛП, ЭТ-1, ГД ВТЛЖ) с контрольными переменными

ВЫВОДЫ

1. Формированию прогрессирующего варианта течения ГКМП способствуют структурные (снижение ПКС в покое менее 46 кап/мм² и менее 62 кап/мм² после пробы с венозной окклюзией) и функциональные изменения (снижение ПКС после пробы с реактивной гиперемией менее 52 кап/мм²) МЦР, что отражает ремоделирование и рарефикацию капилляров и артериол. Также при всех вариантах клинического течения ГКМП обнаружено нарушение вазомоторной функции эндотелия на уровне мелких резистивных сосудов (Ю менее 1 усл.ед.), особенно выраженное при прогрессирующем варианте течения.

2. Уровни Эндотелина-1, ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов с различными вариантами ГКМП значимо не различались. Однако, данные показатели значимо превышали уровни референсных значений, особенно в группе пациентов с вариантом течения ФП.

3. Маркер фиброобразования – ММП-9 ассоциирован с увеличением жесткости мелких мышечных артерий, вазомоторной дисфункцией эндотелия МЦР и ремоделированием капилляров и артериол, а также ремоделированием миокарда предсердий. Маркер дисфункции эндотелия - Фактор Виллебранда достоверно ассоциирован с ремоделированием капилляров и артериол, а также с ремоделированием миокарда предсердий, особенно у пациентов с вариантом течения ГКМП с ФП. Повышение индекса отражения (RI, %), отображающего жесткость мелких мышечных артерий, предположительно может приводить к ухудшению диастолической функции миокарда, что особенно характерно для пациентов с прогрессирующим вариантом течения. С увеличением степени гипертрофии миокарда, вероятнее всего, усиливается рарефикация и ремоделирование капилляров.

4. Предикторами развития неблагоприятных событий, в частности ФП, Синкопальных состояний, ВСС и ХСН у пациентов с ГКМП являются:

Значения ИОЛП более 34,82 мл/м² ассоциированы с 8-кратным повышением вероятности развития ФП у пациентов с ГКМП, при значениях ГД ВТЛЖ более 39 мм.рт.ст. вероятность развития ФП увеличивается в 5,4 раза. Вероятность развития синкопальных состояний у пациентов с ГКМП увеличивается в 8 раз при снижении Ю менее 1,4 усл.ед. и в 11,7 раз при ГД ВТЛЖ более 53,2 мм.рт.ст. Вероятность развития высокого риска ВСС увеличивается в 11 раз при снижении Ю менее 1,4 усл.ед. и повышается в 6,5 раз при значениях ТИМП-1 более 410 нг/мл. Вероятность развития ХСН у пациентов с ГКМП увеличивается в 6,5 раз при увеличении ОЛП более 74 мл, возрастает в 50 раз при ГД ВТЛЖ более 35,2 мм.рт.ст., увеличивается в 8,6 раз при ЭТ-1 более 0,2 фмоль/л, а также с каждым дополнительным годом вероятность развития ХСН возрастает в 6,6 раз.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пальцевая ФПГ является простым, неинвазивным и высокочувствительным методом определения структурно-функциональных изменений сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла, а именно жесткости крупных проводящих артерий и мелких резистивных сосудов, а также вазомоторной дисфункции эндотелия на уровне крупных сосудов и МЦР. Параметр RI, отражающий жесткость мелких мышечных артерий достоверно ассоциирован с ухудшением диастолической функции миокарда и вносит свой вклад в развитие прогрессирующего варианта течения ГКМП. Параметр Ю, отражающий вазомоторную дисфункцию эндотелия МЦР, менее 1,4 усл.ед. достоверно ассоциирован с риском развития неблагоприятных событий, а именно высоким риском ВСС и синкопальными состояниями.
2. Компьютерная видеокапилляроскопия ногтевого ложа позволяет в режиме реального времени просто и высокоинформативно оценить степень рарификации и ремоделирования капилляров и артериол у пациентов с различными вариантами клинического течения ГКМП. Увеличение степени гипертрофии миокарда, предположительно приводит к усилению степени рарификации (снижается уровень ПКСво) и ремоделированию капилляров и артериол (снижается уровень ПКВ) у пациентов с ГКМП.
3. ММП-9 достоверно ассоциирована с параметрами жесткости, вазомоторной дисфункции эндотелия МЦР и ремоделированием капилляров и артериол, а также с ОЛП, что свидетельствует о значимом вкладе данного маркера в развитии периваскулярного фиброза и ремоделирования предсердий. Фактор Виллебранда достоверно ассоциирован с параметрами ремоделирования капилляров и артериол, а также ИОЛП, что подтверждает значимость эндотелиальной дисфункции в развитии неблагоприятного варианта течения ГКМП с ФП.
4. Определены предикторы вероятности развития неблагоприятных событий у пациентов с ГКМП: в 8-11,7 раз вероятность развития синкопальных состояний возрастает при Ю менее 1,4 усл.ед. и ГД ВТЛЖ более 53,2 мм.рт.ст.; в 5,4-8 раз увеличивается вероятность развития ФП у пациентов с ГКМП при ГД ВТЛЖ более 39 мм.рт.ст. и ИОЛП более 34,82 мл/м²; в 6,5-11 раз увеличивается вероятность развития ВСС при ТИМП-1 более 410 нг/мл и Ю менее 1,4 усл.ед.; в 6,5 -50 раз увеличивается вероятность развития ХСН с каждым годом, а также при ЭТ-1 более 0,2 фмоль/л, ОЛП более 74мл и ГД ВТЛЖ более 35,2 мм. рт.ст.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Богатырева Ф.М.**, Каплунова В.Ю., Кожевникова М.В., Шакарьянц Г.А., Яценко Д.А., Емельянов А.В., Лишута А.С., Хабарова Н.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Оценка маркеров эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.** -2021. -17(3). - С. 408-413.
2. **Богатырева Ф.М.**, Каплунова В.Ю., Кожевникова М.В., Шакарьянц Г.А., Хабарова Н.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Оценка структурного и функционального состояния сосудов у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. // **Кардиология.** -2021. -61(12). - С.16-21.
3. **Богатырева Ф.М.**, Каплунова В.Ю., Шакарьянц Г.А., Кожевникова М.В., Емельянов А.В., Северухин А.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Оценка структурного и функционального состояния сосудистого русла у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. //Тезисы «Национального Онлайн-Конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2020». Кардиология. – 2021. -61(2). – С. 140.
4. **Богатырева Ф.М.**, Каплунова В.Ю., Шакарьянц Г.А., Ибрагимова А.М., Кожевникова М.В., Яценко Д.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Ассоциация маркеров фиброобразования и ремоделирования миокарда у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и фибрилляцией предсердий. // Сборник тезисов VIII Международного образовательного форума «Российские дни сердца» 2021. – С.67.
5. **Богатырева Ф.М.**, Каплунова В.Ю., Кожевникова М.В., Шакарьянц Г.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Взаимосвязь маркеров фиброза и ремоделирования миокарда у пациентов с различными вариантами течения гипертрофической кардиомиопатии. // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2022. -21(3). - С.31-40.
6. **Богатырева Ф.М.**, Каплунова В.Ю., Шакарьянц Г.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Ассоциация маркеров фиброза с микроваскулярной дисфункцией у пациентов с обструктивной и необструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии. //Тезисы Национального конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2021». Кардиология. – 2022. -62(2). – С.52-108.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- Е/А – диастолическая функция
- Ю – индекс окклюзии по амплитуде
- SF – индекс окклюзии по фазовому сдвигу
- SI – индекс жесткости стенки крупных сосудов
- RI – индекс отражения
- АГ – артериальная гипертензия
- ВСС – внезапная сердечная смерть
- ГД ВТЛЖ – градиент давления в выходном тракте левого желудочка
- ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
- ДД – диастолическая дисфункция
- ЖЭС – желудочковая экстрасистола
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИОЛП – индекс объема левого предсердия
- КВК – компьютерная видеокапилляроскопия
- ЛЖ – левый желудочек
- ММП – матриксная металлопротеиназа
- ММП-9 - матриксная металлопротеиназа -9
- ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МЦР – микроциркуляторное русло
- НУЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия
- ОЛП – объем левого предсердия
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- Пальцевая ФПГ – пальцевая фотоплетизмография
- ПКВ – процент капиллярного восстановления
- ППК – процент перфузируемых капилляров
- ПКСво – плотность капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией
- ПКСП – плотность капиллярной сети в покое
- ПКСрг – плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией
- СД 2тип- сахарный диабет 2 тип
- ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1

ТМЖП – толщины межжелудочковой перегородки

ФК – функциональный класс

ФП -фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭТ-1 - эндотелин -1

ЭХО-КГ - эхокардиография