

На правах рукописи

Небиеридзе Натиа Нугзаровна

**Влияние трансформирующего фактора роста на жесткость сосудистой
стенки и состояние регионарного кровообращения у больных артериальной
гипертензией**

14.01.05 – Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Подзолков Валерий Иванович

Официальные оппоненты:

Кисляк Оксана Андреевна, 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 факультетской терапии лечебного факультета, заведующий кафедрой

Жернакова Юлия Валерьевна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ученый совет Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ученый секретарь

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

Защита состоится «09» ноября 2021 года в 12.00 ч на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.05 в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 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 бул., д.37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний в мире. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность АГ в Российской Федерации составляет 44%, принимают антигипертензивные препараты – 39,5% мужчин и 60,9% женщин, среди них только 31,5% женщин и 14% мужчин достигают целевых цифр артериального давления (АД) [Баланова Ю.А. и др., 2019]. Отсутствие лекарственной терапии коррелирует с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension]. Недостижение целевых значений АД ускоряет поражение органов-мишеней, увеличивает риски смертности от ССО [REGARDS study, 2005].

Ключевым органом-мишенью при повышении АД является сосудистое русло. Измерение сосудистой жесткости артерий мышечно-эластического типа рекомендуется в качестве одного из методов оценки субклинического поражения органов-мишеней и стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) [2013, 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension]. Наиболее перспективным с целью оценки жесткости сосудов является сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (англ. Cardio-ankle vascular index(CAVI)) [Васюк Ю.А. и др., 2016; Saiki A. et al.,2016,]. По мнению экспертов, повышение показателя жесткости артерий является не только предиктором ССО, но и ключевым показателем в определении «раннего сосудистого старения» [Nilsson P.M., 2008;]. Термин «сосудистый возраст» (СВ) был разработан для оценки морфологического состояния артерий и выражения ССР в годах с целью улучшения взаимопонимания между пациентом и врачом [Троицкая Е.А, 2017].

Изменения, происходящие в резистивных сосудах на уровне микроциркуляторного русла (МЦР) при длительном повышении АД, так же вызывают интерес исследователей. Ключевая особенность изменения МЦР обусловлена наличием эндотелиальных клеток, которые при определенных

условиях могут способствовать капиллярной вазоконстрикции за счет реорганизации микрофиламент, что вносит существенный вклад в развитие эндотелиальной дисфункции. Одним из маркеров эндотелиальной дисфункции служит эндотелин-1 (ЭТ-1) [Vanhoutte P.M. et al., 2019]. Сужение вплоть до облитерации мелких сосудов при увеличении стресса сдвига служит причиной потери терминальных артериол и капилляров у больных с АГ [Маколкин В.И., Подзолков В.И., 2004]. Считается, что уменьшение плотности микрососудов, то есть процесс рарефикации, является реакцией адаптации к длительному повышению АД, помогая регулировать кровоток без затрат энергии на вазоконстрикцию [Tsioufis C., 2015].

Повышение жесткости сосудов, рарефикация МЦР – являются основными проявлениями сосудистого ремоделирования, приводящими к недостаточной перфузии органов–мишеней и, как следствие, их фатальному поражению. В основе ремоделирования лежат процессы гипертрофии гладкомышечных клеток, накопления экстрацеллюлярного матрикса, деградации эластина, синтеза коллагена [Dumor K. et al., 2018]. По данным литературы трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF - $\beta 1$) оказывает стимулирующее действие на вышеуказанные процессы, лежащие в основе ремоделирования сосудов [Kevin K. Kim et al., 2018]. Однако данных непосредственно о взаимосвязи TGF- $\beta 1$, жесткости сосудистой стенки, СВ и изменений в МЦР весьма мало и эта тема изучена явно недостаточно.

Таким образом, вопросы патогенеза поражения сосудов у больных АГ, особенно при неконтролируемой АГ, развитие у них ускорения «старения сосудов», роль в этих процессах ряда биохимических маркеров остаются мало изученными и весьма актуальными для современной кардиологии.

Степень разработанности темы

В 2011 году на 21 914 исследуемых, проходящих диспансеризационное обследование, было установлено, что аномально высокие значения САVI (доверительный интервал: 7.32-9.56) наблюдались у пациентов с повышенным уровнем АД. Данное исследование подтверждает взаимосвязь повышения уровня АД и САVI, однако в нем не учитывается влияние приверженности лечению АГ и

степень контроля АД [Miyoshi T., 2011]. Сообщается, что TGF- β 1 способен усиливать пролиферацию гладкомышечных клеток что соответственно приводит к утолщению меди. Следствием данного изменения является увеличение спазма и периферического сосудистого сопротивления, а значит и более высокий риск развития АГ [Morikawa M.,2016]. Однако данных непосредственно о взаимосвязи жесткости сосудистой стенки и TGF- β 1 мало и эта тема недостаточно изучена. Одной из работ в данной сфере является исследование японских ученых, которые изучили плазменную концентрацию TGF- β 1 и САVI. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что повышенные уровни этих показателей могут быть использованы в качестве маркеров аортопатии у пациентов с хирургическим вмешательством по поводу тетрады Фалло, но не были изучены пациенты с АГ [Shiina, Y.,2016]. Было выявлено, что у пациентов с АГ отмечено достоверно более высокое значение TGF- β 1 и достоверно более высокая ригидность сосудистой стенки по данным каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны по сравнению со здоровыми исследуемыми. [Шишова А.С., 2010].

Цель исследования

Изучить влияние TGF- β 1 на жесткость сосудистой стенки и регионарное кровообращение у пациентов с неконтролируемым течением АГ.

Задачи исследования

1. Определить уровни TGF- β 1 и ЭТ-1 у пациентов с неконтролируемой АГ (НАГ), контролируемой АГ (КАГ) и у здоровых исследуемых, провести анализ межгрупповых различий.
2. Определить жесткость сосудистой стенки с помощью индекса САVI и сравнить полученные результаты у пациентов НАГ, КАГ и группы контроля.
3. Оценить сосудистый возраст (СВ) у пациентов группы КАГ, НАГ, группы контроля и выявить различия в СВ между исследуемыми группами.
4. Изучить особенности микроциркуляции (МКЦ) у пациентов группы КАГ, НАГ и группы контроля.

5. Выявить взаимосвязь TGF- β 1 и ЭТ-1 с жесткостью сосудистой стенки и параметрами МКЦ у пациентов группы КАГ, НАГ и группы контроля.

Научная новизна

1. Впервые проведено комплексное исследование состояния сосудов мышечно-эластического типа и МЦР в сочетании с определением уровня TGF- β 1.

2. Впервые выявлены достоверные различия в уровне TGF- β 1 у пациентов с неконтролируемым и контролируемым течением АГ.

3. Впервые установлена взаимосвязь между TGF- β 1 и жесткостью сосудистой стенки, оцениваемой по результатам объемной сфигмографии (ОС), а также связь TGF- β 1 и сердечными амплитудами колебаний МКЦ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Исследование плазменного уровня TGF- β 1 имеет большое практическое значение в оценке поражения органов- мишеней, опосредованных гипертензией (ПООГ) и увеличении СВ. Изучение жесткости сосудистой стенки при помощи САVI и показателей МКЦ имеет большое практическое значение в оценке риска развития ССО.

Результаты исследования используются в практической деятельности кардиологического отделения УКБ №4 клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России и в учебном процессе кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России.

Методология и методы исследования

Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное исследование. В ходе проведения работы использованы теоретический анализ, сравнение с последующей статистической обработкой материала.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявлено достоверное повышение уровня TGF- β 1 у пациентов в группе КАГ и НАГ по сравнению с группой контроля, при этом у пациентов группы НАГ отмечено максимальное значение TGF- β 1.

2. Уровень TGF- β 1 в крови у пациентов с АГ взаимосвязан с поражением органов-мишеней: толщиной комплекса интима-медиа (ТКИМ), функцией почек, размерами левого желудочка, нарушениями МЦР, жесткостью сосудистой стенки и СВ.

3. У пациентов с контролируемым течением АГ менее выражено ремоделирование крупных и мелких сосудов, а также отмечен меньший СВ.

Степень достоверности и апробация работы

Апробация работы состоялась 26 мая 2021 г. на заседании кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Материалы диссертации доложены на Европейском конгрессе по профилактической кардиологии (Португалия, Лиссабон, 2019; 2020 г.), Европейском конгрессе по артериальной гипертензии (Милан, 2019 г.; онлайн 2021 г.), Международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии» (Москва, 2019 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2020 г.), образовательном форуме Российские дни сердца (Санкт-Петербург, 2021).

Личный вклад автора в исследование

Автором был самостоятельно проведен поиск и анализ данных литературы по теме диссертационной работы, на основании чего была сформулирована цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования. Сбор анамнеза, объективный осмотр, создание компьютерной базы, статистическая обработка и обобщение результатов, подготовка публикаций по теме диссертации, а также ее написание выполнены автором лично.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.05 – Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 5, 12 и 13 паспорта кардиологии.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе: 3 работы в изданиях, рекомендованных экспертным советом ВАК и индексируемых в базах SCOPUS, 12 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 7 зарубежных конференций).

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 133 страницы машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы, посвященной результатам исследования и заключения, включающего обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации. Список цитируемой литературы содержит 214 источников, из которых 45 отечественных и 169 зарубежных. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 33 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 140 человек, в том числе, 80 пациентов с КАГ, 30 пациентов с НАГ. Группу контроля составили 30 здоровых лиц. Критериями включения в исследование были возраст пациентов от 40 до 70 лет, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, вторичная АГ, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации ($СКФ < 60$ мл/мин/1.73м²; по формуле СКД-EPI), стеноз брахиоцефальных артерий более 50 % по данным дуплексного сканирования, острые воспалительные заболевания и/или обострения хронических воспалительных заболеваний органов эндокринной, дыхательной, мочевыделительной, желудочно-кишечной систем, поражения кожи в области наложения манжет, патология венозного и артериального русла, заболевания центральной нервной системы, прием психотропных препаратов, острые

инфекционные заболевания, злокачественные новообразования. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека и было одобрено локальным этическим комитетом. В группу КАГ вошли пациенты с верифицированным диагнозом «эссенциальная артериальная гипертензия» и получающие постоянную антигипертензивную терапию с достижением целевых значений АД на протяжении не менее чем 1 года. Лекарственная терапия в группе КАГ представляла собой ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II (58,1%), селективные бета – адреноблокаторы (39 %), тиазидные/тиазидоподобные диуретики (31%), блокаторы кальциевых каналов (17%) и др. (0,8%). К группе НАГ относились пациенты так же с верифицированным диагнозом «эссенциальная артериальная гипертензия», но не достигающие целевых значений АД и не получающие антигипертензивную терапию, либо получающие короткодействующие препараты при повышении АД выше 140/90 мм рт ст. Пациенты в группах были сопоставимы по полу и возрасту, длительности АГ, распространенности курения и ряду биохимических показателей (таблица 1).

Таблица 1 - Клиническая характеристика больных

Показатель	Группа I (КАГ) n=80	Группа II (НАГ) n=30	Группа III контроля n=30	p
Возраст, лет	55[49;63]	58[56;65]	56,5[48;64]	p I ,II,III >0,05
Пол, муж/жен, %	35/65	33/67	32/68	p I ,II,III >0,05
ИМТ, кг/м ²	27[24;32]	30,4[27;32,5]	23,4[20,8;26,7]	p I ,II,III <0,05
Курение, да/нет (чел(%))	32(39%)/ 48 (61%)	9 (31%)/21(69%)	9 (30%)/21 (70%)	p I, II <0,05 p I, III <0,05 p II,III >0,05

Длительность АГ, лет	7 [4;11]	9[5;12]	-	p I,II>0,05
Степени АГ, 1 2 3, (чел (%))	- 49 (38%) 31(62%)	- 11 (36%) 19 (64%)	-	p I,II>0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	65[56;76]	66[59;73]	79,5[72;86]	p I, II>0,05 p II, III <0,05 p I, III <0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,2[4,6;6,1]	5,6[4,94 ;6,07]	5,1[4,5;5,6]	p I, II, <0,05 p I, III > 0,05 p II, III <0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,8[2,55;3,69]	3,6[2,95;3,74]	3,2[2,98;3,6]	p I, II, III <0,05
Триглицериды , ммоль/л	1,31[0,89;1,67]	1,25[1,02;1,5]	0,96[0,64;1,5]	p I, II > 0,05 p I, III <0,05 p II, III <0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,3[4,9;5,7]	5,3[4,9;5,5]	4,8[4,6;5,1]	p I, II > 0,05 p I, III <0,05 p II, III <0,05

Методы обследования пациентов

Всем участникам было проведено обследование согласно рекомендациям европейского сообщества кардиологов по лечению АГ (ESC 2018). Жесткость сосудистой стенки оценивалась при помощи метода ОС на аппарате VaSera VS - 1500N (Fukuda Denshi, Japan). Исследуемыми параметрами были САVI и автоматический расчетный СВ. Изучение показателей регионарного кровообращения осуществлялось с помощью аппарата «Лазма ПФ» (Россия) методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Исследуемыми параметрами при ЛДФ были: величина средней перфузии (М) за исследуемое время; сигма (σ)-среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови; коэффициент вариации (Кv) - это соотношение σ и М, $K_v = \sigma/M \cdot 100\%$, показывающий степень вовлеченности регуляторных систем МЦР. Всем

пациентам, включенным в исследование было также проведено измерение плазменных уровней TGF- β 1 и ЭТ-1 методом иммуноферментного анализа. Определение TGF- β 1 проводилось с использованием набора для количественного определения TGF- β 1 Platinum ELISA, Кат. № BMS249/4. Определение ЭТ-1 проводилось с использованием набора для количественного определения Endothelin -1 ELISA kit, Кат. № ADI-900-020A. Для анализа в обоих случаях была использована плазма крови. Приготовление и хранение образцов крови выполнялось согласно рекомендациям в инструкции к наборам. Для сбора плазмы был произведен забор венозной крови пациентов натощак. Гемолизированные и липемичные образцы не использовались. Обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Statistica v10.0). Вид распределения количественных признаков анализировался при помощи тестов Shapiro-Wilk's W и Kolmogorov-Smirnov. При описании количественных показателей с ненормальным распределением применялись медианы с интерквартильным размахом. Корреляции рассчитывались методом Спирмена. За уровень статистической значимости было принято значение $p < 0,05$. Для выявления различий между анализируемыми группами был применен метод попарного сравнения групп с использованием непараметрического критерия Mann-Whitney U-Test.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Жесткость сосудистой стенки и сосудистый возраст у пациентов с АГ

По результатам проведенной ОС было обнаружено, что максимальное значение САVI отмечено в группе НАГ. При этом в группе КАГ отмечалось его промежуточное значение, а в группе контроля – минимальное (Рисунок 1).

У пациентов с АГ была выявлена достоверная разница между сосудистым и паспортным возрастом (таблица 2). Полученный результат может свидетельствовать о более выраженном «сосудистом старении» у пациентов с АГ по сравнению с нормой.

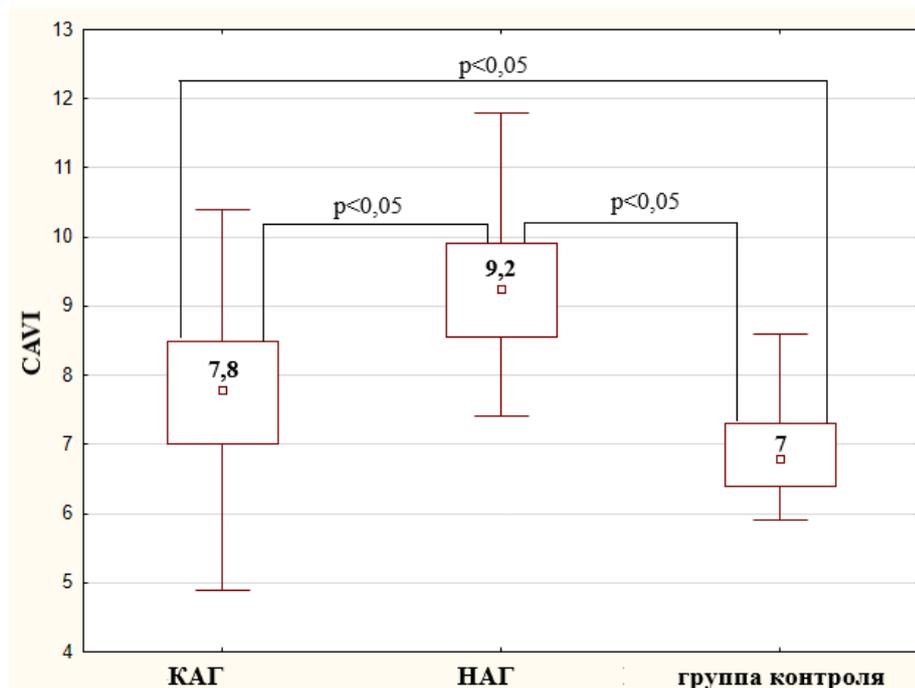


Рисунок 1 – Медиана значений САVI в группах КАГ, НАГ и в группе контроля

Таблица 2 – Сравнение паспортного и сосудистого возрастов

Группы.	Паспортный возраст, лет.	Сосудистый возраст, лет.	p
КАГ	55[49;63]	59[49;69]	0,030
НАГ	58[56;65]	71,5[64;74]	0,010
Группа контроля	56,5[48;64]	54[44;59]	0,246

При изучении взаимосвязи между паспортным возрастом, сосудистым возрастом и маркерами поражения органов-мишеней при АГ, согласно корреляционному анализу, удалось выявить более значимую взаимосвязь СВ с такими маркерами ПООГ, как толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), СКФ, конечный систолический объема ЛЖ (КСО ЛЖ) и САVI (таблица 3), что может дать основание возможного использования СВ в качестве индикатора ПООГ при АГ.

Таблица 3 – Коэффициенты корреляции паспортного и сосудистого возрастов с маркерами ПООГ. *p <0,05

Параметры	Паспортный возраст			Сосудистый возраст		
	Группа I (КАГ) n=80	Группа II (НАГ) n=30	Группа III контроля n=30	Группа I (КАГ) n=80	Группа II (НАГ) n=30	Группа III контроля n=30
СКФ, мл / мин / 1.73 м²	0,469*	-0,198	-0,566*	-0,859*	-0,859*	-0,577*
Толщина ЗСЛЖ, мм	0,084	0,307	0,121	0,276	0,911*	0,253
Толщина МЖП, мм	0,134	0,572*	0,234	0,411	0,388*	0,321
КСО, мл	0,095	0,250	0,123	0,236*	0,377*	0,223
ТКИМ, мм	0,339*	0,249	0,500	0,428*	0,317*	0,750*
САVI	0,527*	0,405*	0,695*	0,861*	0,847*	0,930*

Всем пациентам был произведён расчет рисков смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет по Фрамингемской шкале на основании паспортного и сосудистого возраста. В результате расчета было обнаружено, что при использовании СВ вместо паспортного, риск ССО был выше у 26 человек (32 %) в группе КАГ и 9 человек (30%) из группы НАГ. На рисунках 2 и 3 представлены графики, отображающие перераспределение по группам рисков на основании сосудистого и паспортного возрастов.

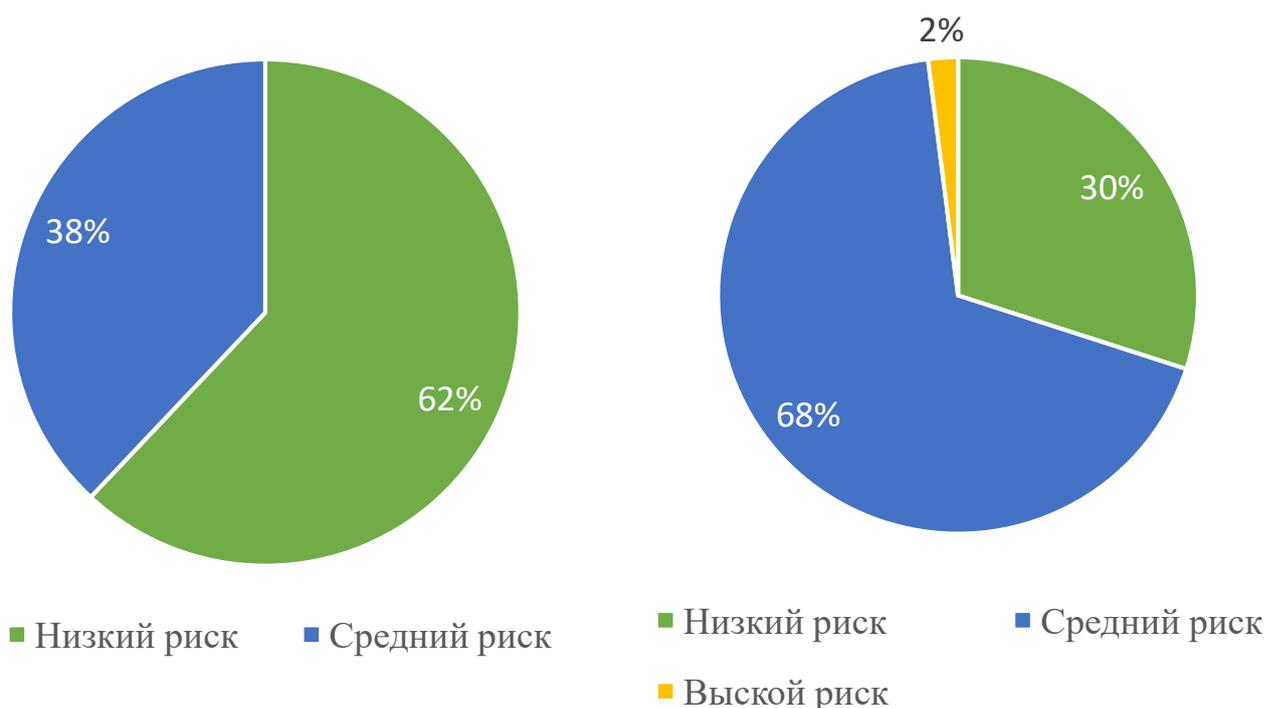


Рисунок 2 - Соотношение групп рисков по Фрамингемской шкале в соответствии с паспортным (слева) и сосудистым возрастами (справа) в группе КАГ

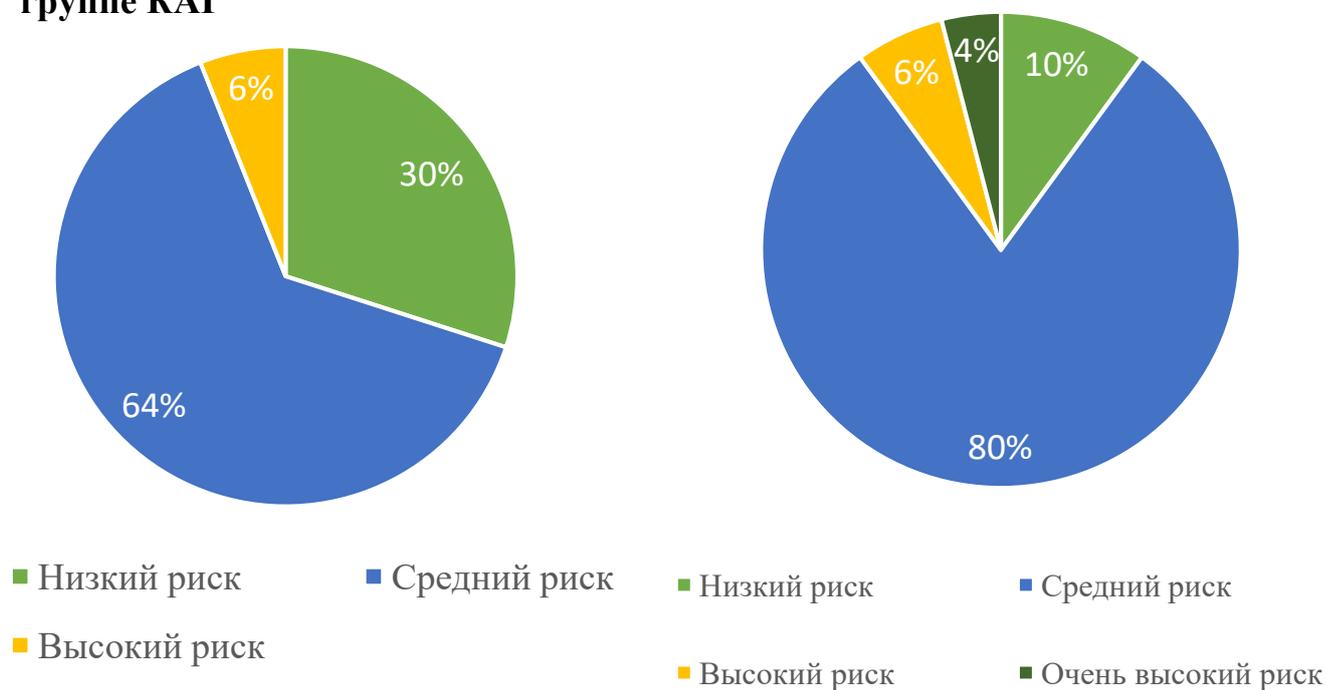


Рисунок 3 – Соотношение групп рисков по Фрамингемской шкале в соответствии с паспортным (слева) и сосудистым возрастами (справа) в группе НАГ.

Взаимосвязь TGF- β 1 с жесткостью сосудистой стенки, СВ и ПООГ

Максимальное значение TGF- β 1 было получено в группе НАГ (Рисунок 4).

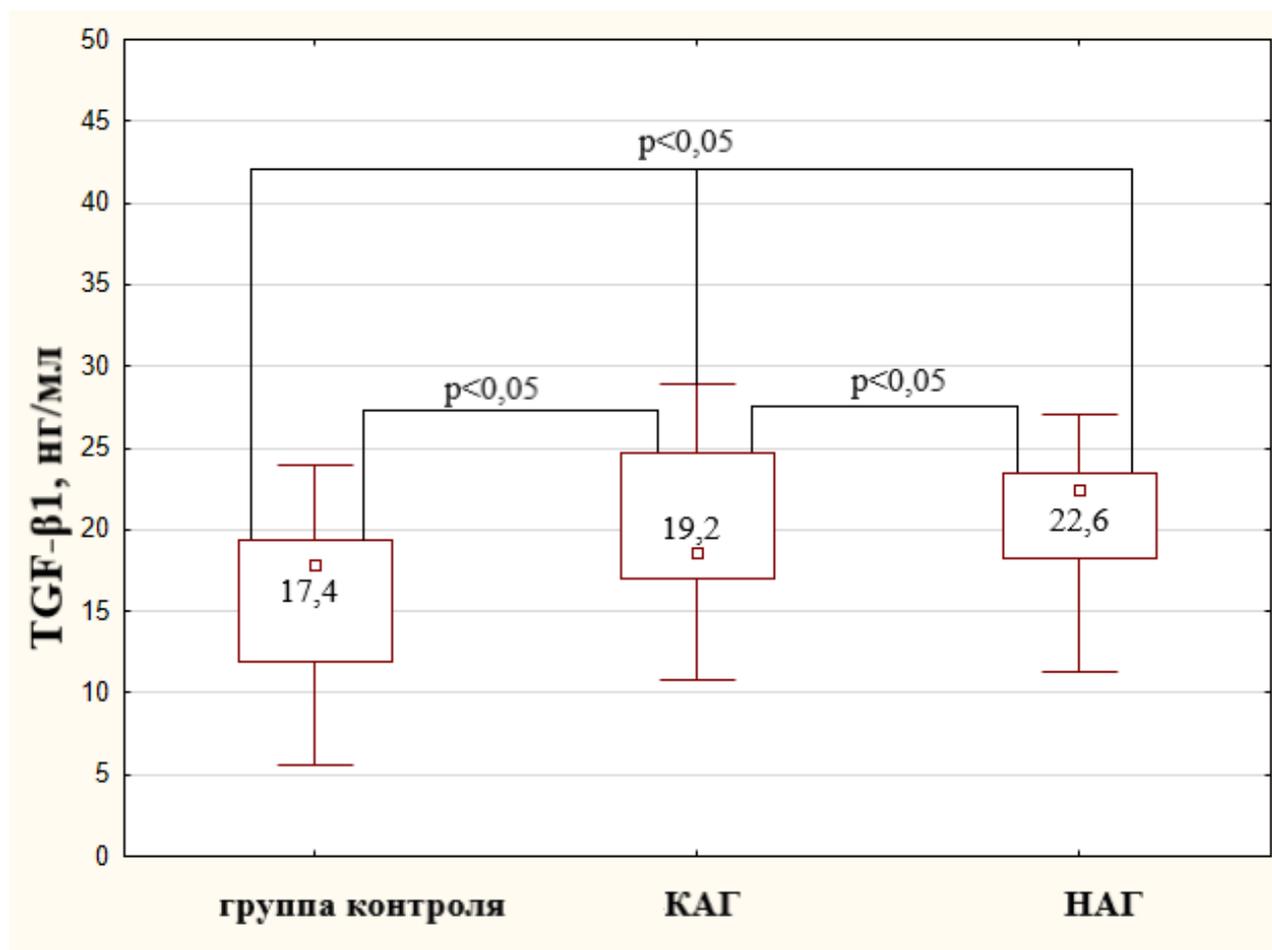


Рисунок 4 - Уровень TGF- β 1 в исследуемых группах

У пациентов в группах КАГ и НАГ выявлялась достоверная корреляционная связь TGF- β 1 с ТКИМ (КАГ $r=0,509$; НАГ $r=0,624$; $p < 0,05$).

При изучении взаимосвязи между TGF- β 1 и жесткостью сосудистой стенки выявлена достоверная корреляционная связь уровня TGF- β 1 с САVI для пациентов с АГ (КАГ $r=0,777$; НАГ $r=0,753$; $p < 0,05$) (Рисунок 5 и 6), что свидетельствует об участии TGF- β 1 в повышении жесткости сосудистой стенки. В группе контроля такой взаимосвязи получено не было.

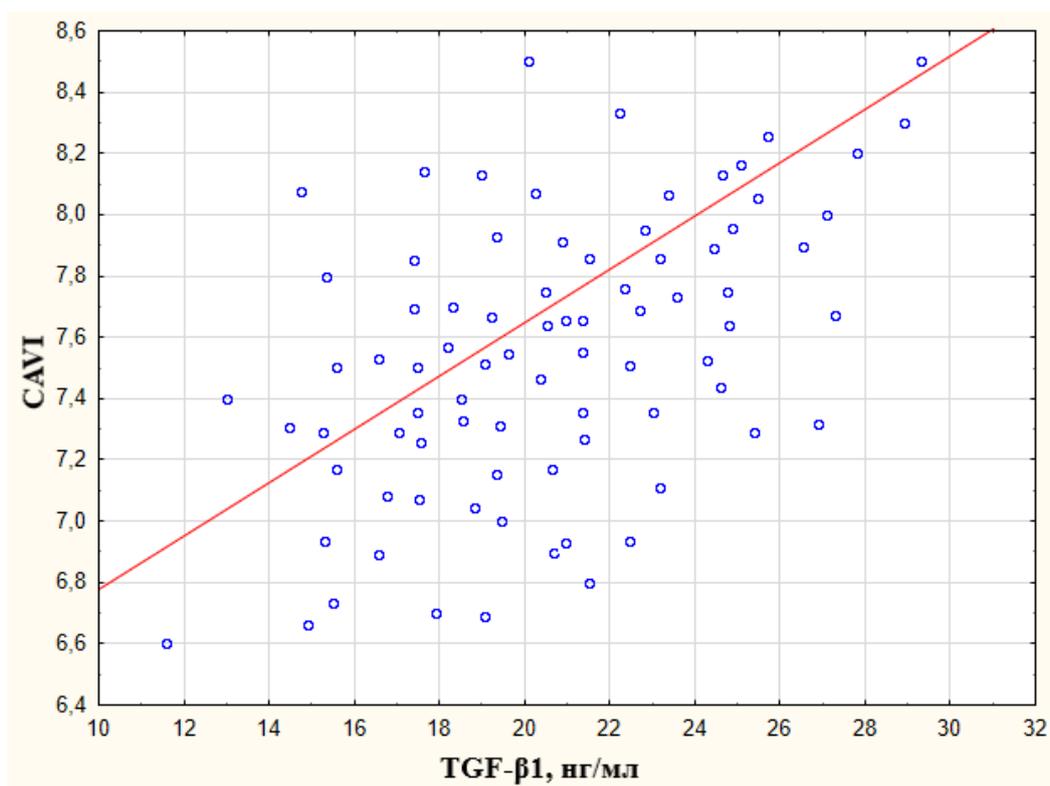


Рисунок 5 - Взаимосвязь CAVI и TGF-β1 в группе КАГ $r=0,777$; $p=0,044$

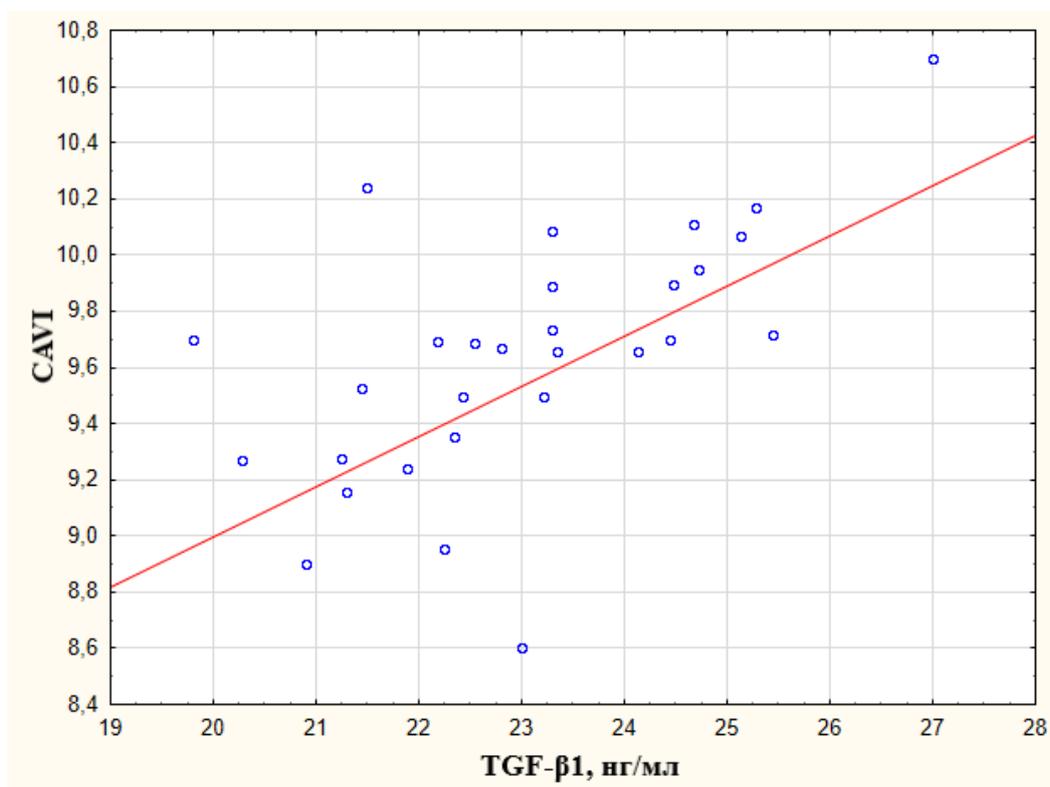


Рисунок 6 - Взаимосвязь CAVI и TGF-β1 в группе НАГ $r=0,753$; $p=0,045$

По результатам проведенного однофакторного регрессионного анализа было выявлено, что у больных АГ с величиной TGF- β 1 наиболее достоверно взаимосвязаны: индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), САVI и уровень креатинина ($p < 0,05$) (таблица 4).

Таблица 4 - Факторы, влияющие на уровень TGF- β 1 по данным регрессионного анализа

Показатель	Бета	Стандартная ошибка бета	В	Стандартная ошибка В	р
ИММЛЖ, г\м ²	0,53	0,21	0.10	0,03	0,02
САVI	0,70	0,23	6.8	1,62	0,009
Креатинин, мкмоль/л	0,35	0,14	0.23	0.137	0,02

Кроме того, обнаружена связь TGF- β 1 с СВ в группе КАГ ($r=0,649$; $p < 0,05$) и в группе НАГ ($r = 0,753$; $p < 0,05$). Анализируя полученные данные, мы разделили пациентов на подгруппы, в которых разница между паспортным и сосудистым возрастом составила от 1 до 5 лет, 5-10 лет и больше 10 лет. В группе КАГ пациентов с разницей сосудистого и паспортного возраста более 10 лет не было. При сравнении уровня TGF- β 1 между подгруппами была обнаружена достоверная разница у пациентов с КАГ и у пациентов с НАГ в зависимости от разницы между сосудистым и паспортным (Рисунок 7 и 8).

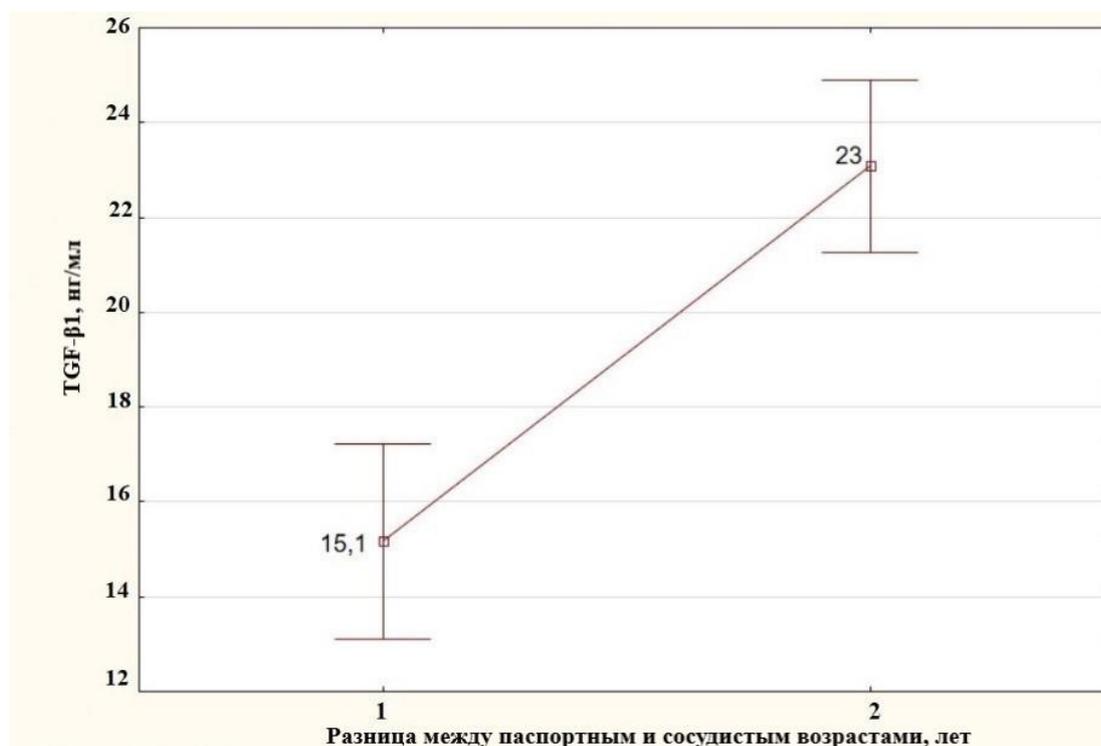


Рисунок 7 – Уровень TGF-β1 при КАГ ($p=0,0324$) в зависимости от разницы между сосудистым и паспортным возрастом в подгруппе 1 - от 1 до 5 лет, в подгруппе 2 - от 5 до 10 лет

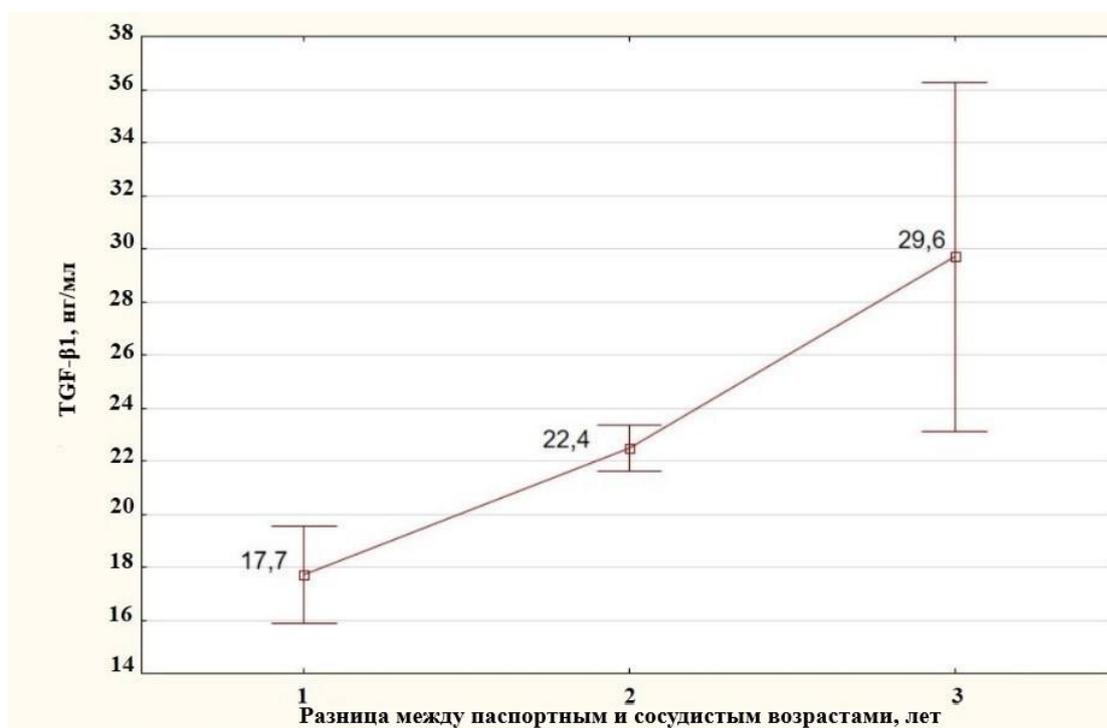


Рисунок 8 - Уровень TGF-β1 при НАГ ($p=0,0312$) в зависимости от разницы между сосудистым и паспортным возрастом в подгруппе 1- от 1 до 5 лет; 2 от 5 до 10 лет; 3> 10 лет

Особенности микроциркуляции у больных с АГ и взаимосвязь с TGF- β 1

При анализе данных, полученных при выполнении ЛДФ, максимальное значение средней перфузии, коэффициента вариации и сигма отмечались группе КАГ (таблица 5).

Таблица 5 - Базовые показатели микроциркуляции

Параметр	Группа I (КАГ) n=80	Группа II (НАГ) n=30	Группа III контроля n=30	p
Величина средней перфузии (M)	22,3[19,9;24,3]	18,5[17;18,6]	19,2[18,6;23]	p I, II, III < 0,05
Сигма (σ)	1,43[0,95;2,29]	0,95[0,90;1,40]	0,96[0,9;1,1]	p I, II < 0,05 p II, III > 0,05 p I, III < 0,05
Коэффициент вариации(Kv)	5,75[4,95;10,22]	4,67[4,09;7,04]	4,5[3,3;5,6]	p I, II, III < 0,05

M-показатель средней перфузии тканей был достоверно снижен в группе НАГ по сравнению со здоровыми исследуемыми и по сравнению с пациентами группы КАГ. Подобный результат может быть следствием вазоконстрикции артериол и уменьшения просвета сосудов, происходящих на уровне МКЦ при АГ. Показатели Kv и σ были достоверно повышены у пациентов в группе КАГ по сравнению с группой контроля, что свидетельствует об увеличении модуляции кровотока и усилении напряженности регуляторных систем с целью поддержания перфузии органов. Проанализированы результаты вейвлет-анализа ЛДФ, в ходе которого были оценены величины максимальных амплитуд (A) колебаний МКЦ в пределах конкретных частотных диапазонов. Максимальные амплитуды всех активных колебаний были достоверно снижены в группе НАГ, по сравнению с группой КАГ и группой контроля. Различий между максимальными значениями

пассивных амплитуд выявлено не было. Вторым расчетным показателем являлся вклад амплитуд в модуляцию тканевой перфузии, рассчитываемый по формуле $A_{\max}/3\sigma * 100\%$. При оценке данного вклада отмечено достоверное снижение вклада активных амплитуд в группах КАГ и НАГ по сравнению со здоровыми исследуемыми (Рисунок 9).

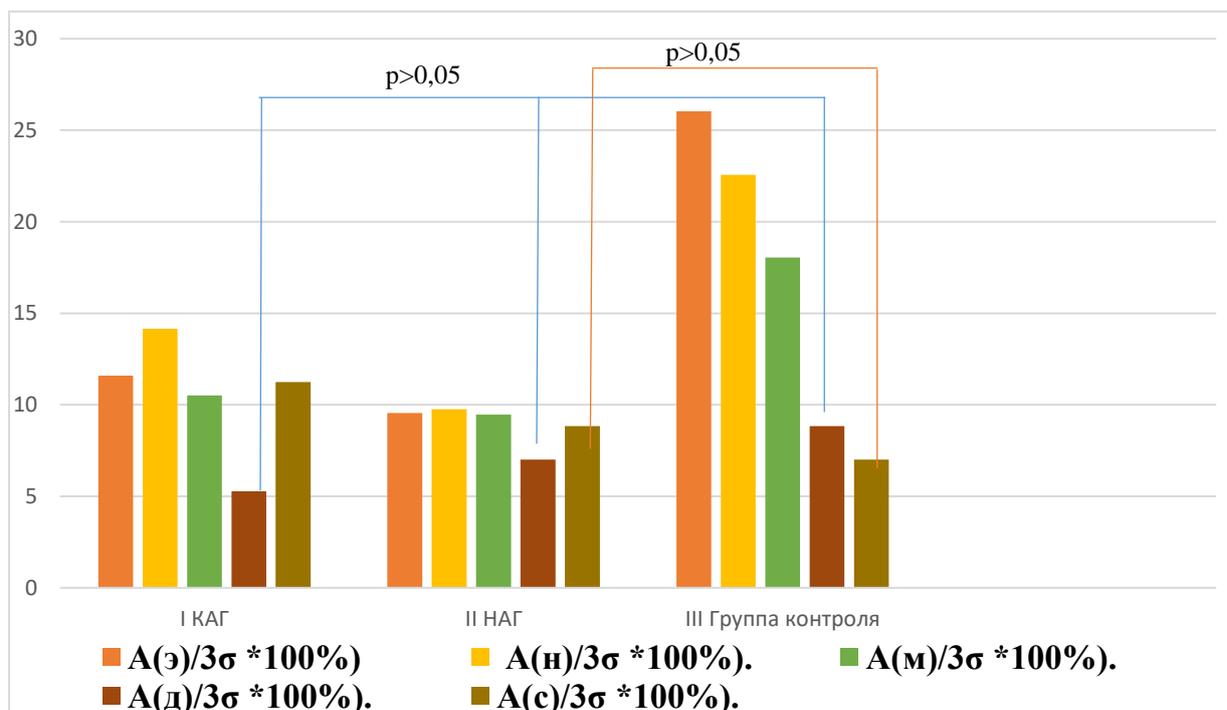


Рисунок 9 - Вклад амплитуд активных и пассивных факторов регуляции тканевой перфузии ($A_{\max}/3\sigma * 100\%$) ($p < 0,05$)

Таким образом, в группе КАГ регуляция тканевой перфузии осуществляется в основном за счет пассивных механизмов регуляции, о чем свидетельствует увеличением $A(с)$, и снижение вклада всех активных механизмов $A(э)$, $A(м)$, $A(н)$. В группе НАГ отмечено снижение как активных, так и пассивных факторов регуляции перфузии и снижение перфузии в целом. При анализе данных окклюзионной пробы значение резерва капиллярного кровотока (РКК) составило 114[112;116] для группы КАГ и не отличалось достоверно от группы НАГ 111[110;112]. Пациенты группы контроля имели достоверно более высокое значение РКК (130[111;125]) по сравнению с пациентами КАГ и НАГ ($p=0,03$) При проведении корреляционного анализа была обнаружена достоверная связь

амплитуды сердечных колебаний МКЦ ($A(c)$) с уровнями TGF- β 1 (КАГ $r = 0,410$; НАГ $r = 0,389$) и индексом САVI (КАГ $r = 0,451$; НАГ $r = 0,388$) в группах пациентов с АГ. В группе контроля связей найдено не было.

Эндотелин-1 и эндотелиальная дисфункция

Средняя концентрация ЭТ-1 в группе КАГ составила $5.21[4.78;5.4]$ пг/мл и была достоверно выше чем в группе контроля, где его концентрация составила $0,8[0.78;1,2]$. В группе НАГ значение ЭТ-1 было значимо выше, чем в группе КАГ или группе контроля и равнялось $6.07[4.57;7.78]$ пг/мл. Результаты ОС выявили достоверную взаимосвязь между уровнем ЭТ-1 и уровнем САVI в группе КАГ ($r=0.395$; $p=0,02$) и в группе НАГ ($r=0.340$; $p=0,03$). Результаты ЛДФ показали достоверную взаимосвязь амплитуд эндотелиальных колебаний ($A(\varepsilon)$) с уровнями ЭТ-1 в группе КАГ ($r= -0,437$; $p=0,03$) и в группе НАГ ($r=-0,537$; $p=0,02$). Данные результаты свидетельствуют о вовлечении эндотелиальной дисфункции как в процессы ремоделирования крупных сосудов, так и в процессы, регулирующие регионарный кровоток и состояние сосудов МЦР.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов неконтролируемой АГ отмечается повышение ($p < 0,05$) уровней TGF- β 1 и эндотелина – 1.
2. При оценке индекса САVI выявлено увеличение жесткости сосудистой стенки в группе неконтролируемой АГ как в сравнении с группой контролируемой АГ ($p < 0,05$), так и с группой контроля ($p < 0,05$).
3. У пациентов неконтролируемой АГ был выявлен максимальный сосудистый возраст. Показана связь сосудистого возраста с показателями, отражающими поражение органов-мишеней при АГ: ИММЛЖ, СКФ, ТКИМ и САVI. Использование сосудистого возраста вместо паспортного позволяет выявить до 30% пациентов с более высоким риском ССО.
4. Выявлено снижение показателя микроциркуляции и резерва капиллярного кровотока у пациентов неконтролируемой АГ по сравнению с пациентами, достигающими целевых значений АД и здоровыми исследуемыми. Обнаружена

взаимосвязь между TGF- β 1 и пассивными механизмами регуляции микроциркуляции в группе контролируемой АГ ($r=0,410$; $p=0,03$) и в группе неконтролируемой АГ ($r=0,389$; $p=0,03$), а также между уровнем эндотелина-1 и эндотелиальными флаксмоциями в группе контролируемой АГ ($r= -0,437$; $p=0,03$) и в группе неконтролируемой АГ ($r=-0,537$; $p=0,02$).

5. Выявлена взаимосвязь между жесткостью сосудистой стенки и TGF- β 1 в группе контролируемой АГ ($r=0,777$; $p=0,044$) и в группе неконтролируемой АГ ($r=0,753$; $p=0,045$), а также между жесткостью сосудистой стенки и уровнем эндотелина-1 в группе контролируемой АГ ($r=0,395$; $p=0,02$) и в группе неконтролируемой АГ ($r=0,340$; $p=0,03$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Индекс САVI может быть рекомендован с целью оценки жесткости сосудистой стенки и сосудистого возраста у пациентов с АГ.

2. Для более точной стратификации ССР у больных с АГ рекомендуется использовать сосудистый возраст вместо паспортного.

3. Для комплексной оценки состояния крупных артерий, нарушений микроциркуляции и предварительной оценки поражения органов-мишеней при АГ в качестве дополнительно параметра может быть использовано определение TGF- β 1.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Nebieridze N.**, Natkina D., Podzolkov., Safronova T. ADMA concentration in patients with controlled and uncontrolled course of hypertension. // *European Journal of Preventive Cardiology*. –2019. – №26 (1 supplement): S141-S174.- 11-13 апреля. - (Португалия, Лиссабон, 2019 г.). doi:10.1177/2047487319860061
2. Natkina D., Podzolkov V., Safronova. T., **Nebieridze N.** Subclinical lesion of target organs in patients with controlled and uncontrolled course of arterial hypertension. // *Journal of Hypertension*. -2019. - №37(e95–e96). 21-24 июня (Милан, Италия, 2019 г.). doi: 10.1097/01.hjh.0000571240.75016.2e

3. **Nebieridze N.**, Natkina D., Safronova T., Podzolkov V. Vascular endothelial growth factor A in patients with essential hypertension. // Journal of Hypertension. - 2019. - №37 (e211). 21-24 июня (Милан, Италия, 2019 г.). doi: 10.1097/01.hjh.0000572716.37152.29
4. Danilova A., Asatryan D., **Nebieridze N.**, Natkina D., Safronova T., Podzolkov V. Microcirculation disorders and blood flow shunting in patients with the uncontrolled course of essential hypertension. // Journal of Hypertension (Abstract book). - 2019 - №37 (e211). 21-24 июня (Милан, Италия 2019 г.). doi:10.1097/01.hjh.0000572720.44775.bb
5. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Наткина Д.У., **Небиеридзе Н.Н.** Состояние сосудистой стенки и параметры микроциркуляции при контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензии. // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** - 2019. - №15(4). - С. 495-501. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-495-501>. [Scopus].
6. Подзолков В.И., Сафронова Т.А., **Небиеридзе. Н.Н.** Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) у пациентов с артериальной гипертензией. // Международная конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2019» (тезисы). - С. 67. 16 -17 октября, (Москва, Россия, 2019 г.)
7. Podzolkov V., Safronova T., **Nebieridze N.**, Jafarova Z. Vascular age and cardio-ankle vascular index in patients with uncontrolled arterial hypertension. // **Georgian Medical News.** – 2020. -№301. - С. 86-92. PMID: 32535570. [Scopus].
8. Gataulin R. A., **Nebieridze N. N.**, Safronova T. A., Podzolkov V.I. TGF beta 1 concentration in patients with controlled and uncontrolled course of hypertension. // European Journal of Preventive Cardiology. –2020. -№ 27 (1 supplement): P712. 2-4 апреля (онлайн, 2020 г.) <https://doi.org/10.1177/2047487320935268>
9. **Небиеридзе Н.Н.**, Сафронова Т.А, Подзолков В.И. Жесткость сосудистой стенки и сосудистый возраст у пациентов с неконтролируемым течением артериальной гипертензии. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов 2020. - С. 202. 29 сентября – 1 октября (онлайн, 2020г.)

10. Podzolkov V., Safronova T., **Nebieridze N.**, Loriya I., Cherepanov A. Transforming growth factor and arterial stiffness in patients with uncontrolled arterial hypertension. // **Georgian Medical News**. – 2021. - №310. - С.77-83. PMID: 33658413. [Scopus].
11. Подзолков В.И., Сафронова Т.А., **Небиеридзе Н.Н.** Сосудистый возраст и омоложение сердечно-сосудистой системы. В помощь кардиологу – алгоритм и рекомендации для пациентов. // Практикующий кардиолог. -2021. - №3. - С.- 1-7.
12. **Небиеридзе Н.Н.**, Подзолков В.И., Сафронова Т.А., Мурватова К.К. Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) у пациентов с неконтролируемым течением артериальной гипертензии (АГ). // XVII Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2021: Новое в диагностике и лечении» (сборник тезисов). - С.50. 17-18 марта (онлайн, 2021).
13. Podshibiakina E.V., Safronova T.A., Podzolkov V.I., **Nebieridze N.N.** Correlation of NT-proBNP concentration with microcirculation in patients with controlled and uncontrolled arterial hypertension. // Journal of Hypertension. - 2021. -№ 39 (e108).11 апреля-14 апреля (онлайн, 2021г.). doi: 10.1097/01.hjh.0000745500.50617.fa
14. **Небиеридзе Н.Н.**, Сафронова Т.А., Подзолков В.И. Эндотелин-1 и индекс САVI у пациентов с неконтролируемым течением гипертонической болезни. // VIII Международный Образовательный форум «Российские дни сердца» 2021: сборник тезисов. - С. 452. 22-24 апреля (Россия, Санкт-Петербург, 2021 г.).
15. **Небиеридзе Н. Н.**, Подзолков В. И., Сафронова Т.А. Влияние трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) на структурно-функциональные особенности макро- и микроциркуляции (МКЦ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). // IX Евразийский конгресс кардиологов: сборник тезисов. - 2021. - С. 54. 24- 25 мая (онлайн, 2021 г.)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

САVI - сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

TGF - β 1- трансформирующий фактор роста β 1

АГ- артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

$A(d)_{\max}/3\sigma*100\%$ - вклад дыхательного фактора в модуляцию тканевой перфузии

$A(m)_{\max}/3\sigma*100\%$ - вклад миогенного фактора в модуляцию тканевой перфузии

$A(n)_{\max}/3\sigma*100\%$ - вклад нейрогенного фактора в модуляцию тканевой перфузии

$A(c)_{\max}/3\sigma*100\%$ - вклад сердечного фактора в модуляцию тканевой перфузии

$A(\varepsilon)_{\max}/3\sigma*100\%$ - вклад эндотелиального фактора в модуляцию тканевой перфузии

ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка

ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка

КАГ -контролируемая артериальная гипертензия

КСО ЛЖ - конечный систолический объем левого желудочка

ЛДФ - лазерная доплеровская флоуметрия

МЖП - межжелудочковая перегородка

МКЦ- микроциркуляция

МЦР – микроциркуляторное русло

НАГ- неконтролируемая артериальная гипертензия

ОС - объемная сфигмография

ПООГ- поражение органов-мишеней, опосредованных гипертензией

РКК - резерв капиллярного кровотока

СВ - сосудистый возраст

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

ССО - сердечно-сосудистые осложнения

ССР - сердечно-сосудистый риск

ТКИМ- толщина комплекса интима-медиа

ЭТ-1 –эндотелин-1