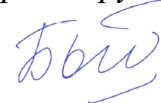


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М.
СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Привалова Елена Витальевна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Гипертрофическая кардиомиопатия – современное представление о проблеме....	16
1.2. Эндотелиальная дисфункция: роль в патогенезе ГКМП и поиск специфических лабораторных маркеров.....	22
1.3. Миокардиальный фиброз при ГКМП.....	29
1.4. Коронарная и периферическая микроваскулярная дисфункция при ГКМП	34
1.5. Сосудистое ремоделирование при ГКМП: методы неинвазивной оценки	37
1.6. Заключение	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. Дизайн исследования, критерии включения, невключения и исключения.....	42
2.2. Протокол исследования	44
2.3. Клиническая характеристика участников исследования	45
2.4. Методы исследования.....	56
2.4.1. Общеклиническое обследование	56
2.4.2. Получение материала для специального исследования у пациентов с ГКМП ...	60
2.4.3. Методы исследования маркеров эндотелиальной дисфункции и маркеров фиброза в сыворотке крови	60
2.4.4. Протокол исследования структурно-функциональных параметров сосудистой стенки с применением пальцевой фотоплетизмографии	62
2.4.5. Протокол исследования структурно-функциональных параметров микроциркуляторного русла с применением компьютерной видеокапилляроскопии.	64
2.5. Статистическая обработка данных.....	66
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	68

3.1. Межгрупповая оценка структурно-функциональных изменений крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с различными вариантами клинического течения ГКМП и пациентов без ССЗ с применением пальцевой фотоплетизмографии	68
3.2. Межгрупповая оценка структурно-функциональных изменений микроциркуляторного русла у пациентов с различными вариантами клинического течения ГКМП и пациентов без ССЗ с применением компьютерной видеокапилляроскопии	69
3.3. Анализ маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброобразования у пациентов с различными вариантами течения ГКМП	71
3.4. Взаимосвязь структурно-функциональных ФПГ-параметров сосудистой стенки на разном сосудистом уровне и морфофункциональных параметров ЭХО-КГ, маркеров ЭД и фиброобразования у пациентов с ГКМП	72
3.4.1. Корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи диастолической дисфункции (E/A) и индекса отражения (RI, %)	72
3.4.2. Корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи индекса отражения (RI, %) и матриксной металлопротеиназы -9 (ММП-9, нг/мл)	73
3.4.3. Корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи индекса окклюзии по амплитуде (Ю, усл.ед.) и матриксной металлопротеиназы -9 (ММП-9, нг/мл)	75
3.5. Взаимосвязь структурно-функциональных КВК-параметров сосудистой стенки на разном сосудистом уровне и морфофункциональных параметров ЭХО-КГ, маркеров дисфункции эндотелия и фиброобразования у пациентов с ГКМП	76
3.5.1. Корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, см) и плотности капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией (ПКСво, кап/мм ²)	77
3.5.2. Корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи индекса относительной толщины миокарда (ИОТ, усл.ед.) и процента капиллярного восстановления (ПКВ, %)	78

3.5.3. Корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи плотности капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг, кап/мм ²) и уровня матриксной металлопротеиназы -9 (ММП-9, нг/мл)	79
3.5.4. Корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи процента капиллярного восстановления (ПКВ, %) и уровня фактора Виллебранда, МЕ/мл	80
3.6. Взаимосвязь маркеров дисфункции эндотелия (Эндотелин-1, фактора Виллебранда, Е-селектин), фиброобразования (ММП-9, ТИМП-1) и морфофункциональных параметров ЭХО-КГ у пациентов с ГКМП	81
3.6.1. Корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи объема левого предсердия (ОЛП, мл) и уровня матриксной металлопротеиназы-9(ММП-9, нг/мл)..	82
3.6.2. Корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи индекса объема левого предсердия (ИОЛП, мл/м ²) и уровня фактора Виллебранда, МЕ/мл.	83
3.7. Корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи возраста и уровня матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9, нг/мл) у пациентов с ГКМП.....	84
3.8. Предикторы риска развития ФП у пациентов с ГКМП.....	85
3.9. Предикторы риска развития синкопе у пациентов с ГКМП	89
3.10. Предикторы риска развития ВСС у пациентов с ГКМП.....	93
3.11. Предикторы риска развития ХСН у пациентов с ГКМП	96
3.12. Клинический пример.....	100
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	116
ВЫВОДЫ... ..	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Генетически детерминированные кардиомиопатии составляют значимый процент среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); одной из самых часто встречающихся среди них является гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) [236, 45]. За последние 20 лет большинство исследований демонстрируют, что распространенность ГКМП составляет в среднем 1:500 в общей популяции и может варьировать в разных возрастных когортах от 1:500 до 1:200, причем нет четкой этнической, географической и половой принадлежности [191, 9]. В России отсутствуют статистические данные по заболеваемости и смертности при ГКМП, но условно экстраполируя мировые данные на отечественную популяцию можно предположить, что около 285000 граждан страдают ГКМП [44].

В настоящее время наблюдается повсеместный рост числа зарегистрированных случаев данной патологии, как за счет внедрения в практику современных методов диагностики, так и, вероятно, в связи с истинным увеличением числа больных ГКМП [214]. Актуальность изучения проблемы ГКМП в современной кардиологии определяется многообразием и неспецифичностью клинических проявлений, варьирующих от бессимптомного благоприятного течения до тяжелого рефрактерного к лечению прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), развития внезапной сердечной смерти (ВСС) в молодом возрасте, фибрилляции предсердий (ФП), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и жизнеугрожающих нарушений ритма.

Известно, что 60% пациентов с ГКМП являются носителями мутаций, кодирующих саркомерные белки [102, 146, 177, 209]. В остальных 40% случаев подобных мутаций не выявляют, и они остаются недоизученными, так как на сегодняшний день известны далеко не все гены, кодирующие белки саркомера и

локусы, этиологически связанные с развитием заболевания и прогрессированием ГКМП. Несмотря на открытие многочисленных генных мутаций, достоверно не установлена их связь с фенотипическими проявлениями заболевания, а также выделена новая категория пациентов: «генотип-позитивный и фенотип-негативный», у которых не установлена роль влияния генетических мутаций на фенотипическое проявление ГКМП, несмотря на прямое родство с пациентами, страдающими ГКМП [117, 125]. Таким образом, гипотеза о сугубо генетическом влиянии на развитие ГКМП не может в полной мере объяснить фенотипические проявления и патофизиологические механизмы при ГКМП. Кроме того, остается неясным вопрос времени и факторов, способствующих клиническому проявлению заболевания.

Показатели смертности при ГКМП за последнее время были пересмотрены. На сегодняшний день проведенные крупные рандомизированные исследования с длительным наблюдением (средний срок составил 5,6 лет) показали, что ежегодная смертность составляет 0,9-1,5%, а после разработки и внедрения, таких методов терапии как имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) и трансплантация сердца стала снижаться на 0,5% в год [125]. В популяционном исследовании Weissler-Snir A. et al. продемонстрированы ограничения текущей модели стратификации риска ВСС и необходимость включения дополнительных предикторов. Данный вывод был сформулирован при изучении посмертных заключений пациентов в возрасте от 10 до 45 лет, с ранее установленным диагнозом ГКМП и отсутствием ИКД, впоследствии скончавшихся от ВСС [246]. Таким образом, актуальной задачей современной кардиологии является поиск ключевых механизмов, способных модифицировать подходы к стратификации неблагоприятных исходов.

Известно, что у пациентов с ГКМП аномальное строение коронарной сосудистой системы, приводящее к снижению резерва коронарного кровотока, ишемии, фиброзу, диастолической дисфункции, ремоделированию ЛЖ и, в конечном счете, смерти. На данный момент оценка резерва коронарного кровотока при ГКМП не включена в современные клинические рекомендации, а

также не учитывается при стратификации риска ВСС. Несмотря на то, что степень микроваскулярной дисфункции (МВД) является значимым и независимым предиктором клинического ухудшения и смерти, а также развития ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) с нарушением систолической функции, даже у бессимптомных пациентов и сохранной фракцией выброса ЛЖ [74, 190, 188, 189, 240]. Периферическая МВД достоверно коррелирует с нарушениями коронарной МВД, что было продемонстрировано у пациентов со стабильной ИБС [169]. Согласно ранее проведенным зарубежным исследованиям, у пациентов с ГКМП наблюдается периферическая МВД и повышение жесткости артерий на разном уровне сосудистого русла, что обусловлено высокой фибротической активностью [59, 115]. Таким образом, активное изучение раннего ремоделирования сосудистого русла на разных уровнях является одним из ключевых подходов к разработке эффективных методов лечения и критериев прогноза. Отсутствие информации о состоянии структурно-функциональных параметров сосудистой стенки на разном сосудистом уровне в российской популяции пациентов с ГКМП определяет необходимость изучения данной проблемы.

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 [77, 217, 220, 238, 239, 241]. Визуализация степени выраженности очагового фиброза, посредством проведения МРТ с гадолинием, включена в современные клинические рекомендации по ГКМП [191, 9]. Тем не менее, данный метод не позволяет достоверно оценить степень выраженности интерстициального фиброза. На сегодняшний день ведутся исследования о возможном применении режима T-1 картирования МРТ [145, 195, 248, 249]. Другим способом оценки степени выраженности фиброобразования является определение циркулирующих в сыворотке крови биомаркеров, в частности представителей системы матриксных металлопротеиназ (ММП). Анализируя ранее проведенные

исследования, получены неоднозначные данные о роли ММП в качестве биомаркеров фиброза у пациентов с ГКМП, тем самым делая необходимым проведение дальнейших исследований [66, 98, 100, 149, 181, 203, 219, 250, 7].

Таким образом, для исследователей остаются вопросы поиска дополнительных клинических, инструментальных и биохимических маркеров, обладающих достоверной ассоциативной связью с формированием клинического варианта течения ГКМП. Разработка программ скрининга, направленных на выявление ГКМП среди групп риска, определение прогноза и варианта течения заболевания является в настоящее время крайне актуальной задачей.

Степень ее разработанности

Известно, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) является типовым патологическим процессом, характерным для ряда ССЗ, в том числе ГКМП. В настоящее время отмечен растущий интерес к методам неинвазивной оценки ЭД с последующим установлением их клинической значимости для пациентов с различными вариантами течения ГКМП. Тем не менее, немногочисленные зарубежные работы с противоречивыми результатами, а также отсутствие исследований в данной области на отечественной популяции пациентов, страдающих ГКМП послужило поводом для данного исследования [59, 116, 115]. Кроме того, особый интерес представляет комплексная оценка биомаркеров ЭД (в частности, Эндотелина-1 (ЭТ-1), Е-селектина, фактора Виллебранда) в сочетании с результатами оценок вазомоторной функции эндотелия с применением пальцевой фотоплетизмографии (ФПГ) и компьютерной видеокапилляроскопии (КВК).

В ряде зарубежных работ, продемонстрирован высокий уровень циркулирующего ЭТ-1 в крови, а также определена его предикторная роль в развитии неблагоприятных событий (прогрессирования ХСН, ФП) у пациентов с ГКМП [147, 224, 232, 243]. В работе Cambroneo F. и соавт. отмечены высокие

уровни фактора Виллебранда у пациентов с ГКМП, их прямая достоверная взаимосвязь с градиентом давления в выходном тракте ЛЖ (ГД ВТЛЖ) и влияние на риск развития ФП и пробежек неустойчивой желудочковой тахикардии (НУЖТ) [76]. Масштабное изучение ЭТ-1 и фактора Виллебранда в 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 [75, 93, 183, 196, 15].

Несмотря на «золотые» методы определения фиброза миокарда у пациентов с ГКМП, продолжается поиск биомаркеров, циркулирующих в крови. Огромное количество исследований, как зарубежных, так и отечественных посвящены изучению ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов с ГКМП [66, 98, 100, 149, 181, 203, 250]. 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.

В ранее проведенных гистопатологических исследованиях у пациентов с ГКМП обнаружены структурные изменения сосудистой стенки коронарных сосудов и снижение плотности капиллярной сети (ПКС) [126, 135]. Bonetti PO было доказано, что периферическая МВД ассоциирована с коронарной МВД [70]. Таким образом, оценка структурных и функциональных параметров сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла возможно позволит косвенно судить о коронарной МВД, а также о роли изучаемых параметров в формировании неблагоприятных вариантов течения ГКМП.

Цель исследования

Изучение роли систем эндотелина и фиброобразования в формировании структурно-функциональных изменений сосудов у пациентов с различными вариантами клинического течения ГКМП.

Задачи исследования

- 1) Оценить и сравнить морфофункциональные параметры сердца, структурное и функциональное состояние сосудистого русла с использованием методов пальцевой ФПГ и КВК у больных с различными вариантами течения ГКМП и у пациентов контрольной группы.
- 2) Определить и сравнить уровень маркеров системы эндотелина (ЭТ-1, Е-селектин), системы фиброобразования (матриксная металлопротеиназа - 9 (ММП-9), тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ -1 (ТИМП-1) и дисфункции эндотелия (фактор фон Виллебранда- фВ) в сыворотке крови у пациентов с различными вариантами течения ГКМП.
- 3) Изучить корреляции между биомаркерами системы эндотелина и фиброобразования, ЭД и особенностями ремоделирования сердца и сосудистого русла (на основании данных эхокардиографического исследования (ЭХО-КГ), пальцевой 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 пальцевой ФПГ и КВК в развитии неблагоприятных исходов ГКМП (ФП, синкопе, ВСС, прогрессирования ХСН).

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 фиброзобразования 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 риска развития ВСС, прогрессирования ХСН, риска развития синкопальных состояний и ФП.

Теоретическая и практическая значимость

Проведенная комплексная оценка дисфункции эндотелия и фиброобразования с применением неинвазивных методик (КВК и пальцевой ФПГ) в сочетании с уровнями циркулирующих биомаркеров позволяет идентифицировать неблагоприятные варианты течения ГКМП. В ходе проведенного исследования выявлены достоверные биомаркеры ЭД и фиброобразования, а также параметры пальцевой ФПГ и ЭХО-КГ с установленной независимой предикторной ролью в риске развития неблагоприятных событий (Синкопе, ФП, ВСС и ХСН) у пациентов с ГКМП.

Основные научные положения, выводы и рекомендации внедрены в лечебный процесс отделения кардиологии №1 Университетской клинической

больницы №1 и в учебный процесс кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского при изучении дисциплины госпитальная терапия.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в рамках проспективного контролируемого сравнительного нерандомизированного поперечного исследования. До начала исследования у всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. В соответствии с критериями включения и невключения в научно-исследовательскую работу были отобраны 49 пациентов с ГКМП (основная группа) и 33 здоровых добровольца (контроль). Согласно дизайну исследования, всем участникам исследования проводилось стандартное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование в условиях кардиологического стационара; пациентам с ГКМП определялись уровни маркеров фиброза (ММП-9, ТИМП-1) и маркеров ЭД (ЭТ-1, Е-селектин, Фактор Виллебранда); всем участникам исследования проводилась неинвазивная оценка морфофункционального состояния сосудистой стенки крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла с применением пальцевой ФПГ и КВК в области околоногтевого ложа. Затем проводилась оценка клиничко-диагностического и предикторного влияния уровней биомаркеров при различных вариантах течения ГКМП. Методы статистической обработки данных соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

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 риском развития 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 усиливает фиброз миокарда предсердий. Фактор Виллебранда достоверно ассоциирован с ремоделированием капилляров и артериол, а также способствует ремоделированию предсердий, особенно у пациентов с вариантом течения ГКМП с ФП. Высокий уровень ЭТ-1 является достоверным предиктором риска развития ХСН у пациентов с ГКМП. Высокий уровень ТИМП-1 достоверно ассоциирован с риском развития ВСС у пациентов с ГКМП.

3) Риск развития ФП у пациентов с ГКМП повышается в 8 раз при ИОЛП более 34,82мл/м², а также увеличивается в 5,4 раз при ГД ВТЛЖ более 39 мм.рт.ст. Риск синкопальных состояний у пациентов с ГКМП возрастает в 8 раз при снижении Ю менее 1,4 усл.ед., а также увеличивается в 11,7 раз при ГД ВТЛЖ более 53,2 мм.рт.ст. Риск ВСС повышается в 11 раз при снижении Ю менее 1,4 усл.ед. и увеличивается в 6,5 раз при уровне ТИМП-1 более 410 нг/мл. Риск развития ХСН увеличивается в 6,5 раз при увеличении ОЛП более 74мл, увеличивается в 50 раз при ГД ВТЛЖ более 35,2 мм.рт.ст., повышается в 8,6 раз при Эндотелине-1 более 0,2 фмоль/л, а с каждым дополнительным годом риск развития ХСН возрастает в 6,6 раз.

Соответствие диссертации паспорту специальности

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

Степень достоверности и апробация работы

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).

Публикации по теме диссертации

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 РФ; 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Гипертрофическая кардиомиопатия – современное представление о проблеме

По данным Минздрава Российской Федерации от 2018 года генетические кардиомиопатии составляют 1% среди ССЗ [45]. Одной из самых часто встречающихся среди них является ГКМП [236].

ГКМП представляет собой генетически обусловленное некоронарогенное заболевание миокарда, характеризующееся гипертрофией миокарда ЛЖ (>1,5 см) и/или ПЖ, чаще асимметрического характера за счет утолщения МЖП, при отсутствии других сердечно-сосудистых и системных заболеваний [191, 9]. В эпидемиологическом кросс-секционном исследовании CARDIA, в ходе которого проводилось ЭХО-КГ выборке из 4111 субъектов в возрасте от 23 до 35 лет (население 4 крупных городов США), была продемонстрирована распространенность ГКМП, которая составила 2:1000 (два случая ГКМП на 1 тыс. населения) [154]. Аналогичные результаты продемонстрированы в ряде популяционных исследований [86, 87, 21, 113, 152, 155, 158, 176, 185, 186, 256]. ГКМП была обнаружена в 122 странах, что составляет примерно 90% населения мира, тем не менее, не было обнаружено существенных различий по этническому, расовому, половому и генетическому субстрату заболевания [165]. Распространенность гипертрофии ЛЖ неясного генеза оценивается в 0,2% и может достигать 1,4% в общей популяции, среди которой около 20-30%, вероятнее всего, имеют мутацию генов саркомера и клинически выраженную ГКМП [68, 171]. Тем не менее, среди генетически позитивных пациентов с ГКМП существует категория фенотипически негативных больных, вследствие неполной пенетрантности генов, даже среди членов одной семьи [68].

ГКМП - генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, наличием мутаций в генах, кодирующих белковые компоненты

миофибрильного аппарата кардиомиоцитов. В настоящее время благодаря усовершенствованию генетического секвенирования обнаружено минимум 13 генов с более чем 1500 мутациями, экспрессированными преимущественно или исключительно в тканях сердца [9]. Следовательно, генетической особенностью ГКМП является мультиаллельность и полигенность [41].

В рамках обсервационного исследования, проведенного американским регистром саркомерных кардиомиопатий (SHaRE), со средним сроком наблюдения $5,4 \pm 6,9$ лет за 4591 пациентом с ГКМП (среди них 2763 пациента с ГКМП-ассоциированными мутациями) были проанализированы результаты следующих конечных точек: остановки сердца, трансплантации сердца, установки ИКД, ФП, Инсульт, ХСН III-IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ менее 35%, общей смертности. Согласно полученным результатам, было установлено, что среди молодых пациентов с ГКМП в возрасте 20-29 лет отмечен в 4 раза более высокий риск смертности при сравнении с таковыми в общей популяции США. Важно отметить, что средний возраст на момент постановки диагноза ГКМП составлял 45,8 лет. Кроме того, было установлено, что неблагоприятные события у носителей мутаций в генах, кодирующих сократительные белки кардиомиоцитов, а также у носителей, вероятно, возможных патогенных мутаций отмечены в 2 раза чаще по сравнению с таковыми без данных мутаций. Таким образом, ранний возраст постановки диагноза и наличие саркомерных мутаций являлись мощными предикторами неблагоприятных исходов. ФП и ХСН у пациентов с ГКМП составляли значительную часть неблагоприятного исхода (20 и 22%, соответственно), вне зависимости от начала проявлений заболевания спустя годы или десятилетия с момента установления диагноза. Желудочковая тахикардия (ЖТ) была зарегистрирована у 32% пациентов с ГКМП в возрасте менее 40 лет, но редко встречалась (1%) у лиц старшего возраста (более 60 лет) [119]. Также было продемонстрировано, что при дебюте заболевания до 40 лет увеличивается риск развития неблагоприятных событий (ЖТ, ХСН, ФП, инсульт, смерть) по сравнению с манифестацией заболевания у лиц более зрелого возраста [119, 226].

Однако, до сих пор до конца не ясно, почему у некоторых пациентов с ГКМП при наличии генетических дефектов не происходит клинического развития болезни. Так, по мнению Maron В. и соавт. более 70% пациентов с ГКМП не имеют мутаций в генах, кодирующих белки саркомера, но при этом носители патогенных мутаций доживают до преклонного возраста без клинического развития ГКМП [164]. Более того, некоторые морфологические особенности миокарда при ГКМП (очаговая гипертрофия ЛЖ, миокардиальный фиброз, структурные аномалии створок митрального клапана, а также ремоделирование интрамуральных артериол) не могут быть объяснены мутациями в генах, кодирующих белки саркомера, ввиду дисфункции различных типов тканей, на которые данные мутации влияния не оказывают [164]. Поэтому существует вероятность других механизмов, вносящих дополнительный вклад в развитие ГКМП.

ГКМП характеризуется особым гистопатологическим строением: гипертрофия кардиомиоцитов, их беспорядочное расположение (феномен «disarray») с наличием аномальных интрамуральных артериол, интерстициального фиброза [61, 153, 211, 222]. Все эти патоморфологические находки рассматриваются в качестве первичных субстратов для возникновения последующих патофизиологических и клинических синдромов, характерных для ГКМП.

ВСС является одним из клинических вариантов течения ГКМП. Ранее ежегодная смертность от ВСС больных, страдающих ГКМП у взрослых составляла 2-4%, а у детей и подростков достигала 3-6%, но с внедрением ИКД снизилась на 0,5% в год [226]. Однако, недавно проведенное крупное ретроспективное исследование в США (штат Онтарио с общей популяцией 13,6 миллионов) продемонстрировало снижение частоты ВСС, ассоциированное с ГКМП (44 случая (0,31%) на 1000 чел) в возрасте от 10 до 45 лет, хотя ожидалось 704-1408 случаев [109, 246]. Большинство случаев ВСС (64,8%) происходило во время отдыха, а 18,5% случаев при низкой физической активности. Другим примечательным фактом является то, что большинство пациентов с ВСС и

предшествующим диагнозом ГКМП не имели ИКД, что отражает ограничения текущей модели стратификации риска и необходимость поиска и включения дополнительных предикторов [246]. Аналогичные результаты продемонстрированы в ряде других популяционных исследований [55, 58]. Желудочковые нарушения ритма являются основным механизмом ВСС при ГКМП. Известно, что основным морфологическим субстратом для возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма является дезорганизованная архитектура кардиомиоцитов, интерстициальный и замещающий фиброз, возникший вследствие коронарной МВД и ишемии миокарда [81, 106, 118, 160, 247].

Ишемия миокарда является причиной ремоделирования и систолической дисфункции ЛЖ, желудочковых аритмий и ВСС, прогрессирующего течения и летальных исходов у пациентов с ГКМП [157, 239, 3]. При рассмотрении синдрома ишемии миокарда при ГКМП следует отметить, что он носит сложный и многофакторный характер: снижение коронарного резерва на фоне повышенной массы миокарда; диастолическая дисфункция (ДД), способствующая сужению просвета артериол; патология малых коронарных артерий [20]. Для ГКМП характерно снижение коронарного резерва перфузии, обусловленное аномальным строением сосудистого русла, в частности гипертрофией гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов и гиперплазией интимы, что способствует сужению просвета сосудов, а также первичным дефектом ГМК сосудов, что опосредованно ухудшает вазодилатацию [79, 169, 190, 188]. Клинически пациенты с ГКМП часто предъявляют жалобы на боли в грудной клетке, носящие разнообразный характер, а также ассоциированные с проявлениями типичной стенокардии. Так, Беленков Ю.Н. и соавт. утверждают, что синдром стенокардии может быть выявлен у 30-40% пациентов с ГКМП [3]. В исследовании Sorajja P. и соавт. отмечена лучшая десятилетняя выживаемость у пациентов с ГКМП без ишемии миокарда по сравнению с пациентами ГКМП и ишемией миокарда [225].

ФП является наиболее распространенным устойчивым нарушением ритма у пациентов с ГКМП. Недавно проведенное многоцентровое рандомизированное проспективное исследование реестра кардиомиопатий/миокардитов EORP,

разработанного Европейским обществом кардиологов (ЕОК) продемонстрировало распространенность ФП, риск развития тромбоэмболических осложнений (Инсульт/ТИА) в течение 1 года наблюдения, а также оценивалась антикоагулянтная терапия у пациентов с кардиомиопатиями. В группу наблюдений вошли 3208 пациентов с кардиомиопатиями, среди них 27,5 % (478 человек) с выявленной ФП при ГКМП. Больше половины случаев (54,7% случаев) приходилось на долю пароксизмальной формы ФП. Впервые диагностированная ФП в течение 1-годичного наблюдения была выявлена у 48 человек (2,8%). Независимыми достоверными предикторами развития ФП у пациентов с ГКМП являлись возраст, фракция выброса ЛЖ и диаметр ЛП. В ходе 1-годичного наблюдения за пациентами с ГКМП частота развития неблагоприятных событий (а именно инсульта/ТИА) была достоверно выше в группе пациентов с ФП (2,64%) нежели в группе без ФП (0,85%) [179]. Схожие результаты были также получены при проведении мета-анализа Guttman и соавт., где ежегодная частота тромбоэмболических событий составила 3,75% у пациентов с ФП и ГКМП [111]. Возникновению ФП, безусловно, предрасполагают гемодинамические нарушения, способствующие увеличению объема и дисфункции ЛП, интерстициальный фиброз, но также не исключена вероятность первичной предсердной кардиомиопатии. Так, было показано, что функциональное состояние ЛП нарушено у носителей ГКМП-ассоциированных мутаций в доклинической стадии до развития гипертрофии [99]. Пароксизмы ФП, требующие кардиоверсии, ухудшают качество жизни, но вместе с тем не повышают риск развития ВСС и прогрессирования ХСН [207]. Инсульт является грозным осложнением ФП, но при адекватной антикоагулянтной терапии риск развития эмболического инсульта снижается в 7 раз [207]. Благодаря современным подходам к лечению данного нарушения ритма, смертность от осложнений ФП у пациентов с ГКМП составляет 1% [163]. Причем основу таких смертей составляют тромбоэмболические осложнения (ТЭО) без соответствующей профилактической антикоагулянтной терапии.

Развитие ХСН при ГКМП носит особый характер, так как есть ряд существенных различий (распространенность, клинический профиль, патофизиология, ведение и исход) при сравнении с пациентами общей популяции, страдающими ХСН. Наиболее отличительной чертой является обратимость СН, ввиду снижения градиента давления в выходном тракте ЛЖ (ГД ВТЛЖ) посредством проведения таких хирургических вмешательств, как септальная миэктомия или алкогольная септальная абляция. Распространенность СН при ГКМП составляет 22% [119]. Смертность при обструктивной форме ГКМП составляет 0,5% [226]. По мнению Maron В. и соавт. смертность пациентов с ГКМП, непосредственно связанная с СН довольно редка [162]. Тем не менее, значительная часть пациентов с ГКМП предъявляют жалобы на одышку при физической нагрузке и снижение толерантности к физической нагрузке. В ряде когортных исследований отмечено, что приблизительно у 50% пациентов с ГКМП зарегистрирована СН II-IV (ФК по NYHA) [161, 202, 206]. Так, риск развития прогрессирования симптомов СН увеличивался на 3,2% в год при обструктивной форме ГКМП, тогда как при отсутствии обструкции составлял 1,6% в год [168]. Примечательно, что пациенты с латентной обструкцией (30-49 мм.рт.ст.) имеют такой же риск развития симптомов СН, как и при обструкции более 70 мм.рт.ст. [168]. Однако, до сих пор остается неразрешенным вопрос, почему у некоторых пациентов с обструкцией в течении длительного времени вплоть до преклонного возраста отсутствуют симптомы СН, тогда как другая часть пациентов нуждается в хирургическом вмешательстве в детском, молодом и даже зрелом (старше 65 лет) возрасте [159]. Основными патофизиологическими механизмами развития симптомов СН являются нарушение наполнения ЛЖ (увеличение КДД), снижение ударного объема при физической нагрузке, ДД ЛЖ (фиброз миокарда, повышение давления в ЛП и КДД), легочная гипертензия и микрососудистая ишемия [9]. У большинства пациентов необструктивной формы ГКМП относительно доброкачественное течение заболевания, однако около 10% случаев прогрессируют до тяжелого течения ХСН (III-IV ФК по NYHA), рефрактерного к проводимой терапии [67, 141, 168]. Следовательно, у данных пациентов можно

наблюдать уникальную фенотипическую трансформацию от диастолической дисфункции до нарушения систолической функции миокарда и ремоделирования ЛЖ, вследствие интерстициального фиброза. В настоящее время продолжается поиск высокочувствительных и высокоспецифичных предикторов риска развития ХСН у пациентов с ГКМП.

Таким образом, в основе клинических вариантов течения ГКМП лежит ряд разнообразных патологических механизмов, среди них особый интерес представляет изучение дисфункции эндотелия, фиброзобразования и деградации внеклеточного матрикса, а также сосудистого ремоделирования и редификации МЦР. При этих состояниях в крови могут быть обнаружены маркеры ЭД и фиброобразования, что может способствовать выделению отдельных подгрупп пациентов с повышенным риском последующих сердечно-сосудистых событий. Детекция соответствующих биомаркеров потенциально может быть новым инструментом для диагностики и стратификации неблагоприятных вариантов течения у пациентов с ГКМП.

1.2. Эндотелиальная дисфункция: роль в патогенезе ГКМП и поиск специфических лабораторных маркеров

ЭД вносит значимый вклад в прогрессировании ряда ССЗ. Наиболее четкое представление о дисфункции эндотелия выражается в нарушении синтеза эндогенного NO, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов, которые предрасполагают сосудистую систему к протромботическому и проатерогенному фенотипу [136, 229]. Основную роль в механизме развития ЭД играет окислительный стресс, продукция эндотелинов и провоспалительные цитокины [31]. На данный момент отсутствует единая классификация ЭД, тем не менее можно выделить следующие формы: вазомоторную, гемостатическую, ангиогенную и адгезионную формы. Особый исследовательский интерес в данной работе представляет изучение вазомоторной формы ЭД, характеризующейся

дисбалансом между уровнем вазодилатирующего NO и вазоконстриктором эндотелином-1 (ЭТ-1), последний, в свою очередь, преобладает, что способствует распространенному спазму сосудов.

ЭТ-1 представляет собой крупный бициклический полипептид, состоящий из 21 аминокислот. Образование ЭТ-1 происходит вследствие протеолиза специфического Препроэндотелина-1 (Big-Эндотелин-1), состоящего из 38 аминокислот. Физиологическая значимость деградации Препроэндотелина-1 в ЭТ-1 заключается в 140-кратном усилении вазоконстрикторных способностей ЭТ-1 [27, 31, 33]. Следует также отметить, что эффект ЭТ-1 определяется, в том числе, и свойствами рецепторов: связываясь с эндотелин тип А и тип В2 рецептором, локализованных в гладкой мускулатуре сосудистых клеток, опосредуется вазоконстриктивный эффект, а при соединении с Эндотелин В1 типом рецептором происходит вазодилатация (усиливается синтез NO) [31, 43]. Таким образом, при действии одного фактора реализуются две противоположные сосудистые реакции. Кроме того, оба типа рецепторов экспрессируются в кардиомиоцитах [1]. Так, эндотелин-1 обладает отрицательным инотропным действием на миокард из-за увеличения постнагрузки и вазоконстрикции коронарных артерий с ишемией миокарда, а также способствует снижению диастолического наполнения желудочков [47, 60, 137]. Известно, что даже при пороговых и субпороговых значениях ЭТ-1 усиливается констрикторные ответы миокарда и сосудов на другие вазоконстриктивные вещества [120]. Тем самым ЭТ-1 опосредует прямой (вазоконстрикторный стимул, митогенная активность, пролиферация клеток и фиброз интимы с последующим повышением жесткости сосуда) и обратный эффект (активация других вазоконстрикторных факторов) [27].

В исследовании Такака А. и соавт. ЭТ-1, инсулиноподобный фактор роста 1 и ангиотензин II способствовали развитию гипертрофии кардиомиоцитов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток от пациентов с ГКМП и мутацией в гене MYBPC3 (KM-ИПСК) при сравнении с таковыми у здоровых лиц. Примечательно, что только ЭТ-1 был единственным фактором,

который достоверно способствовал появлению феномена «disarray» в КМ-ИПСК от пациентов с ГКМП при сравнении с таковыми у лиц контрольной группы. Таким образом, авторы продемонстрировали взаимодействия между генетическими и другими факторами, в частности влияния ЭТ-1, способствующему патологическому фенотипу ГКМП [232].

Авторами Wang Y. и соавт. продемонстрированы результаты 3-летнего наблюдения за 245 пациентами с ГКМП и оценкой уровня Препроэндотелина-1. Высокий уровень циркулирующего в плазме маркера был достоверно ассоциирован с повышенным уровнем NTproBNP, размером ЛП, ХСН III-IV класса, ФП и наличием фиброза миокарда, по данным МРТ с гадолинием. Также отмечено, что показатели общей, сердечно-сосудистой смертности и прогрессирования ХСН до III-IV класса по NYHA были достоверно выше в группе с высоким уровнем Препроэндотелина-1. Таким образом, установлена предикторная роль Препроэндотелина-1 в ремоделировании миокарда и ухудшения клинического прогноза у пациентов с ГКМП [243].

Ранее проведенные исследования продемонстрировали ассоциацию высокого уровня ЭТ-1 с увеличением размера ЛП, гипертрофией и фиброзом миокарда, тем самым, предполагая повышенный риск развития ФП [174]. Кроме того, ЭТ-1 обладает доказанным проаритмическим действием, ввиду ингибирования кальциевого тока L-типа и тока мускаринового калия, вызывая гиперполяризацию мембраны и сокращение продолжительности потенциала действия в миоцитах предсердий, а также способствует аритмогенной передаче сигналов Ca^{2+} в миоцитах предсердий [50, 133, 180, 210]. Следовательно, ЭТ-1 участвует в структурном и электрофизиологическом ремоделировании миокарда предсердий, что приводит к повышенному риску возникновения ФП.

Так, Liu L. и соавт. исследовали в относительно крупномасштабной китайской популяции (375 пациентов) уровень циркулирующих маркеров (NTproBNP, Препроэндотелин-1, Тропонин I, С-реактивный белок) у пациентов с ГКМП и ФП при обструктивной и необструктивной формах. В ходе проведенного исследования установлено, что только Препроэндотелин-1, независимо от

градиента давления в выходном тракте левого желудочка (ГД ВТЛЖ), достоверно ассоциирован с ФП у пациентов с ГКМП. Также отмечена прямая достоверная корреляция с размером левого предсердия и повышенным уровнем NTproBNP, а обратная достоверная корреляция с ФВ ЛЖ. В ходе исследования установлена предикторная роль Препроэндотелина-1 и размера ЛП в риске развития ФП у пациентов с ГКМП. Отрезные значения для Препроэндотелина-1 составили более 0,285 пмоль/л, а для размера ЛП более 44,5 мм. Данная модель обладала наиболее высокой специфичностью (95%) и чувствительностью (85%) [147].

Не менее интересные результаты были получены в исследовании Song Ch. и соавт., где проводился анализ предикторной роли Препроэндотелина-1 в риске развития послеоперационной ФП у пациентов с обструктивной формой ГКМП, перенесших септальную миоэктомию. В исследование были включены 118 пациентов с обструктивной формой ГКМП, которым определяли уровень пред- и послеоперационного уровня пропреоэндотелина-1. Согласно полученным результатам, послеоперационная ФП наблюдалась у 26 пациентов из 118 (22%). У данной когорты больных достоверно отмечен более старший возраст ($53,5 \pm 10,6$ лет), высокий уровень предоперационного пропреоэндотелина-1 ($0,41 \pm 0,19$ пмоль/л), увеличенный предоперационный размер ЛП ($48 \pm 5,3$ мм) и были чаще подвержены хирургическим вмешательствам на митральном клапане (38,5%) при сравнении с таковыми в группе пациентов с отсутствием развития постоперационной ФП. В ходе проведения многофакторного логистического регрессионного анализа было установлено, что независимыми предикторами развития послеоперационной ФП у пациентов с ГКМП были высокий уровень предоперационного Препроэндотелина-1 и размер ЛП [224].

ЭТ-1 также активирует каскады реакций матриксной металлопротеиназы - 9, что, в свою очередь, усиливает фиброз миокарда и сопровождается снижением ФВ ЛЖ [114]. Полагают, что фиброз миокарда предсердий, в том числе, инициирован ЭТ-1-опосредованной активацией ММП-9 [221]. Прогрессирующее электрофизиологическое ремоделирование и фиброз приводят к дилатации ЛП, что, в конечном счете, рассматривается, как анатомическое ремоделирование ЛП.

Таким образом, ЭТ-1 обладает мощным вазоконстрикторным, профибротическим действием, достоверно характеризует степень выраженности дисфункции эндотелия и обладает высокой предикторной ролью в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ГКМП.

Е-селектин

Характерной чертой неактивированного эндотелия является отсутствие (за исключением ICAM-1) молекул межклеточной адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, однако их повышение служит биомаркером воспалительного процесса при ССЗ [204, 14]. Семейство селектинов представляет собой адгезивные молекулы, лектиноподобный домен которых опосредует самую раннюю адгезию лейкоцитов к эндотелию. Выделяют три вида селектинов: L- (синтезируется всеми лейкоцитами), P-(тромбоцитарный,) и E-(эндотелиальный).

Изучение E-селектина вызывает огромный интерес ввиду того, что он является первой индуцибельной адгезивной молекулой и синтезируется исключительно эндотелиальными клетками. E-селектин не имеет внутриклеточного хранилища и активируется по действию различных цитокинов (IL-1 α и β , TNF- α) или бактериальных агентов. Основная его физиологическая роль выражается в медленном роллинге лейкоцитов (в частности нейтрофилов) по эндотелию, обеспечение слабой адгезии клеток, достаточной для их остановки, но не проникновения в ткани и перемещения по внеклеточному матриксу. Дальнейший процесс более плотной адгезии опосредуется при воздействии молекул семейств иммуноглобулинов и интегринов [64, 10].

Повышение уровня E-селектина отмечается в ряде исследований у пациентов с АГ, ИБС, с СД 2 типа, и при их сочетании [75, 183, 15], а полиморфизм rs5361 гена E-селектина ассоциирован с высоким риском развития ишемического инсульта в общей популяции [93].

Наиболее интересные результаты получены в рамках многоцентрового проспективного когортного исследования CARDIA с участием 2285 лиц негроидной и европеоидной расы в возрасте от 18 до 30 лет, с последующим сроком наблюдения более 30 лет [103, 197]. В ходе исследования были

сопоставлены результаты измерений уровней Е-селектина и ICAM-1 спустя 7 и 15 лет с момента включения в исследование, а также определены возможные взаимосвязи с результатами ЭХО-КГ исследования спустя 30 лет наблюдений. Было установлено, что повышенные уровни Е-селектина и ICAM-1 в молодом возрасте (средний возраст составил $32,2 \pm 3,7$ лет) независимо ассоциированы с последующим ухудшением глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (GLS) у данной когорты пациентов при ЭХО-КГ исследовании спустя 30 лет от момента начала наблюдения. Следовательно, активация дисфункции эндотелия приводит к формированию специфического субклинического фенотипа ХСН с сохранной ФВ. Кроме того, после проведения многомерного анализа были опеределены наиболее значимые факторы риска ССЗ (высокий уровень ИМТ, САД и негроидная раса), которые достоверно взаимосвязаны с высокими уровнями Е-селектина и ICAM-1, а также со снижением GLS [197].

Тем не менее, при анализе мировой и отечественной литературы, исследований, посвященных изучению Е-селектина у пациентов с ГКМП не найдено, что побудило авторов представленной работы к более детальному изучению данной молекулы межклеточной адгезии у пациентов с ГКМП.

Фактор Виллебранда

Фактор Виллебранда представляет собой мультимерный гликопротеин, синтезирующийся в эндотелии и мегакариоцитах костного мозга, основной функцией которого является стимуляция тромбообразования. Синтез и выделение фактора Виллебранда увеличиваются при ЭД, однако его кратковременное повышение наблюдается при высокой физической нагрузке или стрессе, что отражает активацию эндотелиальных клеток, а не их повреждение [9]. Повышение уровня фактора Виллебранда обусловлено не только повреждением субэндокардиального матрикса стенки кровеносных сосудов и эндотелиальных клеток, но и тем, что чрезмерная активация эндотелиальных клеток приводит к быстрому экзоцитозу телец Вайбеле-Паладе [64, 8]. Кроме того, ЭТ-1 непосредственно увеличивает продукцию фактора Виллебранда [143]. Таким

образом, повышение уровня фактора Виллебранда может рассматриваться, как результат уже существующей ЭД и обусловлено высоким уровнем ЭТ-1.

При анализе имеющейся литературы получены неоднозначные данные о количественных значениях, циркулирующего биомаркера в крови, а также его предикторной роли в прогрессировании неблагоприятных вариантов течения у пациентов с ГКМП [76, 88, 90, 235, 5]. В некоторых исследованиях не зарегистрировано повышения данного маркера, но существенными ограничениями данных работ являлась малая выборка пациентов с ГКМП [88, 5].

В работе Cambronero F. и соавт. впервые были выявлены достоверно высокие значения фактора Виллебранда у 124 пациентов с ГКМП при сравнении с таковыми у 52 здоровых добровольцев. Также отмечено, что значения фактора Виллебранда были достоверно выше у пациентов с ГКМП и наиболее тяжелым ФК ХСН по NYHA, ФП, НУЖТ, обструкцией выходного тракта ЛЖ и АГ. Согласно полученным результатам, обнаружены прямые достоверные корреляции между уровнем фактора Виллебранда и возрастом, а также ГД ВТЛЖ. Кроме того, была установлена предикторная роль фактора Виллебранда в риске развития ФП и НУЖТ у пациентов с ГКМП [76].

Однако, противоположные результаты отмечены в ряде исследований у пациентов с обструктивной формой ГКМП, где выявлены низкие значения концентрации фактора Виллебранда в крови [92, 235]. Считается, что крупные высокомолекулярные мультимеры фактора Виллебранда наиболее высокоэффективны в опосредовании адгезии тромбоцитов к поврежденному эндотелиальному матриксу и быстро расщепляются при воздействии высокого напряжения сдвига [92, 235]. Таким образом, при обструктивной форме ГКМП возможно наблюдение первичного нарушения гемостаза, вследствие усиленного протеолиза фактора Виллебранда, что сопровождается высоким риском кровотечений. Данное нарушение также интерпретируется, как приобретенный синдром Виллебранда 2 А типа и чаще всего связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями с высоким напряжением сдвига, в частности аортальным стенозом [92, 235, 4].

Тем не менее, у пациентов с ГКМП редко регистрируются крупные спонтанные кровотечения, тогда как ТЭО встречаются гораздо чаще, нежели у здоровых лиц [76, 156]. Примечательно, что обструкция выходного тракта ЛЖ также способствует активации тромбоцитов и увеличению концентрации в крови тромбина, что наиболее вероятно увеличит риск возникновения тромбоэмболического осложнения нежели геморрагического [76, 89, 91, 96]. В настоящее время исследование фактора Виллебранда и определение его предикторной роли в неблагоприятных исходах у пациентов с различными вариантами течения ГКМП в мировой и в особенности российской популяции остается крайне мало изученной проблемой.

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что выраженная ЭД способствует механизмам фиброобразования (отложение коллагена в стенках сосудов и в миокарде), а наряду с окислительным стрессом и снижением биодоступности оксида азота приводит к возникновению коронарной МВД. Данные патологические механизмы также требуют тщательного рассмотрения ввиду того, что играют ключевые роли в неблагоприятных фенотипических проявлениях ГКМП.

1.3. Миокардиальный фиброз при ГКМП

Миокард состоит из кардиомиоцитов (70-76% от общего объема) и внеклеточного пространства, на долю которого приходится 25-30% [142, 19]. Известно, что внеклеточный матрикс (ВКМ) играет важную роль в метаболических процессах, влияющих на клеточную пролиферацию, дифференциацию и апоптоз, а также депонирует биологически активные факторы роста [48, 69, 233]. ВКМ представляет собой многокомпонентную систему, состоящую из сосудов, нервов и коллагеновой сети, последняя в свою очередь связывает в единое целое мышечные пучки и сосуды, фибробласты и макрофаги [178].

Считается, что соотношение коллагенов I и III типов, отражающих жесткость и эластичность миокарда, в физиологических условиях относительно стабильно и является одной из основных характеристик ВКМ [245]. Однако, именно в миокарде, по сравнению с другими органами наблюдается преобладание III типа над I типом коллагена [173, 34]. В миокарде миофибробласты длительно сохраняются в сформировавшихся постинфарктных рубцах, в отличие от большинства органов, где по завершении процессов репарации они подвергаются апоптозу [63, 28].

Гистологически у пациентов с ГКМП различают следующие формы фиброза – замещающий; интерстициальный, способствующий жесткости миокарда и ухудшению диастолической функции; периваскулярный [123][193]. Последний в свою очередь, участвует в формировании «порочного» круга, приводящего к расширению зон замещающего фиброза, истончению стенки, расширению полости и систолической дисфункции [123, 151, 215]. Тем самым становится, очевидно, что оценка фиброза при ГКМП играет важную роль в прогнозировании и стратификации риска заболевания.

«Золотые» стандарты оценки миокардиального фиброза - эндомиокардиальная биопсия и визуализация с применением МРТ с гадолинием. Однако, ввиду инвазивности биопсии и сопряженных с ней высоких рисков осложнений, а также невозможности проведения МРТ с гадолинием лицам с выраженными нарушениями функции почек (СКФ менее 30 мл/мин/1.73 м²), ферромагнитными имплантатами и клаустрофобией необходим поиск и разработка дополнительных методов оценки фиброза.

Одним из таких методов является определение циркулирующих в плазме крови биомаркеров. Провоспалительные медиаторы, факторы оксидантного стресса и медиаторы ренин-ангиотензин альдостероновой системы (РААС), как биомаркеры структурно-функциональной перестройки миокарда уходят на второй план, уступая место белкам-матриксинам и их тканевым ингибиторам.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство цинкзависимых эндопептидаз, которые способны разрушать все типы белков

ВКМ. На сегодняшний день известно 28 ферментов ММП, среди них выделяют 5 подсемейств: коллагеназы, желатиназы (ММП-9, ММП-2), стромелизины, митрилизины и мембраносвязанные ММП [11]. Другая классификация, предложенная автором Huxley-Jones J., включает в себя разделение по принципу идентифицированных генов, способных кодировать ММП [124]. Синтез белков-матриксинов происходит исключительно в неактивной про-форме клетками лимфогистиоцитарного ряда – оседлыми макрофагами, тучными клетками, эндотелиоцитами, фибробластами на разных стадиях созревания. ММП играют важную роль в деградации коллагенов I и III типов, ламинила и эластина. Их высокая активность способствует усилению прогрессирования миокардиального фиброза, так как коллаген и другие составляющие ВКМ способствует активации провоспалительных и профибротических факторов.

ММП в организме ингибируются тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ, представляющих собой семейство из 4 ферментов. Данные ингибиторы не специфичны для каждой ММП, однако прослеживается определенная предпочтительность связывания ТИМП-1 и ММП-9, а ТИМП-2 с ММП-2. ТИМП связывается с активным центром ММП в соотношении 1:1 и блокирует доступ к субстрату [11]. Таким образом, в норме активность ММП уравнивается активностью их ингибиторов, однако при патологических состояниях происходит смещение равновесия и преобладание одних белков над другими. Так, высокая активность ММП в сочетании с низкой активностью ТИМП отражает деструктивное ремоделирование миокарда, тогда как при обратной ситуации усиливается коллагенообразование и фиброз миокарда.

При изучении достоинств матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в качестве периферических биохимических маркеров ремоделирования миокарда следует выделить низкую степень разброса в показателях концентрации в различных половозрастных группах; высокую нозологическую специфичность; отсутствие колебаний уровней ММП и ТИМП в течение суток, что предопределяет однократный забор для исследования и низкую фармакозависимость.

ММП-9 или желатиназа В является наиболее широко изученной из семейства ММП и играет важную роль в широком спектре физиологических и патофизиологических процессов, включающих в себя воспаление и фиброз при ССЗ [124, 39]. Устойчивая сверхэкспрессия ММП-9 отмечена уже на начальных стадиях АГ, что способствует деградации коллагена и нарушению растяжимости артерий [231, 244]. Повышенный уровень ММП-9 ассоциирован с дестабилизацией атеросклеротической бляшки [73, 138, 184]. Также наблюдаются высокие уровни ММП-9 у пациентов на ранних стадиях острого ИМ и при прогрессировании СН [122, 38]. При анализе имеющейся литературы получены неоднозначные данные о значимости и предикторной роли ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов с ГКМП, которые представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Роль ММП-9 и ТИМП -1 у пациентов с ГКМП

Автор, год	Группа пациентов	Набор тест-систем	Уровни ММП-9 нг/мл; ТИМП-1 нг/мл	Клиническое и прогностическое значение
Roldan и соавт., 2008 г.[203]	67 пациентов с ГКМП; 58 здоровых добровольцев	Biotrack; Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden	72.3 ± 35.8; 235.7 ± 64.1	ММП-9 независимо ассоциирован с фиброзными изменениями по данным МРТ с гадолинием
Kitaoka и соавт., 2011г.[132]	16 пациентов с ГКМП с мутацией в гене MYBPC3	Daiichi Fine Chemical Co., Toyama, Japan	335.9 ± 185.4; 177.7 ± 29.1;	ММП-9 достоверно коррелирует с ЭХО-КГ параметрами (ТСЛЖ, ФВ миокарда)
Munch и соавт., 2016г.[181]	54 пациента с ГКМП	Amersham Pharmacia Biotec, Uppsala, Sweden	-	ММП-9 достоверно коррелирует с данными по МРТ с гадолинием, а также независимо ассоциирован с развитием ССС (Синкопе; ЖТ) у женщин.

Продолжение Таблицы 1

Fernlund и соавт. [101]	39 пациентов с семейной формой ГКМП; 66 здоровых добровольцев	R&D Systems (Minneapolis, MN, USA)	218,871 ± 59,047	Корреляция между уровнем ММП-9 и ММЛЖ; параметрами диастолической дисфункции.
Kitaoka и соавт., 2010г.[131]	41 пациент с ГКМП	Daiichi Fine Chemical Co., Toyama, Japan	337±182; 180±32	ММП-9 не коррелирует с ЭХО-КТ параметрами и прогрессированием сердечной недостаточности.
Yang и соавт., 2019г. [250]	52 пациента с обструктивной формой ГКМП	R&D Systems (Minneapolis, MN, USA)	-	ММП-9 не коррелирует с содержанием в ткани миокарда, а также с объемной долей коллагена. ТИМП-1 коррелирует с его содержанием в миокарде.
Elmas и соавт., 2010 г. [98]	40 пациентов с ГКМП	Braunschweig, Germany; RPN 2611–ТИМП-1, RPN 2614 - ММП-9	127.1 ± 71.4; 174.1 ± 62.7	Нет корреляции между уровнями ММП-9, ТИМП-1 и фиброзных изменений по данным МРТ с гадолинием.
Zachariah и соавт., 2012г.[252]	45 пациентов с ГКМП	R&D Systems (Minneapolis, MN, USA)	35(28;46); 68(58;77)	Нет корреляции между уровнями ММП-9, ТИМП-1 и фиброзных изменений по данным МРТ с гадолинием.

Выдвинуто предположение, что на активность белков-матриксинов влияет также гипоперфузия миокарда [252]. Однако, до сих пор не до конца ясна причинно-следственная связь между микроваскулярной дисфункцией (МВД) и фиброзом. Так, в исследовании Tian и соавт., были включены 53 пациента с обструктивной формой ГКМП, перенесших септальную миэктомию. В исследуемой группе в ходе гистологического исследования обнаружена

выраженная МВД и фиброз разной степени выраженности по сравнению с результатами лиц контрольной группы. Кроме того, зафиксирована достоверная обратная взаимосвязь между уровнем МВД и степенью выраженности фиброза, а также прямая взаимосвязь с фиброзными изменениями по данным МРТ с гадолинием. Следовательно, МВД вносит значимый вклад в процессы фиброобразования у пациентов с ГКМП [234].

Таким образом, анализ прогностической значимости и роли циркулирующих в сыворотке крови ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов с ГКМП требует дальнейшего изучения. Не менее интересным вопросом остается причинно-следственная связь между параметрами периферической МВД и маркерами фиброза у пациентов с ГКМП.

1.4. Коронарная и периферическая микроваскулярная дисфункция при ГКМП

Коронарная МВД является предиктором неблагоприятного ремоделирования ЛЖ, систолической дисфункции и смертности у пациентов с ГКМП [79, 189]. Наличие коронарной МВД у пациентов с ГКМП объясняется не только нарушением баланса доставки и потребности миокарда в кислороде, ввиду повышенной массы миокарда при ГКМП, но и особым строением микрососудистого русла. Аномальные интрамуральные артериолы тесно локализируются с фиброзными рубцами, которые преимущественно располагаются в межжелудочковой перегородке, но также могут быть обнаружены как в гипертрофированных, так и в интактных участках миокарда [95, 107]. При проведении ПЭТ пациентам с ГКМП было также отмечено снижение резерва коронарного кровотока как в гипертрофированных, так и не гипертрофированных участках миокарда, что потенциально предвещает ремоделирование в этих областях [167]. При исследовании биоптатов миокарда детей, страдавших ГКМП и впоследствии умерших от ВСС, были также обнаружены аномальные

интрамуральные артерии, которые, скорее всего, указывают на их потенциальную раннюю роль в заболевании, а также вовлечении ишемии в качестве основного фактора ВСС [62, 123, 134].

Нарушения энергетических потребностей миокарда приводит к нарушению диастолической функции, а увеличение скорости потока и высокий сдвиг напряжения являются индукторами сосудистого ремоделирования и ЭД [127, 227]. Следовательно, принимая во внимание изучение процессов сосудистого ремоделирования, возможно предотвращение несоответствия энергетических потребностей миокарда, скрытно протекающих при ГКМП. Стимулирование ангиогенеза и способствование развитию коллатералей может улучшить энергетическое истощение, как было продемонстрировано на гипертрофированном миокарде при стенозе аорты [104, 105]. Терапия, направленная на замедление процессов ремоделирования сосудов (например, использование ингибиторов РААС, бета-блокаторов) может рассматриваться в качестве профилактического лечения ГКМП. Так, в пилотном исследовании CARAPACE продемонстрировано значительное улучшение миокардиального кровотока в ходе 6-месячной терапии периндоприлом у пациентов с ГКМП без фиброза миокарда, тем самым подтверждая потенциальную пользу только на ранних стадиях заболевания [110].

Рассматривая, случаи спорадических форм ГКМП, предполагается наличие ангиогенных полиморфизмов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор, индуцируемый гипоксией -1 альфа (HIF-1 α), способствующих повышенной восприимчивости к ремоделированию сосудов [200]. Таким образом, микрососудистая дисфункция при ГКМП носит многофакторный характер, включающий в себя снижение плотности капиллярной сети, уникальное сосудистое ремоделирование с гипертрофией ГМК и гиперплазией интимы сосудов, фиброз, феномен «беспорядочного» расположения миоцитов, внесосудистую констрикцию, ввиду гипертрофии миокарда, диастолической дисфункции и обструкции выходного тракта левого желудочка.

Согласно консенсусному документу Европейского общества кардиологов (ЕОК) по изучению коронарной МВД от 2020г, на данный момент отсутствуют адекватные методы прямой визуализации коронарной микроциркуляции *in vivo* у пациентов [192]. Bonetti и соавт. было доказано, что периферическая МВД ассоциирована с коронарной микрососудистой дисфункцией [139, 140]. Следовательно, интересен тот факт, носят ли данные изменения генерализованный характер у пациентов с ГКМП.

В исследовании Yokohama и соавт. у 14 пациентов с ГКМП при интраартериальном введении брадикинина как в эпикардальные, так и резистивные коронарные артерии отмечено наличие сохраняющейся эндотелийзависимой вазодилатации, несмотря на усиленный вазоконстриктивный эффект ацетилхолина и сниженного резерва коронарного кровотока [251].

В исследовании Neffernan и соавт. обнаружена периферическая ЭД у пациентов с ГКМП, причем степень нарушений была аналогична той, что наблюдалась у пожилых пациентов с прогрессирующей формой ИБС. Ограничением данного исследования явилось отсутствие исключения первичного дефекта ГМК сосудов при ГКМП, так как проводилась оценка эндотелийзависимой вазодилатации, посредством ультразвукового «кровоток-опосредованного» исследования [115].

Противоположные данные были получены в исследовании Bartolomucci и соавт., где параметры эндотелий - зависимой вазодилатации, оцененные также посредством ультразвукового «кровоток-опосредованного» исследования у пациентов с необструктивной формой ГКМП были аналогичны результатам в группе пациентов без факторов риска ССЗ. Однако, параметры оценки эндотелий-независимой вазодилатации были значимо хуже в группе пациентов с ГКМП [59]. Таким образом, у пациентов с необструктивной формой ГКМП наблюдается сниженная вазодилатация периферических сосудов на нитроглицерин, что отражает ремоделирование сосудистой стенки и дефекты ГМК. Следовательно, гипертрофия и нарушение структуры клеток не ограничивается исключительно миокардом, но и затрагивают ГМК сосудов и подтверждают системность

сосудистой дисфункции. Тем не менее, исследований, непосредственно, сравнивающих степени нарушений эндотелий-зависимых и независимых вазодилатаций в коронарных и периферических артериях у пациентов с ГКМП не обнаружено.

В продолжение рассмотрения причины дефекта ГМК сосудов, Bartolomucci и соавт. выдвинута гипотеза о влиянии повышенной жесткости артерий, наблюдаемой у пациентов с ГКМП на ограничение максимальной вазодилатации [59]. Существует множество анатомических доказательств, того, что гладкая мускулатура сосудов окружена сеткой коллагена. Факторы, способствующие высокой фибротической активности в миокарде, также распространяются на сосудистую стенку, причем последний, инициирует повышенную жесткость артерий. Следовательно, ГКМП не ограничивается поражением исключительно миокарда, а также представляет собой «сосудистое» заболевание. Тем не менее, нет исследований изучения периферического макро- и микроциркуляторного русла у пациентов с ГКМП в российской популяции, что, несомненно, определяет актуальность выбранной темы.

1.5. Сосудистое ремоделирование при ГКМП: методы неинвазивной оценки

В настоящее время в современной кардиологии возник рост интереса к оценке структурно-функциональных параметров периферической сосудистой системы с использованием окклюзионных проб [201, 228, 17]. Возникший интерес к данной методике обусловлен не только способностью оценить ЭД, но и возможностью дистантно оценить ишемическое прекондиционирование миокарда [35]. Согласно консенсусному документу ЕОК по изучению ЭД от 2021г, идеальный метод оценки ЭД должен быть неинвазивным, легко воспроизводимым в различных когортах и этнических группах, а также иметь стандартизированные методики проведения и референсные значения [49].

При изучении функции эндотелия также, важно отметить, наличие первичного дефекта ГМК сосудов, выражающегося в невозможности релаксации гладкой мышцы стенки сосуда, хотя эндотелиальные клетки способны синтезировать оксид азота. Поэтому в дальнейшем требуется сравнение эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации [51]. Оценка ответа на стимулы возможна при определении метаболитов оксида азота в крови или изучении вазомоторной функции эндотелия [80, 37, 40].

«Золотым» стандартом оценки ЭД является исследование коронарной эпикардальной вазореактивности [49, 108, 182] однако высокий риск осложнений, стоимость, трудоемкость, потребность пациента в проведении КАГ по клиническим показаниям, а также сложность серийных измерений нивелирует широкое применение [42]. ЭД является системным процессом, данная концепция подтверждена рядом исследований, продемонстрировавших наличие ЭД как в коронарных артериях, так и на уровне плечевой артерии [42]. Таким образом, повысилась возможность оценки ЭД в доступном сосудистом ложе, тем самым определяя ее более широкое применение в практике.

Для неинвазивной оценки ЭД применяется метод FMD («кровоток-опосредованное» расширение), основанный на УЗИ-регистрации вазомоторной функции эндотелия после проведения окклюзионной пробы и дальнейшее соотношение результатов с увеличением объемной скорости кровотока [49, 136]. Результаты исследования с применением FMD сопоставимы с ДЭ в коронарных артериях [52, 230]. Тем не менее широкое распространение ограничено, ввиду дороговизны УЗИ аппаратов, операторозависимости и отсутствия стандартизации результатов.

Пальцевая фотоплетизмография представляет собой метод регистрации оптической плотности исследуемого участка ткани. Благодаря проведению пальцевой ФПГ возможно высокоэффективно и объективно (не зависит от оператора) провести диагностический анализ изменений состояния периферической гемодинамики на микроциркуляторном уровне и особенностей влияния вегетативной нервной системы. Исследуемый участок при проведении

процедуры является концевая фаланга кисти руки. Выбор исследуемого участка не случаен, так как, во-первых, удобство для врача и пациента, а вторым элементом является тот факт, что на 1 см кожи концевой фаланги кисти руки приходится около 500 артериовенозных анастомозов. В-третьих, на данном участке сравнительно небольшое количество мышечной ткани, которое в свою очередь интенсивно поглощает инфракрасное излучение, используемое в датчике фотоплетизмографа. Таким образом, все эти факторы формируют более информативные фотоплетизмограммы. Стоит отметить, что при пальцевой ФПГ оценивается состояние мелких пальцевых артерий, где изменение диаметра в ответ на ишемию частично зависит от высвобождения NO эндотелием.

Впервые Bonetti PO и соавт. была продемонстрирована достоверная ассоциация параметра «RH-ratio», отображающего периферическую ЭД на уровне МЦР, с ДЭ в коронарных артериях [70]. Более того, в исследовании Rubinstein R. определена предикторная роль RH-ratio в риске развития ССЗ [208]. Ряд зарубежных и отечественных исследований посвящен изучению данного параметра у лиц с факторами риска ССЗ, пациентов с ИБС, а также при сочетании с СД2 типа, АГ и ХСН [46, 223, 2, 13].

Другими немаловажными параметрами ФПГ, представляющими исследовательский интерес, являются показатели, отображающие сосудистую жесткость крупных (параметр SI) и мелких сосудов (параметр RI). Параметр SI коррелирует со скоростью пульсовой волны - «золотым» стандартом определения артериальной ригидности. В исследовании Abdullah Said M. и соавт., повышенный уровень индекса SI (Me: $9,3 \pm 3,1$ м/с) увеличивал риск развития ИМ в 3.8 раз, развития ИБС и ХСН в 3 раза, а также на 2.3% улучшил реклассификацию Фрамингемской шкалы риска ССЗ. Более того, индекс SI и пульсовое давление являются независимыми предикторами ССЗ и смертности [46]. Таким образом, установление значимой роли применения пальцевой ФПГ в прогнозировании тех или иных исходов сердечно-сосудистых событий продолжается, тем не менее работ посвященных изучению ЭД и ригидности стенок сосудов у пациентов с ГКМП не проводилось.

На сегодняшний день неинвазивная оценка резистивных сосудов реализуется с применением различных устройств, таких как лазерная доплеровская флоуметрия, компьютерная видеобиомикроскопия сосудов конъюнктивы и КВК околоногтевого ложа. В настоящее время отсутствие стандартизации протоколов измерения, референсных значений, а также определения их клинической значимости способствует проведению масштабных исследований [49].

Примечательно, что микроциркуляторные расстройства, зачастую не проявляются в условиях покоя и для последующей оценки состояния тканевого кровотока, выявления нарушений и способности МЦР к адаптации применительно использование функциональных проб (дыхательная, холодовая, проба с венозной окклюзией и реактивной гиперемией). Различают два типа rareфикации – функциональный (обратимый) и структурный (необратимый) [144]. Согласно этому предметом дискуссий остается возможность влияния антигипертензивной терапии на восстановление плотности капиллярной сети (ПКС).

Ряд работ посвящен изучению структурно-функциональных особенностей МЦР у пациентов с АГ, ИБС, СД, ХСН [53, 121, 2, 13]. По данным систематического обзора Ciaffi J. и соавт. от 2020г., у пациентов, страдающих СД 2 типа с плохим контролем гликемии и длительным течением с поражением органов-мишеней (ретинопатией, полинейропатией) наблюдалось снижение ПКС, наличие аваскулярных зон и гигантских капилляров, те же изменения были характерны для пациентов с АГ [85].

Примечательно, что оценка капиллярного русла ногтевого ложа с применением КВК у пациентов с системной склеродермией была достоверно ассоциирована с коронарной МВД, выявленной во время трансторакальной ЭХО-КГ в виде снижения коронарного резерва перфузии [253]. Согласно результатам гистопатологических исследований у пациентов с ГКМП обнаружено снижение количества капилляров и ПКС [126, 135]. Тем не менее, исследований о

состоянии МЦР с использованием неинвазивных методик оценки ЭД, а именно КВК околоногтевого ложа у пациентов с ГКМП ранее не проводилось.

Таким образом, оценка функционального состояния эндотелия при проведении пальцевой ФПГ и КВК околоногтевого ложа с помощью соответствующих проб совместно с определением уровней, циркулирующих в плазме крови маркеров ЭД позволит провести точную и полную оценку дисфункции эндотелия у пациентов с различными вариантами течения ГКМП.

1.6. Заключение

На основании представленного обзора литературы можно сделать вывод, что на сегодняшний день необходимо 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 ГКМП, так и последующей разработки точек приложения для патогенетически целевой фармакотерапии. Необходимо продолжать поиск новых, а также углублять изучение уже существующих циркулирующих биомаркеров с целью определения их предикторной роли в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Единичные исследования зарубежных авторов посвящены изучению структурно-функциональных изменений на разном уровне сосудистого русла, в то время как российская популяция пациентов с ГКМП остается неизученной. Таким образом, на сегодняшний день актуальным является комплексная оценка системной эндотелиальной дисфункции, фиброза и изучение структурно-функциональных изменений крупных сосудов и микроциркуляторного русла, что в дальнейшем позволит уточнить их вклад в формировании клинических вариантов течения ГКМП.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования, критерии включения, невключения и исключения

В проспективном сравнительном нерандомизированном поперечном исследовании участвовало 82 пациента, среди них 49 пациентов с ГКМП и 33 здоровых добровольца. Все участники исследования проходили стационарное обследование и лечение в отделении кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации» (Сеченовский Университет), Москва, Россия в период с октября 2019г. по октябрь 2020г. Отбор пациентов проводился в соответствии с критериями включения, не включения и исключения из исследования. До начала исследования у всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Данная научно-исследовательская работа проводилась в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и была одобрена локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Критерии включения пациента в основную группу:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.
2. Пациенты (мужчины и женщины старше 18 лет) больные ГКМП.

Критерии невключения пациентов в основную группу:

1. возраст менее 18 лет;
2. отсутствие выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка (менее 13 мм по данным ЭхоКГ)

3. в случае проведения миэктомии у больного или родственников в анамнезе, отсутствие морфологических признаков гипертрофической кардиомиопатии
4. наличие артериальной гипертензии, аортального стеноза на момент установления диагноза;
5. острые формы ИБС (ОИМ давностью менее 3 месяцев, нестабильная стенокардия и острый коронарный синдром);
6. ХСН IV ФК по NYHA (ФВ ЛЖ <30%); декомпенсация ХСН;
7. миокардит, перикардит, эндокардит;
8. гемодинамически значимые пороки сердца (врожденные и приобретенные);
9. гемодинамически значимые стенозы почечных артерий;
10. облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей с симптомами ишемии в состоянии покоя (IV стадия по Фонтейну);
11. ОНМК давностью менее 3 месяцев; последствия острого нарушения мозгового кровообращения, в виде снижения психического статуса, деменции и/или ограничивающие способность пациента к выполнению физической нагрузки (ходьба);
12. СД 1 типа; декомпенсированный СД 2 типа;
13. феохромоцитома; декомпенсированный гипотиреоз и гипертиреоз;
14. хронические вирусные заболевания (в том числе вирусные гепатиты В и С, носители ВИЧ и больные СПИДом), бактериальные и грибковые инфекции, в том числе в стадии обострения;
15. ХОБЛ 3 - 4 ст.; хроническое легочное сердце в стадии декомпенсации;
16. Беременность, лактация
17. Алкоголизм, наркомания, токсикомания

Критерии исключения пациента из исследования:

1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании
2. Отсутствие достаточной готовности к сотрудничеству
3. тяжелые нарушения функции печени (повышение печеночных трансаминаз АЛТ, АСТ, ГГТ и/или билирубина в 3 раза и более); декомпенсированный цирроз печени с нарушением синтетической функции печени;

4. Снижение скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин
5. злокачественные новообразования на момент обследования;
6. Беременность

Критерии включения в контрольную группу:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании
2. Возраст старше 18 лет
3. Отсутствие клинических и лабораторных признаков поражения сердечно-сосудистой системы.

2.2. Протокол исследования

Дизайн исследования: работа выполнена в рамках проспективного контролируемого сравнительного нерандомизированного поперечного исследования.

Описание исследования: Дизайн исследования включал несколько этапов (рис 2.1.) 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). Всем участникам исследования проводилось стандартное клиническое обследование, включающее в себя: общий врачебный осмотр, клинико-anamнестическое и объективное обследование, лабораторные (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма) и инструментальные (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ), Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру) исследования. На втором этапе пациентам с ГКМП определялись уровни маркеров фиброза (ММП-9, ТИМП-1) и маркеров эндотелиальной дисфункции (Эндотелин-1, Е-селектин, Фактор Виллебранда). Также всем участникам исследования проводилась неинвазивная оценка морфофункционального состояния сосудистой стенки крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного

русла с применением пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии в области околоногтевого ложа. На третьем этапе проводилась оценка клинико-диагностического и предикторного влияния уровней биомаркеров при различных вариантах течения ГКМП.

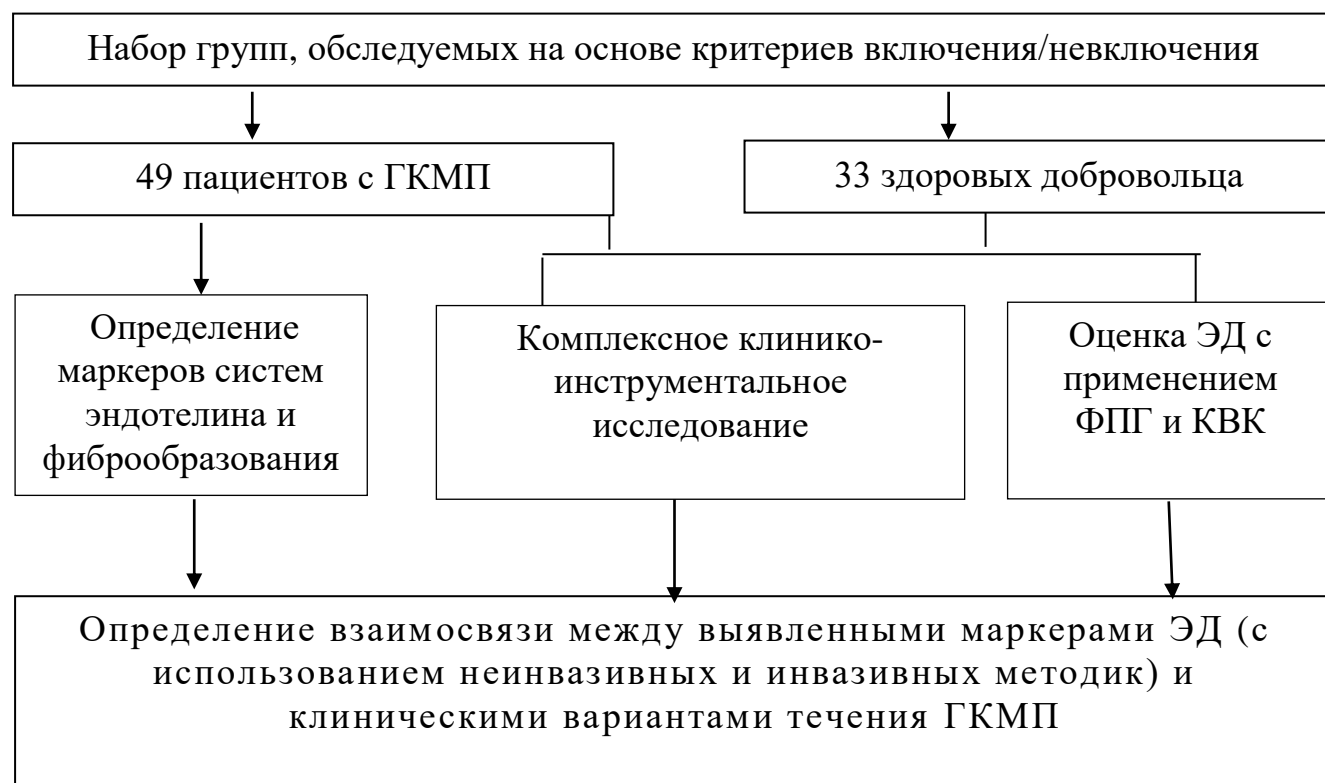


Рисунок 2.1 – Схема исследования

2.3. Клиническая характеристика участников исследования

В рамках проведенного клинико-функционального, лабораторного и инструментального исследования гипертрофическая кардиомиопатия выявлена у 49 пациентов. Диагноз ГКМП устанавливался, согласно клиническим рекомендациям РКО «Гипертрофическая кардиомиопатия» (2016г.), рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ГКМП (2014г.) [97, 29].

Возраст пациентов с ГКМП колебался от 22 до 76 лет, средний возраст составил 57[43;65] лет, что соответствует особенностям распространенности ГКМП. 50% пациентов с прогрессирующим вариантом течения относились к средней возрастной группе, то есть половина пациентов представляла когорту трудоспособного населения, что подчеркивает высокую социально-экономическую значимость проблемы. Больше половины участников с вариантом ФП (72,7%) относилась к группе лиц пожилого возраста (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 - Возрастные особенности пациентов с ГКМП

Показатель	Категории	Вариант клинического течения ГКМП			p
		Стабильное течение	Прогрессирующее течение	вариант ФП	
Возрастные группы	Молодые (от 21 года до 35 лет)	3 (25,0)	3 (11,5)	0 (0,0)	0,027* p ₁₋₃ = 0,014
	Средний возраст (от 36 до 60 лет)	8 (66,7)	13 (50,0)	3 (27,3)	
	Пожилые (от 61 года до 75 лет)	1 (8,3)	10 (38,5)	8 (72,7)	

p - статистическая значимость межгруппового различия оценена с помощью критерия хи- квадрат Пирсона.

При анализе распределения пола по вариантам течения не обнаружено статистически значимых различий (p=0,274) (Рисунок 2.2). Индекс массы тела (ИМТ) пациентов с различными вариантами течения ГКМП варьировал от 25 до 30 кг/м, т.е. дефицита массы тела и ожирения зарегистрировано не было (Таблица 2.2).

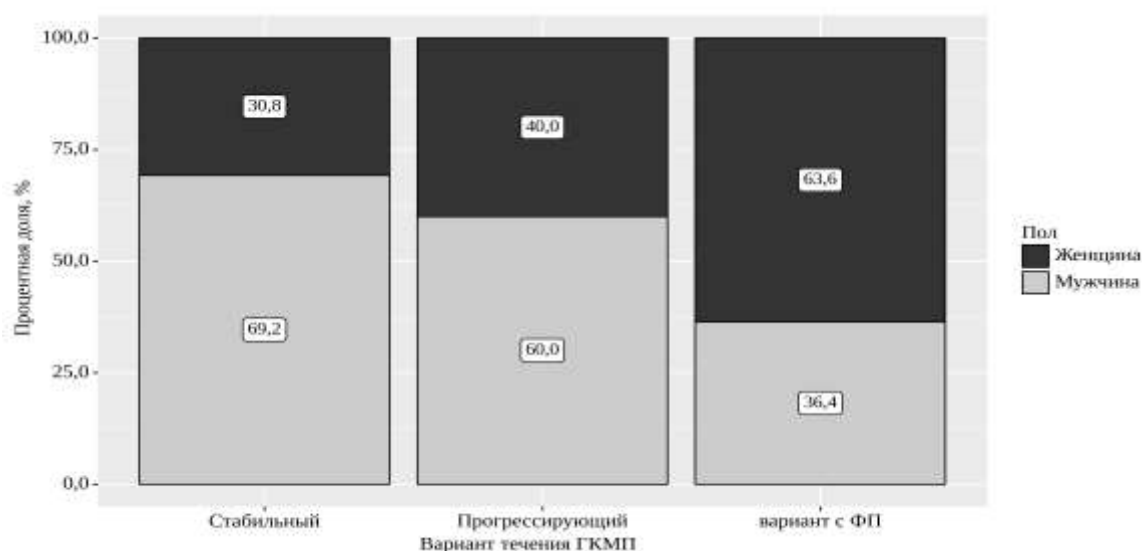


Рисунок 2.2 - Анализ распределения пола в зависимости от варианта течения ГКМП

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.

Спорадическая форма ГКМП наблюдалась в 66% случаев (у 32 пациентов). Семейная форма ГКМП отмечена в 34 % случаев (у 16 пациентов) и была установлена при тщательном сборе семейного анамнеза, а именно установления случаев ВСС и ГКМП у ближайших родственников.

При проведении Эхо-КГ исследования, было установлено, что в больше половине случаев отмечалась ассиметричная форма, преимущественно умеренная гипертрофия всей МЖП.

В 40% случаев (у 19 пациентов) наблюдался обструктивный вариант течения ГКМП, в 8% случаев (у 4 пациентов) - латентная обструкция и в 52% случаев (у 25 пациентов) отмечен необструктивный вариант течения.

Пациенты с ГКМП были разделены на 3 группы по клиническим вариантам течения:

В 1 группу вошли пациенты со стабильным вариантом течения ГКМП (n=13). В исследуемой когорте больше половины участников (67%) предъявляли жалобы только на одышку в равной степени, как при высокой, умеренной и низкой физической активности (Рисунок 2.3). Необструктивная форма наблюдалась в 85% случаев (Рисунок 2.4), Низкий риск ВСС наблюдался в 100% случаев (Рисунок 2.5). Пациенты не имели в анамнезе неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ИМ, ХСН, стенокардии напряжения и ОНМК) (Таблица 2.2). По данным ЭХО-КГ исследования ТЗСЛЖ составила 1,3 см[1,2;1,7], ТМЖП - 1,7 см [1,5;1,8], ОЛП - 70мл [63;73], ИОЛП- 32 мл/м² [28,1;40,4], ММЛЖ - 345±109 г, ИММЛЖ - 158 г/м² [136;203] (Таблица 2.4). Средняя ФВ ЛЖ 62% [59,5;68] (Таблица 2.4). По степени диастолической дисфункции пациенты распределялись следующим образом: ДД 1 степени - 6 человек (46,2%), ДД 2 степени - 3 человека (23,1%) (Таблица 2.4). Средний уровень ГД ВТЛЖ составил 9 мм.рт.ст. [8;17] (Таблица 2.4). Больше половины участников исследования получали терапию бета-блокаторами (n=10) (Таблица 2.2).

Во 2 группу наблюдения включены пациенты с симптомно прогрессирующим вариантом течения ГКМП (n=25), среди них 16 мужчин, средний возраст составляет 56±13 лет (Таблица 2.2). 40% пациентов имели обструктивный вариант ГКМП, 10% - латентную обструкцию, средний ГД ВТЛЖ по данным ЭХО-КГ составлял 22[10;57] (Рисунок 2.4). 92% пациентов (n=23) предъявляли жалобы на одышку при умеренной и низкой физической активности (Рисунок 2.3). Также 28% пациентов (n=7 человек) жаловались на кардиалгии при умеренной физической активности, по ФК стенокардии напряжения пациенты распределены следующим образом: II ФК у 5 пациентов (20%), III ФК у 2 пациентов (8%) (Таблица 2.2). Синкопальные состояния отмечены у 40% пациентов (n=10), высокий риск ВСС зарегистрирован у 9 пациентов (36%) (Таблица 2.2). По ФК ХСН пациенты распределялись следующим образом: ПФК – 7 пациентов (28%), III ФК – 8 пациентов (32%) (Таблица 2.2). Неблагоприятные сердечно-сосудистые события, а именно ИМ отмечен у 3 пациентов (12%), ОНМК у 4 пациентов (16%) (Таблица 2.2). В соответствии с классификацией ЖЭС по

Лаун-Вульффу пациенты распределялись следующим образом: 1 тип – 16 пациентов (70%), 2 тип- 4 пациента (17%), 3 тип - 2 пациента (8%) (Таблица 2.2). Пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии отмечены у 25 % пациентов (n=6 человек) (Таблица 2.2). Согласно данным ЭХО-КГ исследования: ТЗСЛЖ составила 1,5см[1,2;1,6], ТМЖП - 1,7 см [1,5;2,0], ОЛП - 73мл [65;93], ИОЛП- 42 мл/м² [32,8;48,2], ММЛЖ - 344±82г, ИММЛЖ - 178 г/м² [152;198] (Таблица 2.4). Средняя ФВ ЛЖ 60% [53;63] (Таблица 2.4). По степени диастолической дисфункции пациенты распределялись следующим образом: ДД 1 степени - 13 человек (54,2%), ДД 2 степени - 9 человек (37,5%) (Таблица 2.4). Больше половины участников принимали бета-блокаторы (n=16) и диуретики (n=18), 40% пациентов (n=10) получали блокаторы кальциевых каналов, а 24 % (n=6) антиаритмическую терапию (таблица 2.2).

В 3 группу наблюдения включены пациенты с ФП при ГКМП (n=11), среди них 4 мужчин, средний возраст 63±6 лет. Больше половины пациентов имели обструктивный вариант, средний ГД ВТЛЖ - 70[49;116] мм.рт.ст.(Рисунок 2.4). Постоянная форма ФП зарегистрирована у 64% пациентов (n=7), пароксизмальная форма у 36% (n=4). Все пациенты (100%) предъявляли жалобы на одышку при умеренной и низкой физической активности (Рисунок 2.3). Также 36% пациентов (n=4) жаловались на кардиалгии при умеренной физической активности, у 4 пациентов (36%) зарегистрирована стенокардия ПФК (Таблица 2.2). Синкопальные состояния отмечены у 3 пациентов, высокий риск ВСС зарегистрирован у 36% пациентов (n=4), в связи, с чем у 3 пациентов установлен ЭКС, а у 2 пациентов ИКД (Таблица 2.2). По ФК ХСН пациенты распределялись следующим образом: ПФК – 3пациента (27%), III ФК – 7 пациентов (63%) (Таблица 2.2). Неблагоприятные сердечно-сосудистые события, а именно ИМ отмечен у 1 пациента, ОНМК у 6 пациентов (55%) (Таблица 2.2). Миэктомия в анамнезе у 6 пациентов (54,5%) (Таблица 2.2). В соответствии с классификацией ЖЭС по Лаун-Вульффу пациенты распределялись следующим образом: 1 тип – 4 пациента (36%), 2 тип- 4 пациента (36%), 4 тип- 1 пациент (Таблица 2.2). Пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии отмечены у 45 % пациентов

(n=5 человек) (Таблица 2.2). Согласно данным ЭХО-КГ исследования: ТЗСЛЖ составила 1,3см[1,2;1,4], ТМЖП - 1,7 см [1,5;2,0], ОЛП - 94мл[83;139], ИОЛП- 46 мл/м2 [40;65], ММЛЖ - 268±50г, ИММЛЖ - 147 г/м2 [124;156] (Таблица 2.4). Средняя ФВ ЛЖ 57% [54;63] (Таблица 2.4). Больше половины участников принимали бета-блокаторы (n=8) и диуретики (n=9), 18% пациентов (n=2) получали блокаторы кальциевых каналов, а 45 % (n=5) антиаритмическую терапию (Таблица 2.2).

Контрольная группа представлена 33 здоровыми добровольцами, среди них 15 мужчин, средний возраст 56[51;63] лет (Таблица 2.5). 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 (Таблица 2.5).

Практически все пациенты с вариантом прогрессирующего течения и вариантом ФП жаловались на одышку при умеренной и низкой физической нагрузке (p= <0,001) (Рисунок 2.3).

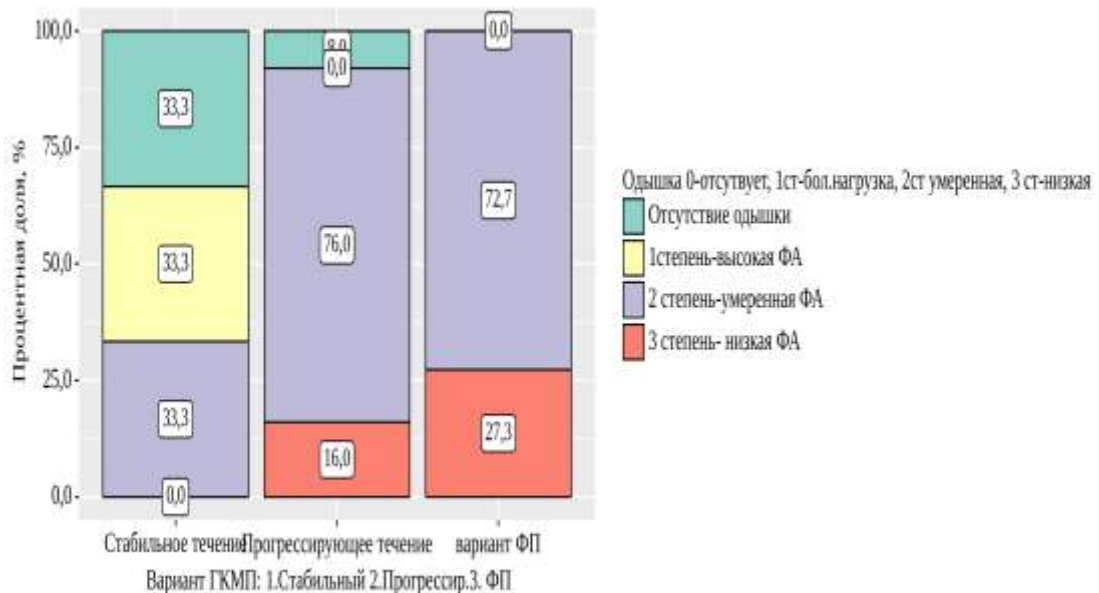


Рисунок 2.3 - Анализ частоты жалоб на одышку в зависимости от варианта течения ГКМП

При анализе межгруппового различия обструктивный вариант ГКМП наиболее характерен для варианта течения с ФП ($p=0,02$) (Рисунок 2.4).

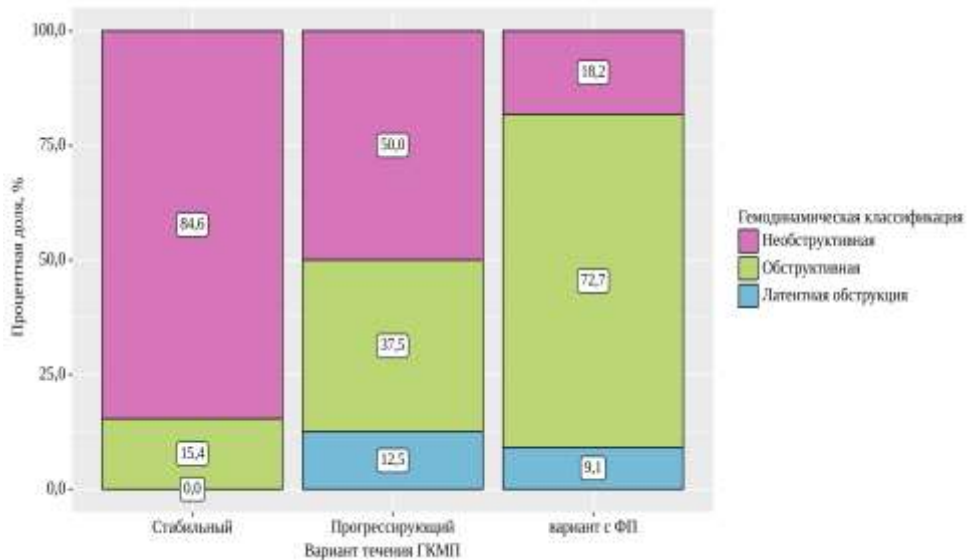


Рисунок 2.4 – Распределение наличия обструкции от варианта течения ГКМП

У трети пациентов прогрессирующего и ФП течения ГКМП отмечался высокий риск ВСС ($p=0,006$) (Рисунок 2.5). Риск ВСС рассчитывался с помощью разработанного Европейским обществом кардиологов калькулятора по расчету риска возникновения ВСС у пациентов с ГКМП (HCM Risk- SCD calculator).

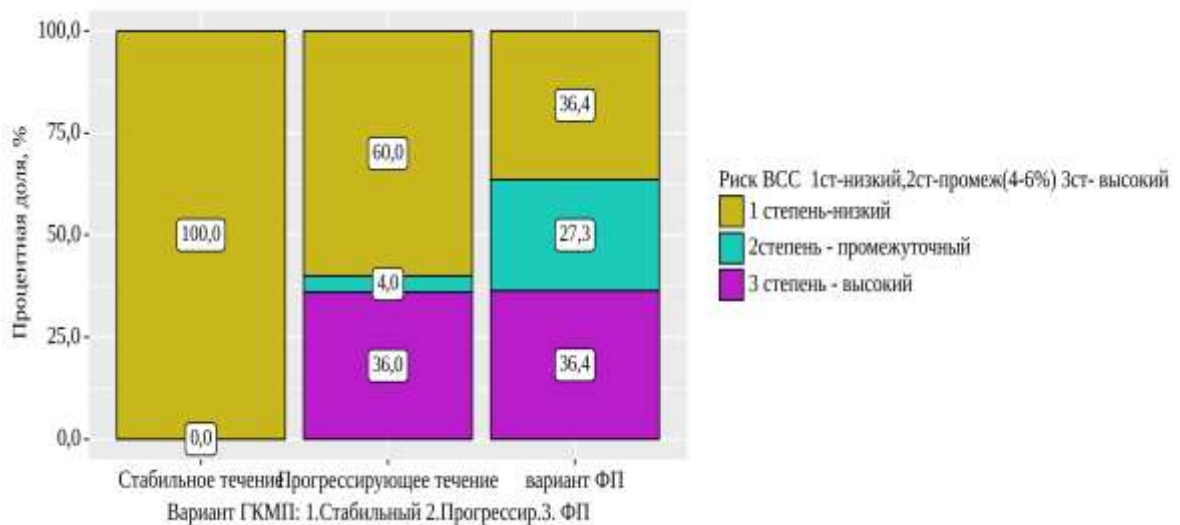


Рисунок 2.5 - Анализ риска ВСС в зависимости от варианта течения ГКМП

При варианте течения ФП зарегистрирована более высокая частота возникновения тромбоэмболических осложнений - ОНМК ($p=0,035$) (Таблица 2.2). ХСН II и III ФК (по NYHA) отмечена в больше половины случаев прогрессирующего и ФП течения при сравнении со стабильным ($p < 0,001$) (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Сравнительная клинико-демографическая характеристика групп пациентов с различными вариантами течения ГКМП

Группа/ Показатель	Гипертрофическая кардиомиопатия			Критерий p
	1 Стабильный	2 Прогрессирующий	3 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%)	$p=0.131$
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%)	$p=0,47$

Продолжение Таблицы 2.2

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
ЖЭС по Лаун- Вульффу, (n/%):				p=0,28
1 тип	8(61,5)	16(69,6)	4(36,4)	
2 тип	3(23,1)	4(17,4)	4(36,4)	
3 тип		2(8,7)		
4 тип		1(4,3)	1(9,1)	
ЖТ, (n/%)	-	6(25)	5(45)	p=0,10
АВ блокада, (n/%):	-			p=0,27
1 степени			1(9,1)	
2 степени		2(8,3)		
3 степени			1(9,1)	

ИМТ - Индекс массы тела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИМ-инфаркт миокарда; ХСН-хроническая сердечная недостаточность; ВСС - Внезапная сердечная смерть; ЭКС-электрокардиостимулятор; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ЖЭС – желудочковая экстрасистола; ЖТ – желудочковая тахикардия; АВ блокада- атриовентрикулярная блокада; p- статистическая значимость межгруппового различия оценена с помощью критерия Краскела-Уоллиса, хи-квадрат Пирсона, апостериорные сравнения с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

У пациентов всех вариантов течения ГКМП наблюдается неблагоприятный тип ремоделирования миокарда – концентрическая гипертрофия (значимое возрастание ИММЛЖ и ИОТ>0,42). 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) (Таблица 2.3). Снижение ММЛЖ и ИММЛЖ в исследуемой когорте объясняется наличием ранее проведенных микэтомий в анамнезе,

особенно чаще встречающееся в группе варианта течения с ФП при сравнении с таковыми ($p=0,001$) (Таблица 2.2).

Таблица 2.3 – Эхокардиографические параметры пациентов с различными вариантами течения ГКМП

Параметры	Стабильный	Прогрессирующий	В-т с ФП	Критерий р
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* $p_{3-1}=0,03$
Индекс ОЛП, 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* $p_{2-3}=0,04$
Индекс ММЛЖ, г/м ²	158[136;203]	178[152;198]	147[124;156]	<0,017* $p_{3-2}=0,01$
ИОТ миокарда, усл.ед.	0,52[0,49;0,72]	0,65[0,51;0,77]	0,57[0,50;0,62]	0,45
ФВ, %	62[59,5;68]	60[53;63]	57[54;63]	0,05
Е/А	1,01[0,7;1,29]	0,98[0,71;1,47]	-	0,87
ДД 1 степени	6 (46,2)	13(54,2)		0,196
ДД 2 степени	3 (23,1)	9 (37,5)		
Гр.ВТЛЖ, мм.рт.ст.	9[8;17]	22[10;57]	70[49;116]	0,014* $p_{2-1}=0,05$ $p_{3-2}=0,05$

ОЛП- объем левого предсердия; ММЛЖ- масса миокарда левого желудочка; ИОТ миокарда- индекс относительной толщины миокарда; ФВ- фракция выброса; Е/А- диастолическая дисфункция; критерий р- достоверность различий оценена с помощью F-критерия Фишера; критерия Краскелла-Уоллиса, апостериорные сравнения с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Был проведен анализ сопутствующей патологии у пациентов с ГКМП. (Таблица 2.4) Сопутствующая патология у всех пациентов с ГКМП встречалась в половине случаев, в основном представлена заболеваниями ЖКТ, легких и

щитовидной железы. Отмеченные заболевания находились в стадии ремиссии или компенсации.

Таблица 2.4 - Сопутствующие заболевания у пациентов с ГКМП

Сопутствующая патология	Всего
Патология ЖКТ (ЯБ желудка и 12перстной кишки)	6(38%)
Патология легких: Бронхиальная астма Обструктивный бронхит	2(12%) 3(26%)
Заболевания ЩЖ: Диффузные изменения Узловой зоб	13(86,2%) 1(9,1%)

Пациенты стабильного варианта течения ГКМП были младше лиц групп сравнения ($p=0,001$), однако пациенты с вариантом течения ФП были старше($p=0,001$) (Таблица 2.5). Участники обеих групп были сопоставимы по полу, ИМТ, показателям липидного спектра, глюкозы, уровню АД (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 - Сравнительная клиничко-демографическая характеристика групп

Группа/ Показатель	1	2	3	4	Критерий p
	Контроль	ГКМП			
		Стабильный	Прогрессирующий	В-т ФП	
Количество, n	33	13	25	11	-
Возраст, годы	56[51;63]	41±12	56±13	63±6	<0,001* $p_{1-2} = 0,001$ $p_{3-2} = 0,001$ $p_{1-4} = 0,001$
Пол: М/Ж, n/%	15/18 (45/55%)	8/4 (67/33%)	16/10 (62/38%)	4/7 (36/64)	$p=0,305$
ИМТ, кг/м ²	26 [22;28]	29[25;32]	27[25;30]	27[25-29]	$P=0,136$
Среднесуточное АД, САД/ДАД мм.рт. ст	130±10/ 79±9	128±10	140±15	141±18	$P=0,068$

Продолжение Таблицы 2.5

ЧСС _{ср.} , уд/мин.	66±7	76[67-83]	65[60-71]	76[70-81]	0,145
ОХС, ммоль/л	5,6 (4,8; 6,2),	4 ± 1	5 ± 1	5 ± 1	0,443
ТГ, ммоль/л	2,1 (1,2; 2,4)	1[1; 2]	1[1; 2]	1[1; 2]	0,858
ЛПНП, ммоль/л	3,3 (2,5; 3,9)	2[2;3]	3[2;3]	3[2;4]	0,173
Глюкоза, ммоль/л;	4,9 (4,8; 5,1)	5[5;6]	5[5;6]	6[5;6]	0,411

критерий р- достоверность различий оценена с помощью хи-квадрат Пирсона; критерия Краскелла-Уоллиса, апостериорные сравнения с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

2.4. Методы исследования

2.4.1. Общеклиническое обследование

Все пациенты, включенные в исследование, проходили стандартное клиническое обследование в рамках кардиологического отделения. От всех участников исследования получено письменное согласие на проведение клинических исследований. При обследовании пристальное внимание уделялось детальному сбору жалоб, анамнезу заболевания, включая ретроспективный анализ медицинской документации из стационаров и амбулаторных карт, анамнез жизни ближайших родственников. Также проводился осмотр с определением антропометрических данных, измерением АД, ЧСС и физикальным осмотром пациента.

В соответствии с существующими классификациями оценивались основные клинические симптомы:

- 1) Стенокардия классифицировалась по функциональным классам – I, II, III, IV (Канадская классификация (1976г.).
- 2) ХСН определялась по функциональным классам NYHA

3) Желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) классифицирована по В.Lown, М.Wolf, в модификации М.Ryan: I тип - до 30 экстрасистол за любой час мониторирования; 2 тип – свыше 30 экстрасистол за любой час мониторирования; 3 тип – полиморфные экстрасистолы; IV а – парные экстрасистолы, IV б – групповые экстрасистолы, триплеты и более короткие пробежки ЖТ.

В регистрационную карту также вносились симптомы, каждый из которых определялся по степени выраженности:

1) Одышка является одним из первых маркеров диастолической дисфункции у данной когорты больных. Количественная оценка одышки представлена следующим образом:

- 1 степень – большая нагрузка -подъем на 4-5 этаж.
- 2 степень – средняя нагрузка - подъем на 3-4 этаж, ходьба более 150-200 метров
- 3 степень – малая нагрузка - подъем на 2 этаж, медленная ходьба 100-150 метров.

2) В основе классификации синкопальных состояний по степеням лежит интенсивность выполняемой нагрузки, приводящих к развитию синкопэ.

- 1 степень – большая нагрузка - подъем на 4-5 этаж.
- 2 степень – средняя нагрузка - подъем на 3-4 этаж, ходьба более 150-200 метров
- 3 степень – малая нагрузка - подъем на 2 этаж, медленная ходьба 100-150 метров.

Всем участникам исследования проводились следующие лабораторные исследования:

1) Общеклиническое исследование крови — выявление анемии (тест, позволяющий заподозрить некоторые фенокопии ГКМП) и исключение острого системного воспалительного синдрома.

2) Биохимическое исследование крови, включающее в себя оценку белкового обмена(общий белок, альбумин), глюкозы, оценку печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ,) содержания общего и свободного билирубина, креатинина с

последующим подсчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD, мочевой кислоты, мочевины, уровня K^+ , Na^+ , липидного спектра (уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина высокой и низкой плотностей).

3) коагулограмма – оценка протромбинового индекса, АЧТВ, МНО и фибриногена.

4) Определение гормонов ЩЖ (ТТГ, Т3, Т4).

Всем лицам, включенным в исследование, проводились стандартные инструментальные исследования:

1) Электрокардиография (ЭКГ) покоя — это графическая оценка биоэлектрических потенциалов работы миокарда в покое. Регистрация ЭКГ производилась при помощи аппарата SHILLER AT-5, Швейцария, в 12 грудных отведениях. Оценивался ритм в покое, ЧСС (ЧЖС в случае фибрилляции предсердий), оценка степени гипертрофии с использованием индекса Соколова-Лайона ($SV1+RV5, V6 > = 3,5 \text{ mV-35mm}$), а также Корнельских критериев гипертрофии ЛЖ, оценка амплитуды зубцов R, определение интервалов PQ, ORS, QT, QTc, оценка нарушений ритма и проводимости сердца, динамики сегмента ST.

2) Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру — непрерывная запись ЭКГ в 2-3 отведениях в течение суток в условиях свободной активности пациента, с последующей дешифровкой off-line на специальном дешифраторе. Регистрация проводилась двухканальным аппаратом SHILLER MT-100, Швейцария. Проводилось исследование источника ритма сердца, ЧСС или частота желудочковых сокращений (ЧЖС) оценка эпизодических нарушений ритма и проводимости сердца, динамики сегмента ST, симптомных и бессимптомных эпизодов ишемии миокарда.

3) Трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ) производилась аппаратом Acuson Sequoia, Siemens, Германия, с использованием УЗИ-датчика с частотой 3,5 МГц в М- и В-режимах по стандартному протоколу исследования (в горизонтальном положении исследуемого пациента на спине лежа, при затрудненной визуализации структур сердца — в положении лежа на левом боку). Оценка

внутрисердечной гемодинамики проводилась в доплеровском режиме. Все измерения выполнялись в трех сердечных циклах, данные представлены в средних величинах. Оценивались морфометрические показатели: толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), конечно-систолический размер полости ЛЖ (КСР ЛЖ), конечно-диастолический размер полости ЛЖ (КДР ЛЖ), максимальный переднезадний размер левого предсердий, также проводилась визуальная оценка наличия участков нарушений локальной сократимости различных сегментов ЛЖ. На основании полученных данных, вычислялись дополнительные параметры по стандартизированным формулам, а именно:

- фракция выброса ЛЖ, отображающая глобальную сократимость миокарда и рассчитанную по формуле – $ФВ = (КДО - КСО / КДО) * 100\%$

- масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г), рассчитанная по формуле: $ММЛЖ = 0,8 \times [1,04 \times (МЖП + КДР + ЗСЛЖ) * 3 - КДР * 3] + 0,6$

- индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²), рассчитанный по формуле: $ИММЛЖ = ММЛЖ / \text{Площадь поверхности тела (ППТ)}, м^2$.

- индекс объема левого предсердия (ИОЛП, мл/м²), рассчитанный по формуле: $ИОЛП = \text{Объем левого предсердия (ОЛП, мл)} / \text{Площадь поверхности тела (ППТ)}, м^2$.

- индекс относительной толщины миокарда (ИОТ миокарда, усл.ед.), рассчитанный по формуле: $ИОТ = (2 \times ТЗСд) / КДР$.

- средний градиент давления в выходном тракте ЛЖ (ГД ВТЛЖ, мм.рт.ст.), рассчитанный по формуле: $PG_{mean} = 2,4V^2_{max}$.

Оценка диастолической функции ЛЖ была выполнена в доплеровском режиме на основании кривой трансмитрального кровотока - отношение пиков E/A.

4) Стресс-Эхокардиография проводилась в случаях выраженной гипертрофии и при усилении клинической симптоматики на фоне нагрузки для решения вопросов о необходимости хирургической коррекции заболевания.

5) Суточное мониторирование АД проводилось с целью оценки уровня систолического и диастолического АД в дневные часы и в ночное время при помощи аппарата Meditech АВРМ-02/0(Венгрия).

Также проводилось рентгенографическое исследование легких и органов грудной полости в одной (прямой) плоскости, УЗИ магистральных артерий головы, УЗИ брюшной полости и почек, УЗИ щитовидной железы. Все клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные исследования вносились в разработанную индивидуальную регистрационную карту и электронную базу.

2.4.2. Получение материала для специального исследования у пациентов с ГКМП

Забор крови осуществлялся из кубитальной вены (3мл) в горизонтальном положении, натощак и в утренние часы. Затем образец центрифугировали в течение 15 минут, получали плазму, аликвотировали в маркированные вторичные пластиковые пробирки Ерpendorf и хранили при -80 гр. в морозильной камере до проведения лабораторного исследования. Непосредственно перед анализом образцы плазмы размораживались в течение часа при комнатной температуре в неподвижном состоянии. Повторное замораживание оттаявших образцов не допускалось. Концентрация всех биомаркеров в одном образце измерялась одномоментно.

2.4.3. Методы исследования маркеров эндотелиальной дисфункции и маркеров фиброза в сыворотке крови

Определение концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови

Количественное содержание ЭТ-1 в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем (Biomedica, Австрия) согласно инструкции производителя. Референсное значение: Медиана – 0,26 фмоль/л.

Определение концентрации E-селектина в сыворотке крови

Количественное содержание E-селектина в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного ИФА с применением стандартного тест набора (Bender Medsystem, Австрия) в соответствии с инструкцией производителя. Референсные значения: 21-186 нг/мл

Определение концентрации фактора Виллебранда в сыворотке крови

Количественное содержание фактора Виллебранда в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного ИФА с применением стандартного тест набора (Technoclone GmbH, Австрия) в соответствии с инструкцией производителя. Референсные значения: 0,5-1,5 МЕ/мл

Определение концентрации ММП-9 в сыворотке крови

Количественное содержание ММП-9 в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного ИФА с применением стандартного тест набора (Bender Medsystem, Австрия) в соответствии с инструкцией производителя. Референсные значения: 2,0-139,4 нг/мл

Определение концентрации ТИМП-1 в сыворотке крови

Количественное содержание ТИМП-1 в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного ИФА с применением стандартного тест набора (Bender Medsystem, Австрия) в соответствии с инструкцией производителя. Референсные значения: 9-321 нг/мл.

2.4.4. Протокол исследования структурно-функциональных параметров сосудистой стенки с применением пальцевой фотоплетизмографии

Согласно протоколу для подготовки к данному исследованию состояния сосудистой стенки всем пациентам за 24 часа до проведения исследования было строго рекомендовано отказаться от приема алкогольных напитков, кофе и курения, вазоактивных препаратов. Манипуляция проводилась в утреннее время, до приема средств медикаментозной терапии и пищи, в спокойной обстановке после получасового отдыха в комфортном для пациента положении тела и температуры помещения пребывания (21–23 °С). До момента проведения манипуляции пациенту выполняли измерение АД на левой руке три раза с использованием тонометра OMRON M10-IT, OMRON Healthcare Co., Ltd, Япония. Фотоплетизмография производилась при помощи аппарата «Ангиоскан-01» («Ангиоскан», Россия).

Во время проведения теста исследуемый находился в положении "сидя", на концевую фалангу указательного пальца правой руки пациента устанавливался оптический датчик (канал №1), который считывал сигнал с пальца руки, где проводилась проба с реактивной гиперемией. На фалангу левой руки накладывался контрольный датчик (канал №2), который считывал сигнал с руки, находящейся в состоянии покоя. Затем в течении 1 мин регистрировался фотоплетизмографический сигнал, на основе которого был проведен анализ скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Впоследствии обработка полученного сигнала позволяет детально оценить структурные изменения стенки крупных сосудов (плечевая артерия) и МЦР.

Оценка автоматизированного контурного анализа пульсовой волны в рамках данного исследования включала в себя:

1) Индекс жесткости стенки крупных сосудов (stiffness index, SI)- параметр, позволяющий судить об эластичности и скорости прохождения пульсовой волны по аорте и ее ветвям, рассчитанный по формуле:

$$SI(m/c) = L(m)/T (c), \text{ где}$$

L- длина аорты (м), T- время распространения пельсовой волны (с).

Нормальные значения SI - 5-8м/с [29].

2) Индекс отражения (reflection index, RI) - параметр, отражающий структурное состояние мелких мышечных артерий, рассчитывается по формуле:

$$RI = (B/A) * 100\%, \text{ где}$$

B-отраженная волна, A-прямая волна.

В норме индекс отражения (RI) составляет менее 30% [130].

Затем, проводилась оценка вазомоторной функции эндотелия в пробе с реактивной гиперемией. Данная проба выполнялась с помощью накладывания манжеты тонометра на предплечье и последующим нагнетанием воздуха до 240 мм.рт.ст. и фиксацией в течение 5 минут [83]. После стравливания воздуха из манжеты автоматически производилась запись полученных сигналов по двум каналам, что позволяет исключить влияние эндотелий-независимых стимулов.

Оценка вазомоторной функции эндотелия в рамках данного исследования включала в себя:

1) Индекс окклюзии по амплитуде (IO) отражающий вазомоторную функцию эндотелия на уровне мелких мышечных артерий (мелкие резистивные артерии, артериолы) и определяющийся по формуле:

$$IO = \text{Aрг}/A, \text{ где}$$

Aрг- амплитуда пульсовой волны после пробы с реактивной гиперемией, A - амплитуда в состоянии покоя.

На нарушение вазомоторной функции эндотелия на уровне МЦР указывает значение IO по амплитуде менее 2 [32].

2) Индекс окклюзии по фазовому сдвигу (shift faze, SF) отражает вазомоторную функцию эндотелия на уровне магистральных сосудов. Данный индекс определяется временем отставания пульсовой волны после проведения пробы от таковой, где проба не выполнялась. При сохранной вазомоторной функции эндотелия на уровне крупных сосудов величина SF составляет более 10 м/с [32].

2.4.5. Протокол исследования структурно-функциональных параметров микроциркуляторного русла с применением компьютерной видеокапилляроскопии

Перед проведением КВК пациент свободно сидит на стуле в течение 15-20 минут при температуре помещения 22-25С, в течение 4 часов обследуемые должны были воздерживаться от курения и кофеина. Капилляроскопия не проводилась пациентам, недавно подвергшимся косметическим процедурам (в течение последних двух недель), включающих область ногтевого ложа. КВК производилась при помощи аппарата «Капилляроскан-1» (ТУ 9442-001-82402834-2008 ООО «Новые энергетические технологии», Россия).

Во время проведения манипуляции исследуемый находился в положении «сидя», рука пациента помещалась на штатив. Областью исследования являлся средний палец правой руки в зоне близкой к эпонихию. Данная зона выбрана потому, что капилляры эпонихия, ввиду своего параллельного расположения к поверхности кожи могут быть визуализированы на всем протяжении в отличие от капилляров других областей, где они расположены под углом в 90 градусов относительно поверхности кожи. Область исследования вначале подвергалась обезжириванию 70% этиловым спиртом, после чего наносилось 2-3 капли густой иммерсионной жидкости (для уменьшения светорассеяния и светопреломления кожи). Затем производилась последовательная запись трех видеофрагментов кожи пальца (увеличение $\times 200$) в состоянии покоя, после проведения пробы с реактивной гиперемией по методике Celermajer D.S. [84] и теста с венозной окклюзией по методике Noon J.P.[187]. Далее проводилась оценка плотности капиллярной сети (ПКС), посредством подсчета количества капилляров на единицу площади (Ед/ мм²) на каждом из видеофрагментов с последующим определением средних значений.

Оценка структурных параметров капиллярного русла в рамках данного исследования включала в себя:

1) Плотность капиллярной сети в покое (ПКСП) – количество капилляров, способных к перфузии в покое [216].

2) Плотность капиллярной сети после венозной окклюзии (ПКСво) - истинное количество капилляров, куда также отнесены капилляры, которые в покое не перфузируются [54].

Оценка функциональных параметров капиллярного русла в рамках данного исследования включала в себя:

1) Плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг) в норме должна увеличиваться, так как происходит дополнительное включение капиллярного резерва. В случае если ПКСрг меньше таковой в покое наблюдается функциональное разрежение капилляров. Таким образом, несмотря на то что данный параметр является структурным, он отражает функциональное состояние капилляра [29].

2) Процент перфузируемых капилляров (ППК) – расчетный параметр, на его основании можно сделать вывод о том, какой процент капилляров, от максимально возможного, включен в работу после пробы с реактивной гиперемией. Данный параметр рассчитывается по формуле:

$$\text{ППК} = (\text{ПКСрг} / \text{ПКСво}) \times 100\%$$

В норме ППК составляет $92,5 \pm 5,3\%$ [83].

3) Процент капиллярного восстановления (ПКВ) – расчетный параметр, отражающий процент капилляров от максимального их количества, который может быть дополнительно включен в работу после проведения пробы с реактивной гиперемией. ПКВ рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{ПКВ} = (\text{ПКСрг} - \text{ПКСП}) / \text{ПКСво} \times 100\%$$

В норме ПКВ составляет $16,5 \pm 7,1\%$ [83].

Важно подчеркнуть, что в настоящее время не существует четко установленных значений для параметров плотности капиллярной сети. В представленной работе, полученные данные сопоставлялись с таковыми у лиц контрольной группы.

2.5. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010, Statistica (V. 12.0), StatTech V2.6.5, Stata 14.1. Проверка на нормальное распределение данных проводилась с использованием критериев Шапиро-Уилка (при числе наблюдений менее 50). Данные, при нормальном распределении представлены в виде средних арифметических величин и стандартного отклонения ($M \pm \delta$). Полученные данные при ненормальном распределении представлены в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me – медиана, $Q1; Q3$ - квартили. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для сравнения двух групп с количественными данными, имеющими распределение отличное от нормального, применялся U-критерий Манна-Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Критерий хи-квадрат χ^2 использовался для оценки признаков, измеряемых в категориальной шкале.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями при ассиметричном распределении данных оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. В дальнейшем проводилась оценка тесноты связи по шкале Чеддока.

Для определения предикторов рассматривались логистические регрессионные модели и приводились значения отношения шансов (OR) с 95% доверительными интервалами (ДИ) и критериями статистической значимости (p). В качестве нескорректированных (Unadjusted) рассматривается однофакторная

модель, в которую включается только зависимая и объясняющая (предиктор) переменная. В качестве скорректированной Adjusted рассматривается модель, в которую по умолчанию включены показатели пола, возраста, ИМТ.

Для определения точки отсечения (cut-off point) используется коэффициент Юдена, полученный на основании показателей специфичности и чувствительности. Полученная точка наблюдений, в которой он принимает максимальное значение является точкой отсечения. Расчет коэффициента осуществляется по формуле: Чувствительность + Специфичность – 1.

Для определения качества модели строится ROC-кривая, рассматривается показатель AUC (площадь под ROC-кривой), который с учетом доверительного интервала должен находиться в пределах выше 0,5.

Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Межгрупповая оценка структурно-функциональных изменений крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с различными вариантами клинического течения ГКМП и пациентов без ССЗ с применением пальцевой фотоплетизмографии

Анализ межгруппового различия ФПГ параметров представлен в Таблице 3.1. Согласно представленным результатам, у пациентов с ГКМП всех вариантов течения отмечаются изменения структурных параметров в виде повышенной жесткости как крупных сосудов (SI), так и сосудов МЦР (RI), тем не менее 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 индекса окклюзии по амплитуде (IO) характерно для пациентов с прогрессирующим вариантом течения ГКМП ($p < 0,001$). 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 достоверной связи ($p= 0,08$).

Таблица 3.1 - Межгрупповое различие структурно-функциональных параметров сосудов по данным пальцевой фотоплетизмографии

Показатели	Референс	ГКМП			Контроль	p
		Стаб.	Прогр.	Вар.ФП		
<i>SI, м/с</i>	менее 8м/с	9[8;12]	10[8;12]	8[6;10]	8[7;9]	0,17
<i>RI, %</i>	менее 30%	32±17	32±18	34±22	32±16	0,99

Продолжение Таблицы 3.1

Результаты пробы с реактивной гиперемией (окклюзионная проба)						
<i>IO, усл.ед.</i>	более 2,0	1,2[0,8;1,7]	1[1,1;1,4]	1,3[1,2;1 ,4]	2[2;3]	<0,001 p ₄₋₁ = 0,008 p ₄₋₂ = 0,001 p ₄₋₃ = 0,001
<i>SF, м/с</i>	более 10мс	4 [2;13]	4[1;8]	5[4;6]	8[5;12]	0,08

SI – индекс жесткости крупных проводящих артерий; RI- индекс резистентности мелких мышечных артерий; IO – индекс окклюзии по амплитуде; SF – индекс окклюзии по фазовому сдвигу; p- статистическая значимость межгруппового различия оценена с помощью критерия Краскела-Уоллиса, F-критерия Фишера, апостериорные сравнения с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Таким образом, при проведении пальцевой ФПГ у пациентов с различными вариантами течения ГKMП выявлена жесткость и вазомоторная дисфункция эндотелия на уровне сосудов крупного калибра и МЦР, особенно характерная для прогрессирующего варианта течения ГKMП.

3.2. Межгрупповая оценка структурно- функциональных изменений микроциркуляторного русла у пациентов с различными вариантами клинического течения ГKMП и пациентов без ССЗ с применением компьютерной видеокапилляроскопии

Анализ межгруппового различия структурно-функциональных параметров сосудов по данным КВК представлен в Таблице 3.2. У пациентов всех вариантов течения ГKMП 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). При оценке функциональных параметров МЦР отмечено статистически значимое снижение ПКСрг у пациентов всех вариантов течения ГКМП, особенно характерное для пациентов прогрессирующего варианта ГКМП ($p < 0,001$).

Таблица 3.2 - Различия структурно-функциональных параметров сосудов по данным компьютерной видеокапилляроскопии в группах

Показатель	Референс	1	2	3	4	Крит. р
		ГКМП				
		Стаб.	Прогресс.	В-т ФП	Контроль	
<i>Структурные параметры:</i>						
ПКСп, <i>кап/мм²</i>	53	51[50;52]	46 [35;56]	48[46;54]	76[61;84]	<0,001 p ₄₋₁ = 0,004 p ₄₋₂ = <0,001 p ₄₋₃ = 0,001
ПКСво,кап/ <i>мм²</i>	87	69[65;76]	62[59;64]	65[50;73]	87[78;98]	<0,001 p ₄₋₂ = <0,001 p ₄₋₃ = 0,001
<i>Функциональные параметры:</i>						
ПКСрг, <i>кап/мм²</i>	59	56[42;65]	52[51;53]	54[51;56]	86[70;100]	<0,001 p ₄₋₁ = 0,001 p ₄₋₂ = <0,001 p ₄₋₃ = 0,001
ППК,%	92,5± 5,3	95[75;100]	76[72;86]	92[82;96]	97[86;103]	0,102
ПКВ,%	16,5± 7,1%	9[7;12]	7[-7;15]	6[-3;20]	13[4;23]	0,305

ПКСп- плотность капиллярной сети в покое; ПКСво- плотность капиллярной сети после венозной окклюзии; ПКСрг- плотность капиллярной сети после реактивной гиперемии; ППК- процент перфузируемых капилляров; ПКВ- процент капиллярного восстановления; р- статистическая значимость межгруппового различия оценена с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

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.

3.3. Анализ маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброобразования у пациентов с различными вариантами течения ГКМП

Анализ маркеров ЭД и фиброза миокарда у пациентов с различными вариантами течения ГКМП представлен в Таблице 3.3. При оценке маркеров эндотелиальной дисфункции, нами не обнаружено повышения уровней Е-селектина и фактора Виллебранда, однако отмечено повышение уровней ЭТ-1 у пациентов всех вариантов клинического течения ГКМП, тем не менее 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, однако статистически значимого различия достигнуто не было ($p=0,59$; $p=0,90$ соответственно).

Таблица 3.3 - Анализ маркеров ЭД и фиброобразования у пациентов с различными клиническими вариантами течения ГКМП

	Референс	Стаб.	Прогресс.	В-т ФП	Критерий р
ЭТ-1, фмоль/л	Ме-0,26	0,50 [0,28; 1,2]	0,73[0,33;1,3]	0,60[0,30; 0,82]	0,77
Е-селектин, нг/мл	21-186	35 [33; 50]	36 [27; 53]	39[34;49]	0,80
ФВ, МЕ/мл	0,5-1,5	0,54[0,46;0,59]	0,56[0,5;0,6]	0,54[0,48; 0,62]	0,70

Продолжение Таблицы 3.3

ММП-9, нг/мл	2,0-139,4	226[201;271]	232[180;285]	260[235; 282]	0,59
ТИМП-1, нг/мл	9-321	410[267;478]	421[321;449]	382[310;45 1]	0,90

ФВ - фактор Виллебранда; ММП-9 –матриксная металлопротеиназа 9; ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-9; р – статистическая значимость межгрупповых различий оценена при помощи критерия Краскела-Уоллиса.

Таким образом, у пациентов с различными вариантами течения ГКМП обнаружены высокие уровни маркеров фиброза (ММП-9 и ТИМП-1), что обуславливает высокую активность фиброобразования у пациентов с ГКМП. В пользу обнаруженной дисфункции эндотелия свидетельствует и повышение уровня ЭТ-1 у пациентов с ГКМП.

3.4. Взаимосвязь структурно-функциональных ФПГ-параметров сосудистой стенки на разном сосудистом уровне и морфофункциональных параметров ЭХО-КГ, маркеров ЭД и фиброобразования у пациентов с ГКМП

Проведен корреляционный и регрессионный анализ структурно-функциональных ФПГ-параметров сосудистой стенки крупного (aSI; SF) и мелкого калибра(RI;IO) и следующих морфофункциональных параметров ЭХО-КГ: толщина ЗСЛЖ, толщина МЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ, ИОТ миокарда, ОЛП, ИОЛП, ФВ, соотношение Е/А; маркеров фиброобразования (ММП-9; ТИМП-1) и дисфункции эндотелия (ЭТ-1, Фактор Виллебранда, Е-селектин).

3.4.1. Корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи диастолической дисфункции (Е/А) и индекса отражения (RI, %)

При проведении корреляционного анализа обнаружена обратная, заметной тесноты связь по шкале Чеддока между ДД (Е/А) и индексом RI, % ($r_s = -0,537$; p

<0,001), особенно характерная для прогрессирующего варианта течения ($r_s = -0,60$; $p < 0,05$) (Рисунок 3.1).

Наблюдаемая зависимость показателя E/A от показателя RI, % описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{E/A} = -0,018 \times X_{RI} + 1,694$$

При увеличении индекса RI, который характеризует жесткость мелких мышечных артерий, на 1% следует ожидать снижение показателя E/A на 0,018. Полученная модель объясняет 28,5% наблюдаемой дисперсии параметров E/A.

Таким образом, выраженная жесткость мелких мышечных артерий приводит к ухудшению диастолической функции у пациентов с ГКМП, особенно у пациентов с прогрессирующим вариантом течения.

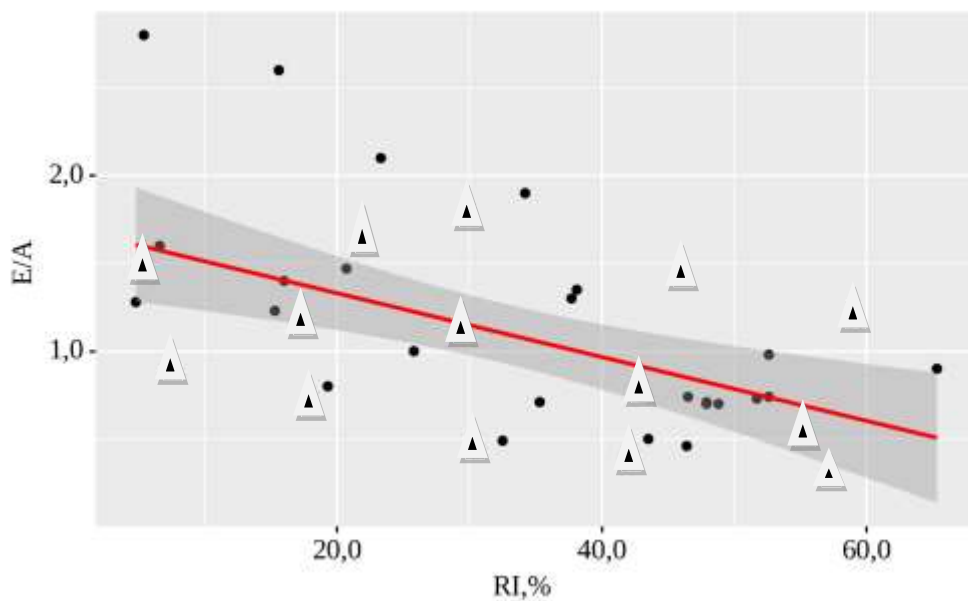


Рисунок 3.1 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость E/A от индекса отражения (RI, %)

3.4.2. Корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи индекса отражения (RI, %) и матричной металлопротеиназы -9 (ММП-9, нг/мл)

При проведении исследования обнаружена прямая корреляция между уровнем индекса RI, % и уровнем ММП-9 (нг/мл), слабой тесноты связи по шкале

Чеддока и 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 3.2).

Наблюдаемая зависимость индекса RI, % от уровня ММП-9 (нг/мл) описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{RI} = 0,058 \times X_{ММП9} + 18,933$$

При увеличении уровня ММП-9 на 1 нг/мл следует ожидать увеличение индекса RI на 0,058 %. Полученная модель объясняет 5,4% наблюдаемой дисперсии индекса RI.

Таким образом, повышение уровня ММП-9, отражающей усиленное фиброобразование, приводит к выраженной жесткости мелких мышечных артерий, наиболее характерное для пациентов с прогрессирующим вариантом течения ГКМП.

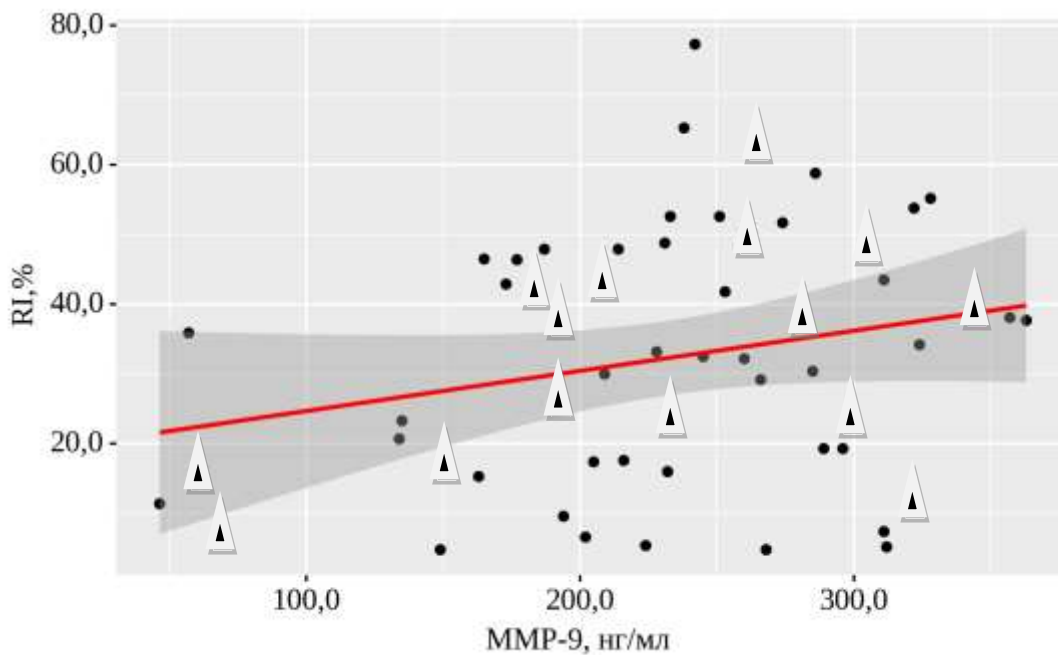


Рисунок 3.2 - График регрессионной функции, характеризующий зависимость индекса отражения (RI, %) от уровня ММП-9, нг/мл

3.4.3. Корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи индекса окклюзии по амплитуде (Ю, усл.ед.) и матриксной металлопротеиназы -9 (ММП-9, нг/мл)

При проведении корреляционного анализа обнаружена обратная, слабой тесноты связь по шкале Чеддока, с тенденцией достоверной связи между уровнем индекса Ю и уровнем ММП-9 ($r_s = -0,222$; $p < 0,1$) (Рисунок 3.3).

Наблюдаемая зависимость индекса Ю от уровня ММП-9 описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{Ю} = -0,002 \times X_{ММП9} + 1,743$$

При увеличении уровня ММП-9 на 1 нг/мл следует ожидать снижение индекса Ю на 0,002 усл.ед. Полученная модель объясняет 8,3% наблюдаемой дисперсии Ю.

Таким образом, увеличение уровня ММП-9, отражающей усиленное фиброобразование, приводит к ухудшению вазомоторной функции эндотелия на уровне МЦР у пациентов с ГКМП. Подводя итог вышеизложенному, можно утверждать о значимости маркера фиброобразования (ММП-9) в усилении периваскулярного фиброза и дисфункции эндотелия на уровне мелких мышечных артерий и МЦР. Более того, жесткость мелких мышечных артерий приводит к усугублению диастолической дисфункции. Данные изменения вносят значимый вклад в прогрессирующий вариант течения ГКМП.

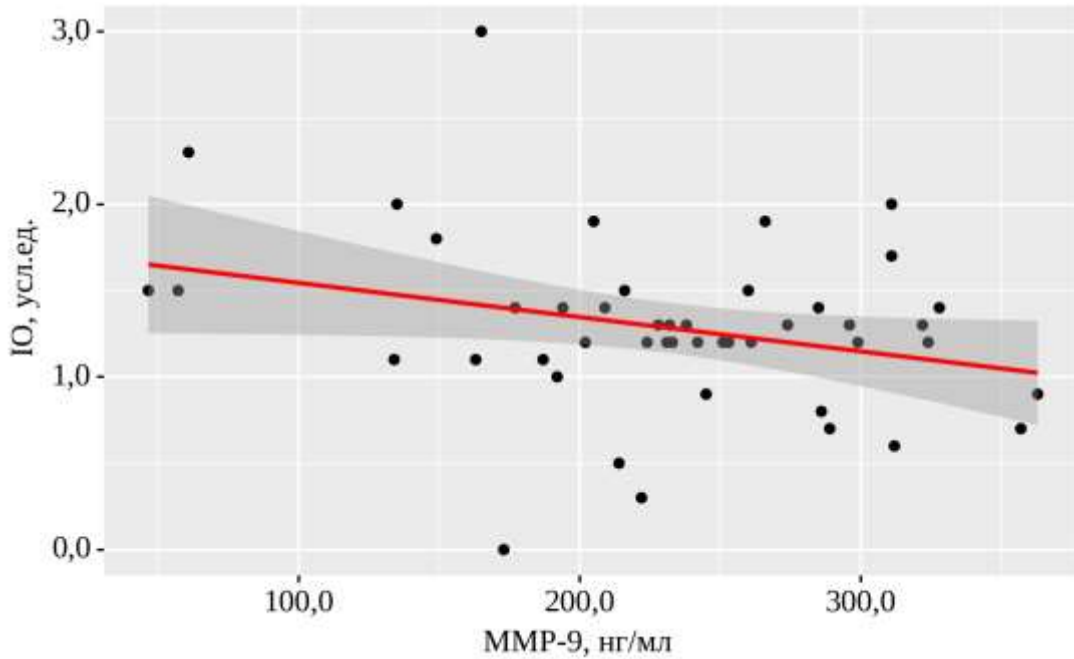


Рисунок 3.3 - График регрессионной функции, характеризующий зависимость индекса окклюзии по амплитуде (IO) от уровня ММП-9, нг/мл

3.5. Взаимосвязь структурно-функциональных КВК-параметров сосудистой стенки на разном сосудистом уровне и морфофункциональных параметров ЭХО-КГ, маркеров дисфункции эндотелия и фиброобразования у пациентов с ГКМП

Проведен корреляционный и регрессионный анализ структурных (ПКСп, ПКСво) и функциональных параметров (ПКСрг, ПКВ, ППК) сосудистой стенки капилляров и следующих морфофункциональных параметров ЭХО-КГ: толщина ЗСЛЖ, толщина МЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ, ИОТ миокарда, ОЛП, ИОЛП, ФВ, соотношение Е/А; маркеров фиброобразования (ММП-9; ТИМП-1) и дисфункции эндотелия (Эндотелин-1, Фактор Виллебранда, Е-селектин).

3.5.1. Корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, см) и плотности капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией (ПКСво, кап/мм²)

При проведении корреляционного анализа обнаружена обратная, умеренной тесноты связь по шкале Чеддока между ТЗСЛЖ и ПКСво ($r_s = -0,365$; $p < 0,021$) (Рисунок 3.4).

Наблюдаемая зависимость ПКСво от ТЗСЛЖ описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ПКСво}} = -18,664 \times X_{\text{ТЗСЛЖ (см)}} + 91,113$$

При увеличении ТЗСЛЖ на 1 см следует ожидать уменьшение ПКСво на 18,664 кап/мм². Полученная модель объясняет 9,7% наблюдаемой дисперсии ПКСво.

Таким образом, увеличение степени гипертрофии стенок ЛЖ приводит к редификации капилляров у пациентов с ГКМП.

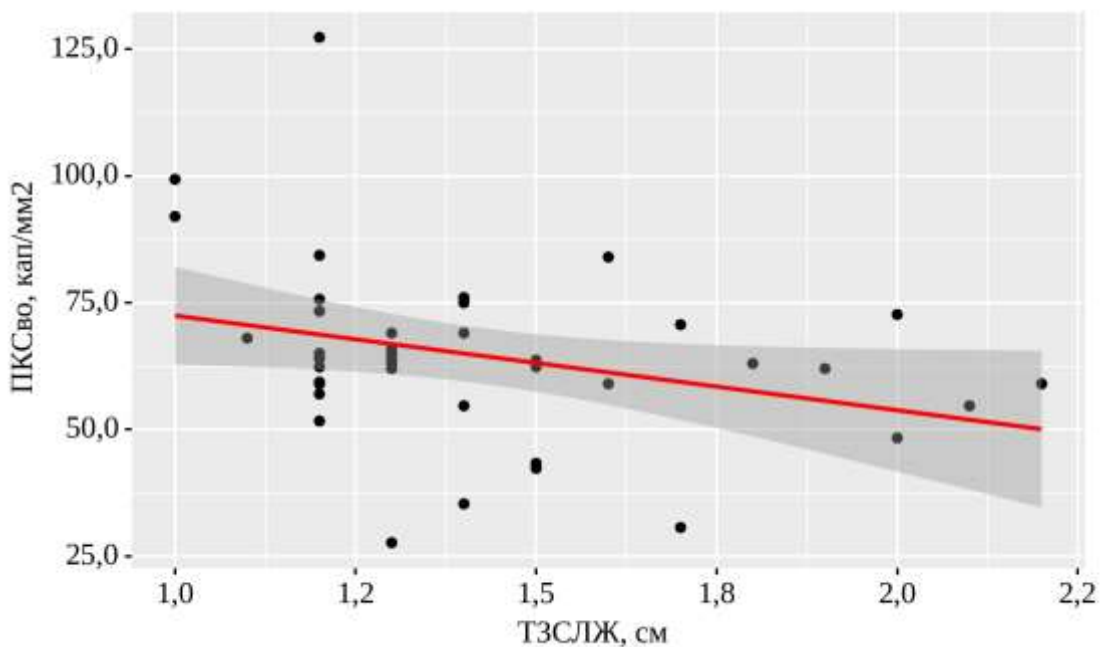


Рисунок 3.4 - График регрессионной функции, характеризующий зависимость ПКСво, кап/мм² от ТЗСЛЖ, см

3.5.2. Корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи индекса относительной толщины миокарда (ИОТ, усл.ед.) и процента капиллярного восстановления (ПКВ, %)

Согласно полученным данным обнаружена обратная, умеренной тесноты связь по шкале Чеддока 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 3.5).

Наблюдаемая зависимость ПКВ от ИОТ описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ПКВ}} = -30,289 \times X_{\text{ИОТ}} + 27,22$$

При увеличении ИОТ миокарда на 1 усл.ед. следует ожидать снижение ПКВ на 30,289%. Полученная модель объясняет 7,4% наблюдаемой дисперсии ПКВ.

Таким образом, увеличение степени гипертрофии миокарда приводит к ремоделированию капилляров у пациентов с ГКМП, наиболее выраженное у пациентов с прогрессирующим вариантом течения.

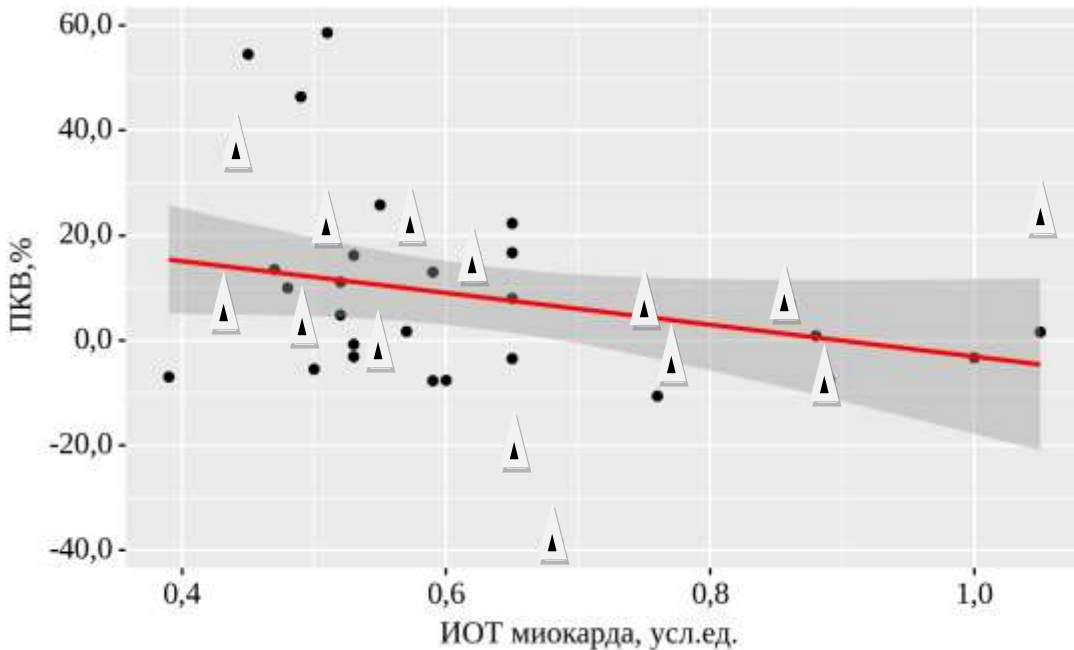


Рисунок 3.5 - График регрессионной функции, характеризующий зависимость ПКВ, % от ИОТ миокарда, усл. ед.

3.5.3. Корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи плотности капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг, кап/мм²) и уровня матриксной металлопротеиназы -9 (ММП-9, нг/мл)

При проведении корреляционного анализа обнаружена обратная, умеренной тесноты связь по шкале Чеддока между ПКСрг, кап/мм² и уровнем ММП-9, нг/мл ($r_s = -0,353$; $p < 0,020$) (Рисунок 3.6).

Наблюдаемая зависимость ПКСрг, кап/мм² от уровня ММП9, нг/мл описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ПКСрг}} = -0,021 \times X_{\text{ММП9}} + 60,224$$

При увеличении уровня ММП-9 на 1 нг/мл следует ожидать снижение ПКСрг на 0,021 кап/мм². Полученная модель объясняет 0,7% наблюдаемой дисперсии ПКСрг.

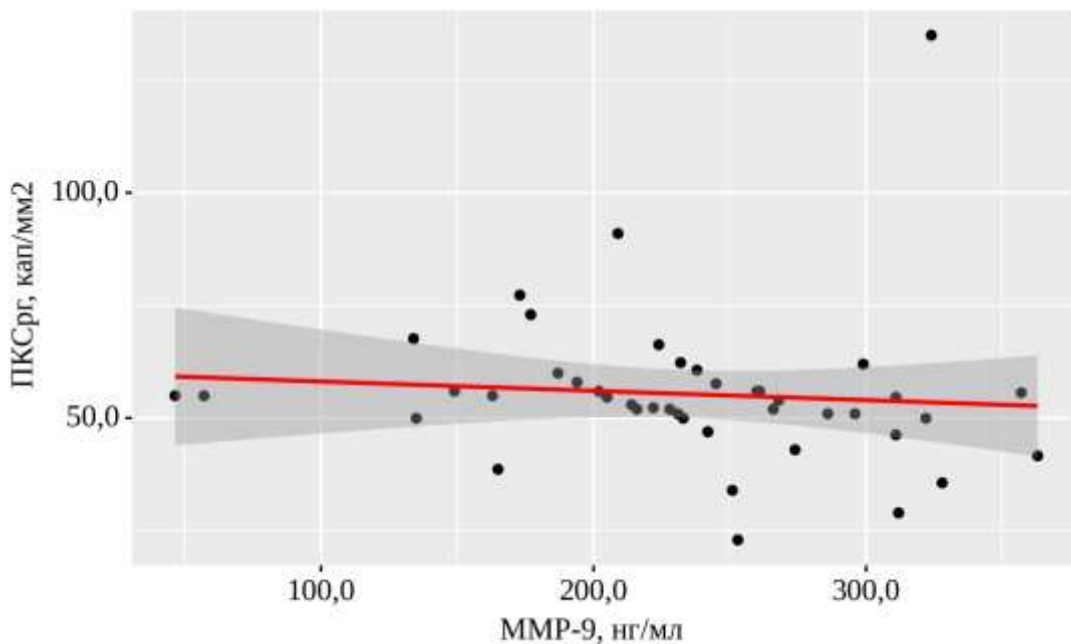


Рисунок 3.6 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость ПКСрг, кап/мм² от уровня ММП-9, нг/мл

Таким образом, обнаруженная корреляция между уровнем маркера фиброза (ММП-9) и функциональным параметром (ПКСрг) по данным КВК,

свидетельствует о значимости периваскулярного фиброза в ремоделировании капилляров.

3.5.4. Корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи процента капиллярного восстановления (ПКВ, %) и уровня фактора Виллебранда, МЕ/мл

При проведении корреляционного анализа обнаружена обратная, умеренной тесноты связь по шкале Чеддока между ПКВ, % и уровнем фактора Виллебранда, МЕ/мл ($r_s = -0,351$; $p < 0,027$), особенно характерная для варианта течения ГКМП с ФП ($r_s = -0,72$; $p < 0,05$) (Рисунок 3.7).

Наблюдаемая зависимость ПКВ, % от уровня фактора Виллебранда, МЕ/мл описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ПКВ}} = -27,341 \times X_{\text{Фактор Виллебранда}} + 24,183$$

При увеличении уровня фактора Виллебранда на 1 МЕ/мл следует ожидать снижение ПКВ на 27,341 %. Полученная модель объясняет 7,9% наблюдаемой дисперсии ПКВ.

Таким образом, повышение Фактора Виллебранда, отражающего эндотелиальную дисфункцию, приводит к прогрессированию ремоделирования капилляров у пациентов с ГКМП, особенно при варианте течения с ФП.

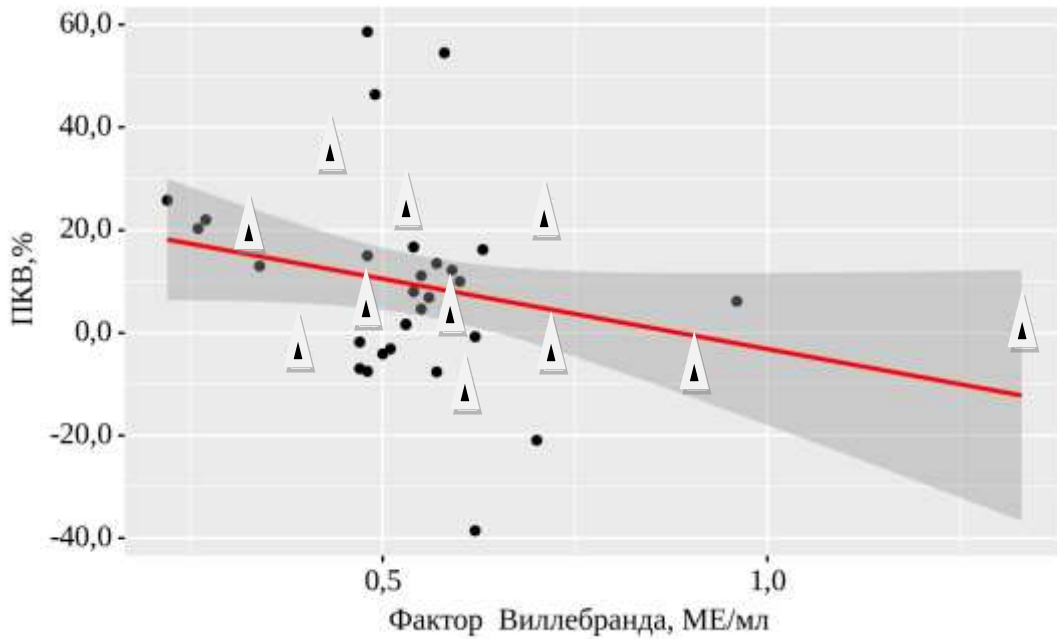


Рисунок 3.7 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость ПКВ, % от уровня фактора Виллебранда

3.6. Взаимосвязь маркеров дисфункции эндотелия (Эндотелин-1, фактора Виллебранда, Е-селектин), фиброобразования (ММП-9, ТИМП-1) и морфофункциональных параметров ЭХО-КГ у пациентов с ГКМП

Проведен корреляционный и регрессионный анализ маркеров дисфункции эндотелия (Эндотелин-1, фактора Виллебранда, Е-селектин), фиброобразования (ММП-9, ТИМП-1) и морфофункциональных параметров ЭХО-КГ (толщина ЗСЛЖ, толщина МЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ, ИОТ миокарда, ОЛП, ИОЛП, ФВ, соотношение Е/А).

3.6.1. Корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи объема левого предсердия (ОЛП, мл) и уровня матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9, нг/мл)

При проведении корреляционного анализа обнаружена прямая, умеренной силы связь по шкале Чеддока между уровнем ММП-9, нг/мл и ОЛП, мл ($r_s = 0,308$; $p < 0,035$) (Рисунок 3.8).

Наблюдаемая зависимость ОЛП, мл от уровня ММП-9, нг/мл описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ОЛП,мл}} = 0,108 \times X_{\text{ММП9}} + 57,958$$

При увеличении уровня ММП-9 на 1 нг/мл следует ожидать увеличение ОЛП на 0,108мл. Полученная модель объясняет 6,3% наблюдаемой дисперсии ОЛП.

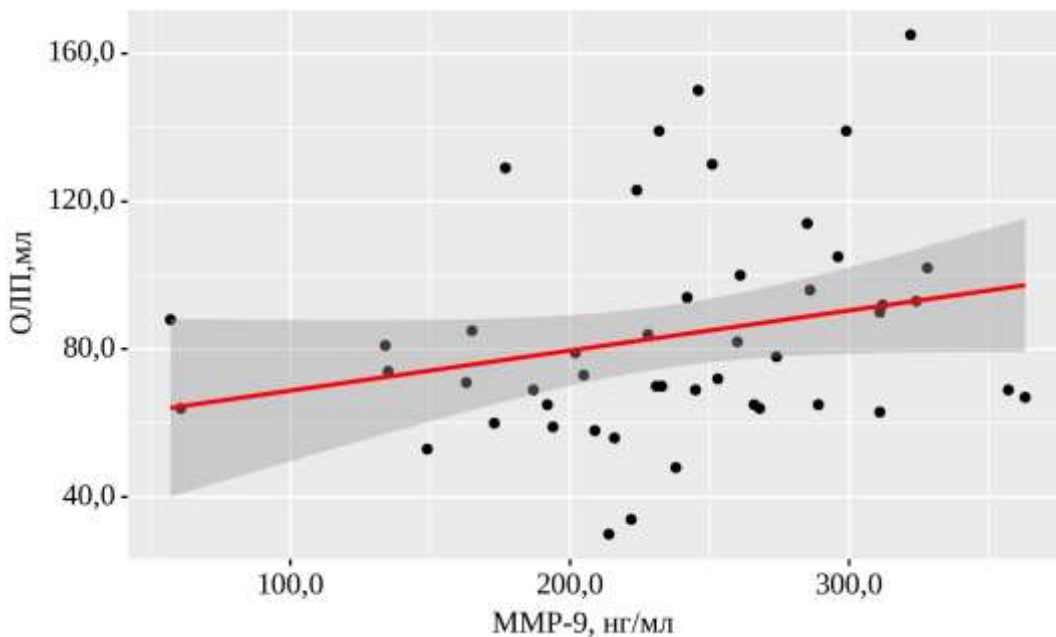


Рисунок 3.8 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость ОЛП, мл от уровня ММП-9, нг/мл

Таким образом, обнаруженная корреляция между уровнем ММП-9 и ОЛП, а также выстроенная на этом основании регрессионная модель позволяет

предопределить активную роль ММП-9 в предсердном фиброзе и ремоделировании предсердий.

3.6.2. Корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи индекса объема левого предсердия (ИОЛП, мл/м²) и уровня фактора Виллебранда, МЕ/мл.

При проведении анализа обнаружена прямая корреляция, умеренной тесноты связь по шкале Чеддока между ИОЛП, мл/м² и уровнем фактора Виллебранда, МЕ/мл ($r_s = 0,336$; $p=0,021$) (Рисунок 3.9).

Наблюдаемая зависимость ИОЛП, мл/м² от уровня фактора Виллебранда описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ИОЛП}} = 32,734 \times X_{\text{Фактор Виллебранда}} + 24,953$$

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.

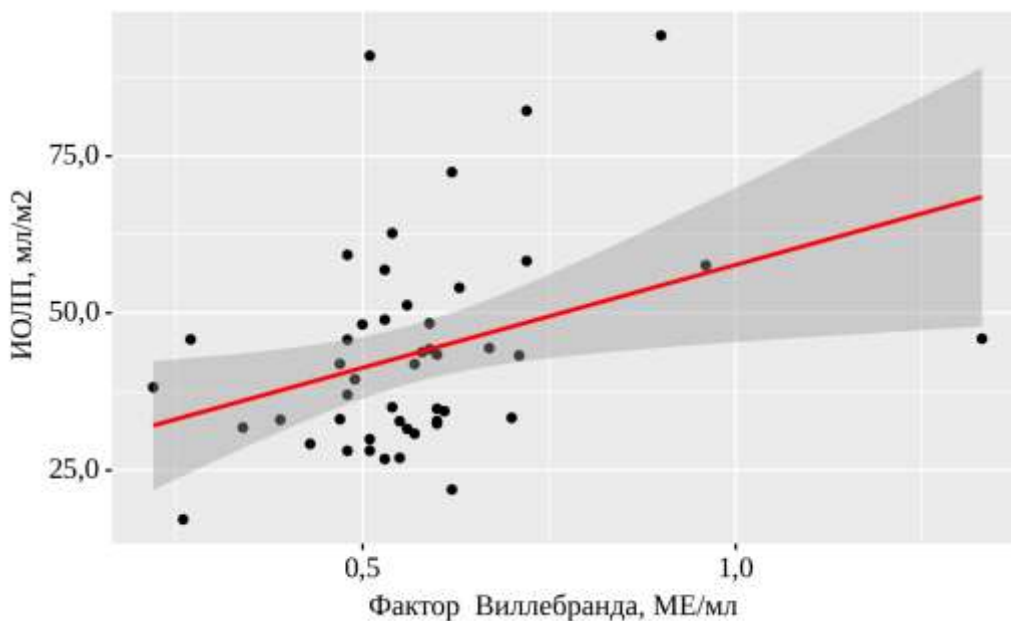


Рисунок 3.9 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость ИОЛП, мл/м² от уровня фактора Виллебранда

Таким образом, согласно полученной корреляции между уровнем фактора Виллебранда и ИОЛП, можно судить о роли ЭД в ремоделировании предсердий у пациентов с ГКМП.

3.7. Корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи возраста и уровня матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9, нг/мл) у пациентов с ГКМП

При проведении корреляционного анализа обнаружена прямая, умеренной тесноты связь по шкале Чеддока между возрастом и ММП-9 ($r_s = 0,343$; $p=0,017$) (Рисунок 3.10).

Наблюдаемая зависимость уровня ММП-9, нг/мл от возраста, лет описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ММП-9}} = 1,789 \times X_{\text{Возраст (лет)}} + 135,231$$

Таким образом, при увеличении возраста на 1 год следует ожидать увеличение уровня ММП-9 на 1,789 нг/мл. Полученная модель объясняет 12,0% наблюдаемой дисперсии показателя ММП-9.

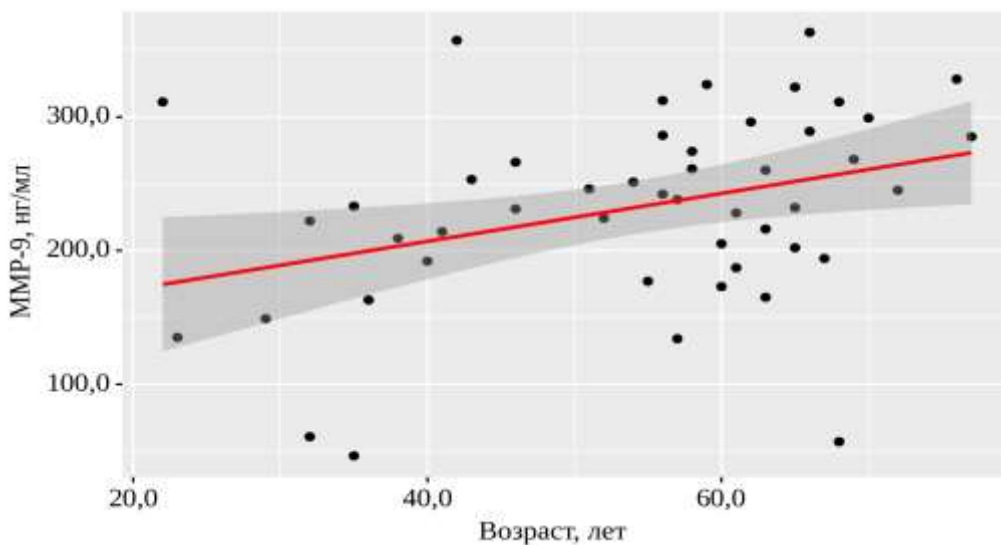


Рисунок 3.10 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня ММП-9, нг/мл от возраста, лет

3.8. Предикторы риска развития ФП у пациентов с ГКМП

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности риска развития ФП в зависимости от ИОЛП и ГД ВТЛЖ методом логистической регрессии с бинарными предикторами и зависимыми переменными. Число наблюдений составило 46.

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off для ИОЛП составило $34,82 \text{ мл/м}^2$, для ГД ВТЛЖ = 39 мм.рт.ст. Возраст рассматривался в качестве количественной переменной, что не требовало расчета точек cut-off, а также в дальнейшем построения ROC-кривых. Наличие ФП прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели для ИОЛП в точке максимального значения индекса Йодена составили 90,9% и 48,7%, соответственно (Рисунок 3.11). Чувствительность и специфичность модели для ГД ВТЛЖ в точке максимального значения индекса Йодена составили 81,8% и 67,6%, соответственно (Рисунок 3.12).

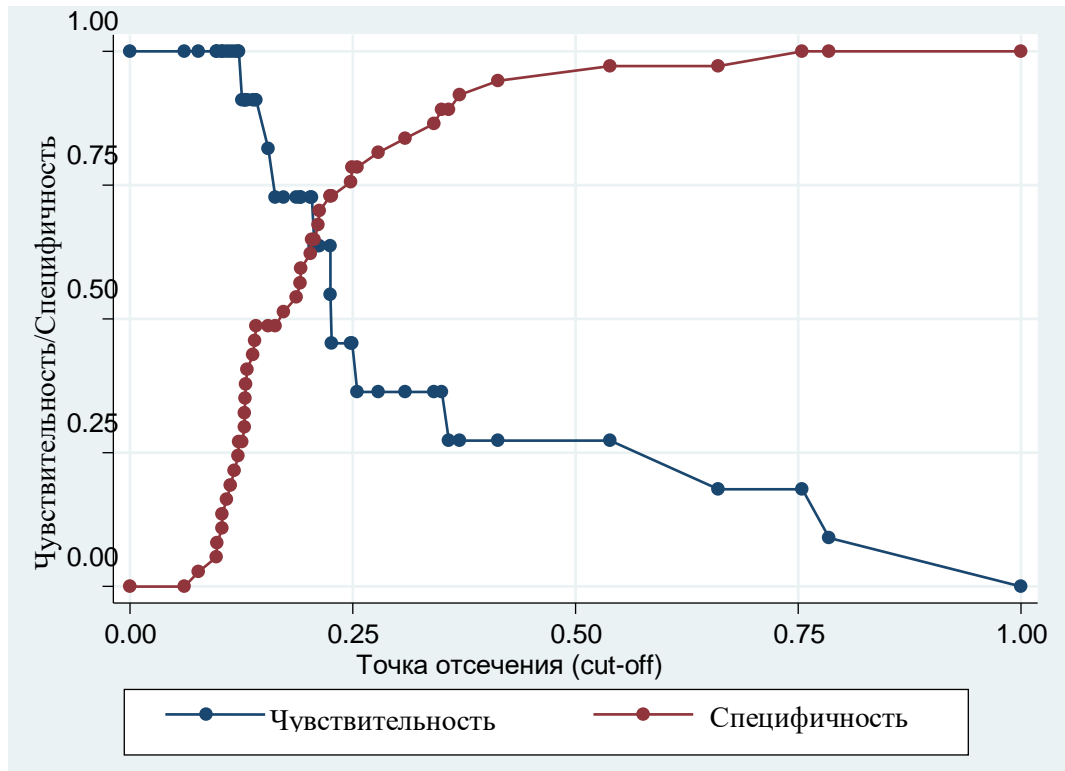


Рисунок 3.11 - Расчет кривых чувствительности и специфичности для ИОЛП, мЛ/м²

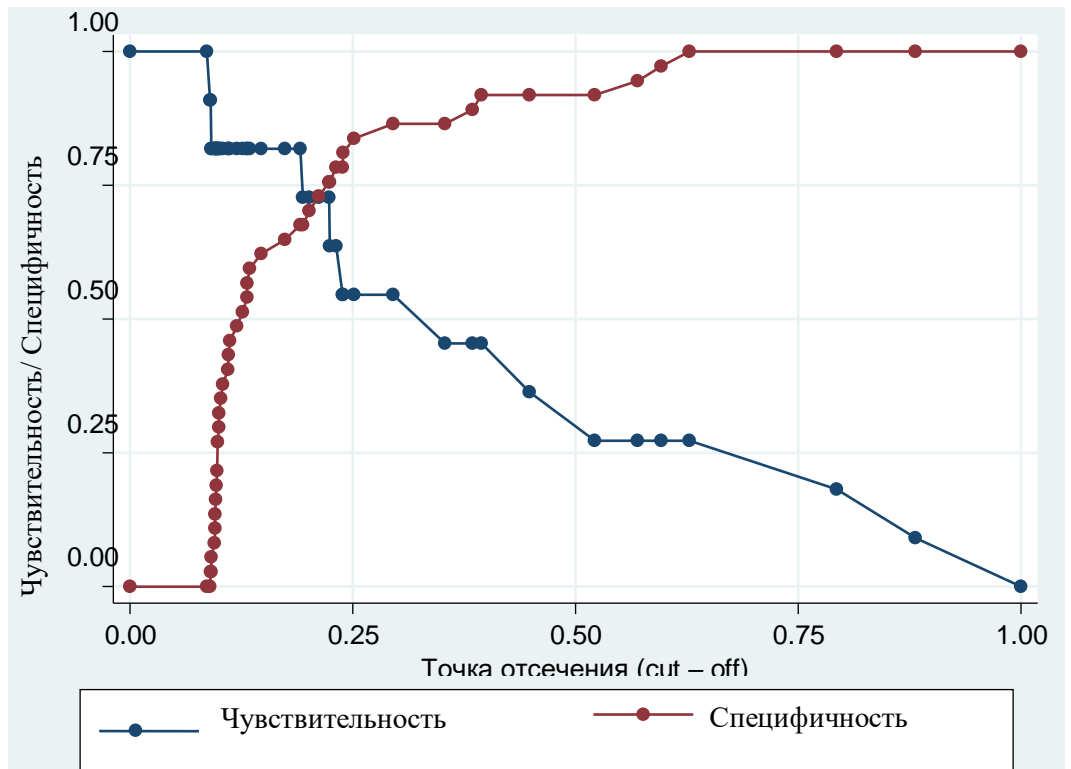


Рисунок 3.12 - Расчет кривых чувствительности и специфичности для ГДВТЛЖ, мм.рт.ст.

Характеристика связи предикторов модели с вероятностью выявления риска развития ФП представлена в Таблице 3.4. Таким образом, ГД ВТЛЖ более 39 мм.рт.ст. влияет на развитие ФП, увеличивая шанс ее развития в 8,3 раза, но при контроле на пол, возраст и ожирение ОШ становится ниже (опускается до 5,4), значимость сохраняется только на 10% уровне ($p=0,06$). Показатель ИОЛП более 34,82мл/м², повышает шансы развития ФП в 4,3 раза и в 5,1 раз с учетом контрольных переменных, однако в обоих случаях показатель является значимым только на 10% уровне. Возраст сам по себе увеличивает риск развития ФП на 8,2% с каждым годом, при этом в случае контроля на ожирение и пол показатель становится незначимым.

Таблица 3.4 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления риска развития ФП

Предикторы	Нескорректированные (Unadjusted)		Скорректированные (Adjusted)	
	ОШ; 95% ДИ	р	ОШ; 95% ДИ	р
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% ($p<0,01$)

Вид ROC – кривых с указанием AUC с 95% ДИ для модели без контрольных переменных представлен для каждого фактора на Рисунке 3.13, а для модели с контрольными переменными на Рисунке 3.14.

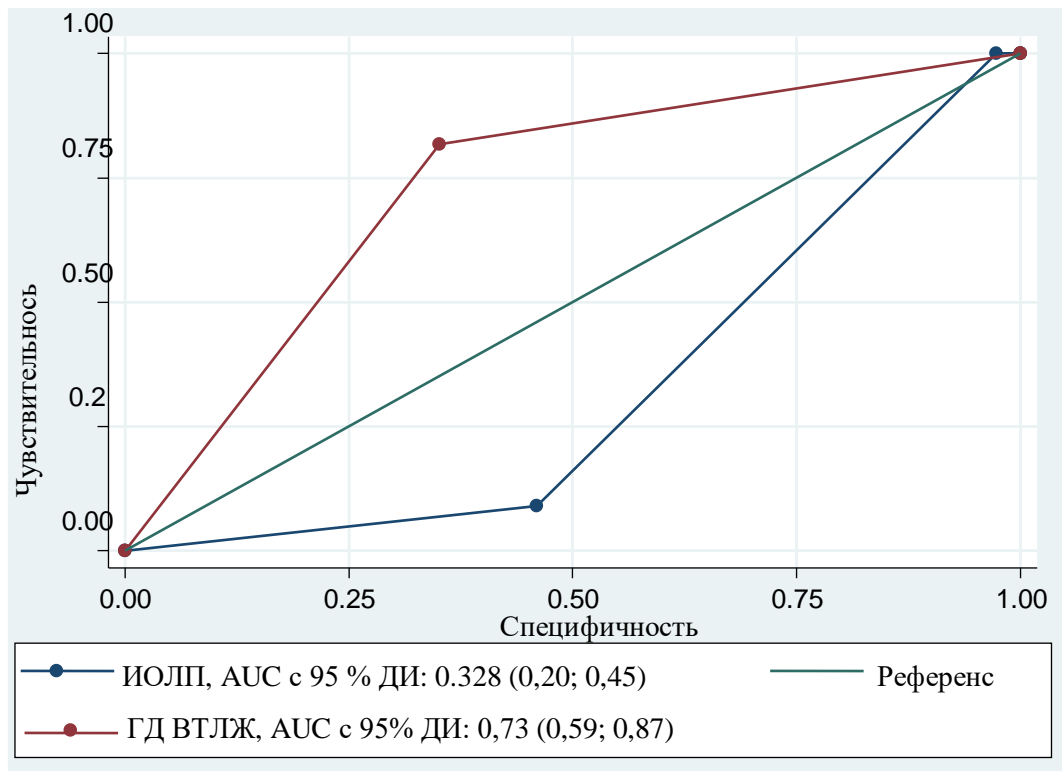


Рисунок 3.13 – ROC-кривая для моделей (ИОЛП, ГД ВТЛЖ) без контрольных переменных

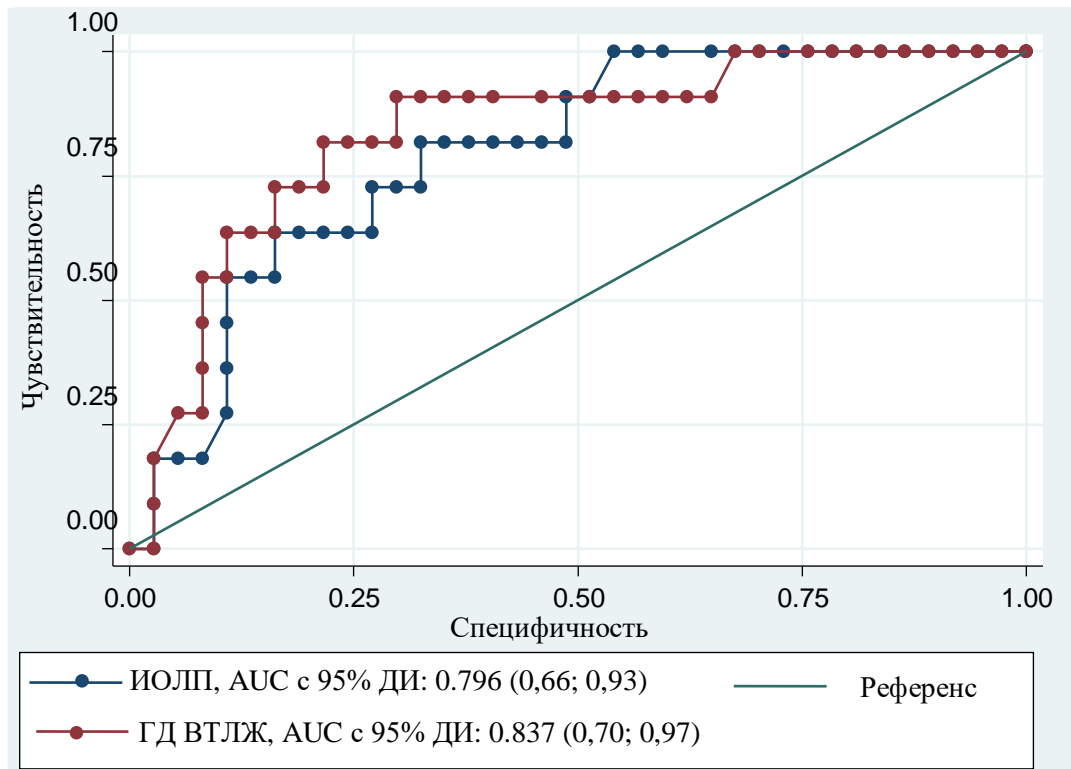


Рисунок 3.14 - ROC-кривая для моделей (ИОЛП, ГД ВТЛЖ) с контрольными переменными

3.9. Предикторы риска развития синкопе у пациентов с ГКМП

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности риска развития синкопе в зависимости от ИОЛП, ГД ВТЛЖ, Ю логистической регрессии с бинарными предикторами и зависимыми переменными. Число наблюдений составило 46.

Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off для Ю составил 1,4 усл.ед.; для ИОЛП -43,3 мл/м²; для ГД ВТЛЖ – 53,2 мм.рт.ст. Наличие синкопе прогнозировалось при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили для Ю 76,9% и 64,2% соответственно (Рисунок 3.15). Чувствительность и специфичность модели составили для ИОЛП 76,9% и 64,2%, соответственно (Рисунок 3.16). Чувствительность и специфичность модели составили для ГД ВТЛЖ 69,2% и 82,6%, соответственно (Рисунок 3.17).

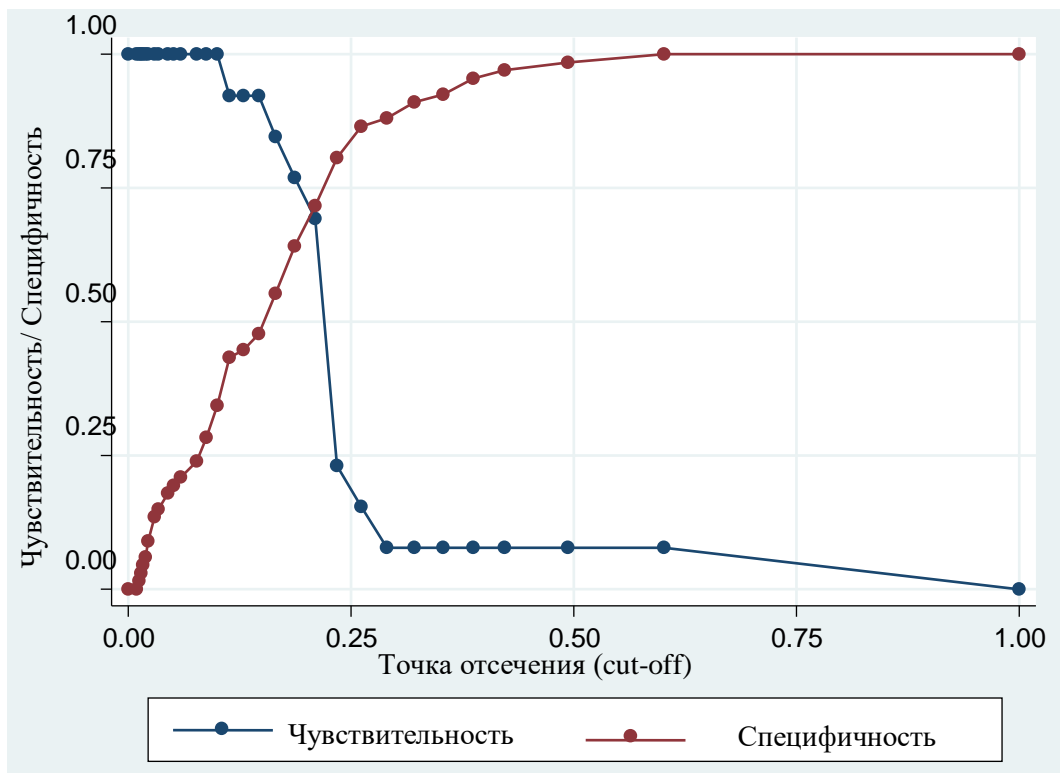


Рисунок 3.15 - Расчет кривых чувствительности и специфичности для Ю, усл.ед.

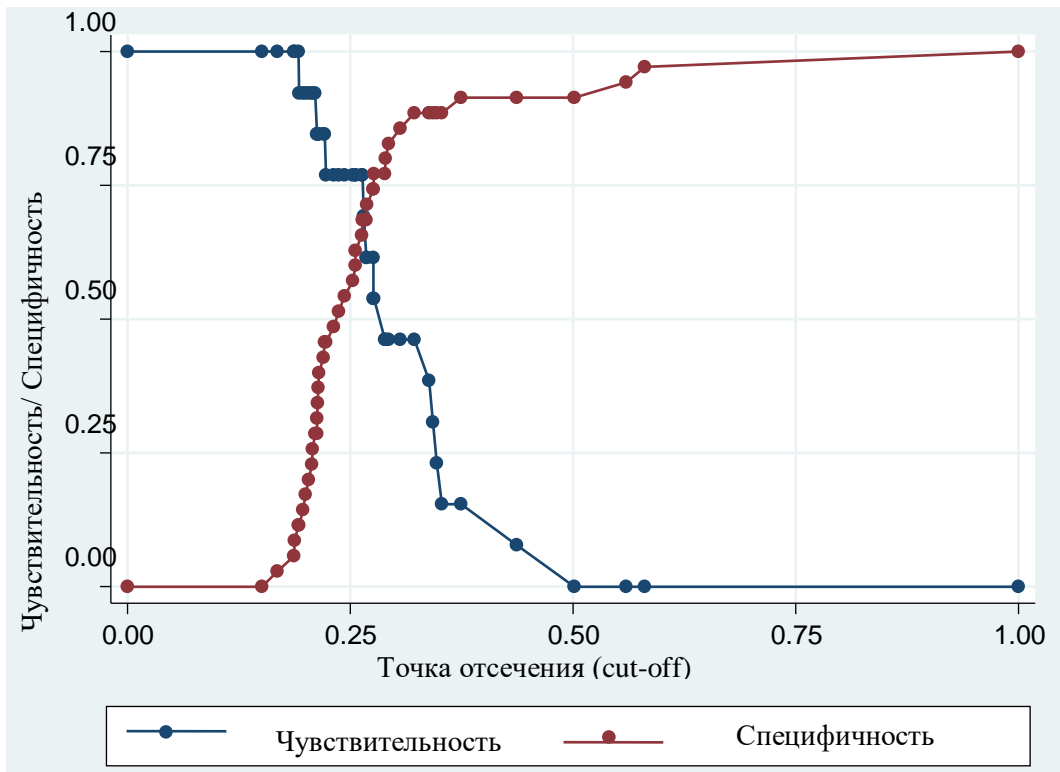


Рисунок 3.16 - Расчет кривых чувствительности и специфичности для ИОЛП, мл/м²

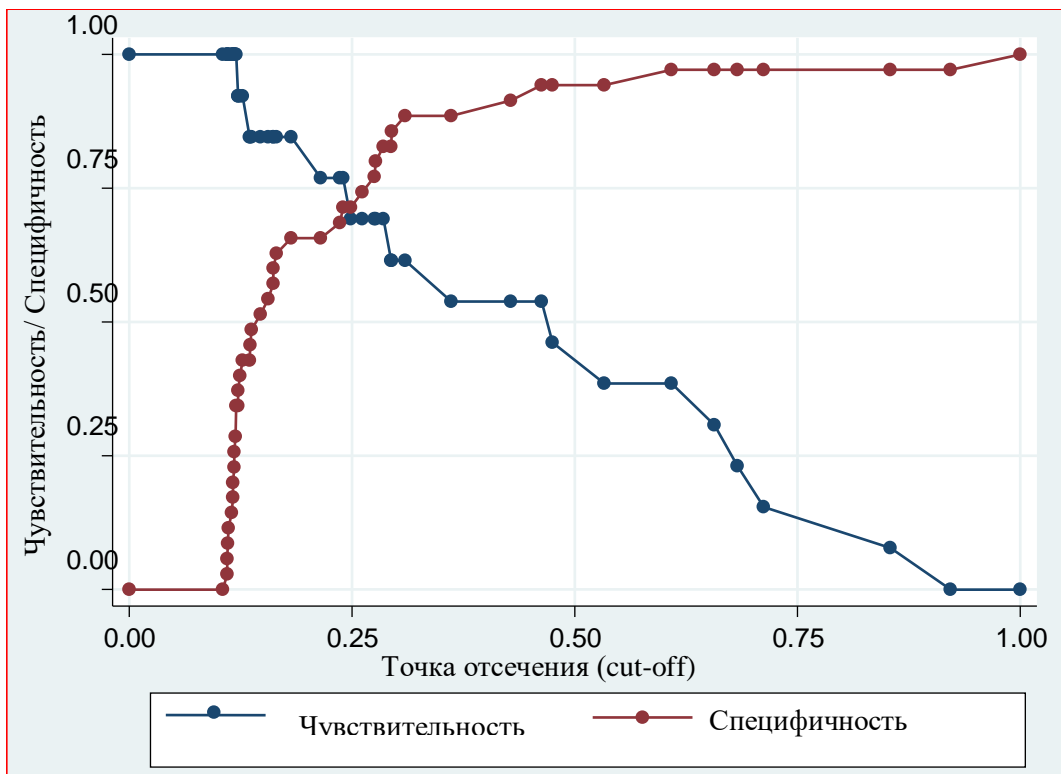


Рисунок 3.17 - Расчет кривых чувствительности и специфичности для ГД ВТЛЖ, мм.рт.ст.

Характеристика связи предикторов модели с вероятностью выявления риска развития синкопальных состояний представлена в Таблице 3.5. Таким образом, при снижении значений индекса Ю менее 1,4 усл.ед. риск синкопе у пациентов с ГКМП выше почти в 6 раз, а с контрольными переменными почти в 8 раз. При ГД ВТЛЖ более 53,2 мм.рт.ст. риск развития синкопе выше в 9 раз, а в случае включения контрольных переменных повышается в 11,7 раз. Наличие ИОЛП особенно на развитие синкопальных состояний не влияет.

Таблица 3.5 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления риска развития синкопе

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% ($p < 0,01$)

Вид ROC - кривых с указанием AUC с 95% ДИ для модели без контрольных переменных представлен для каждого фактора на Рисунке 3.18, а для модели с контрольными переменными на Рисунке 3.19. Предсказательная сила для модели с ИОЛП крайне низкая, как в случае с одинарной, так и множественной регрессией. Таким образом, наиболее чувствительным фактором для риска развития синкопальных состояний является ГД ВТЛЖ.

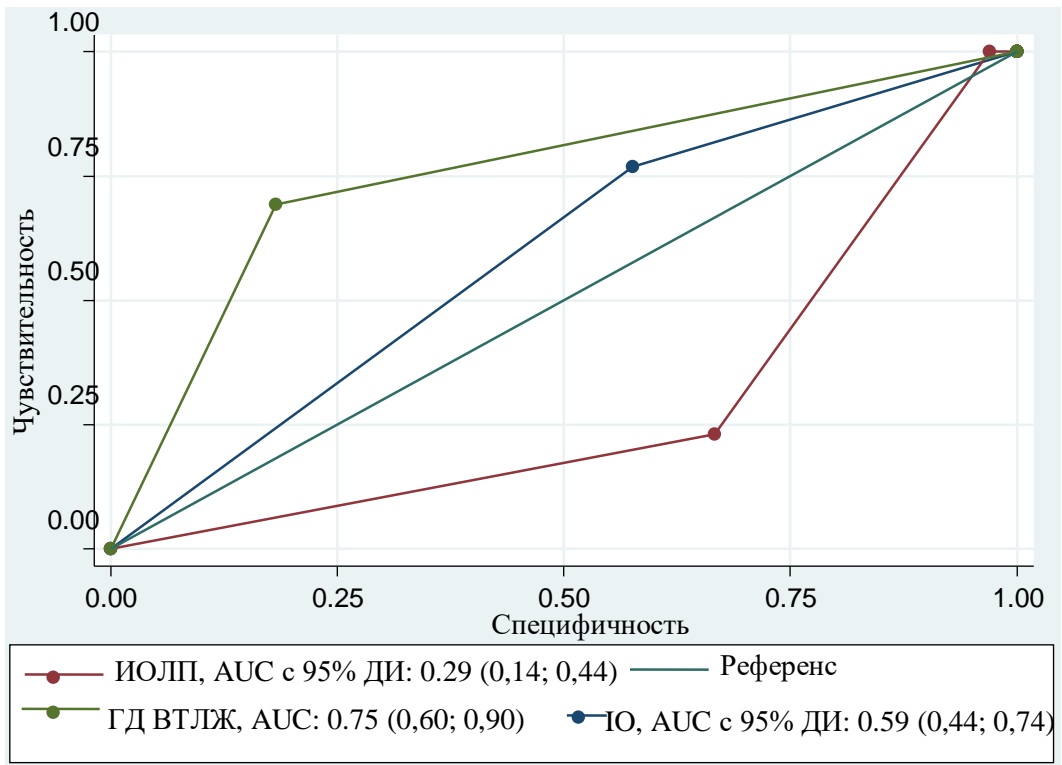


Рисунок 3.18 – ROC-кривая для моделей (ИО, ИОЛП, ГД ВТЛЖ) без контрольных переменных

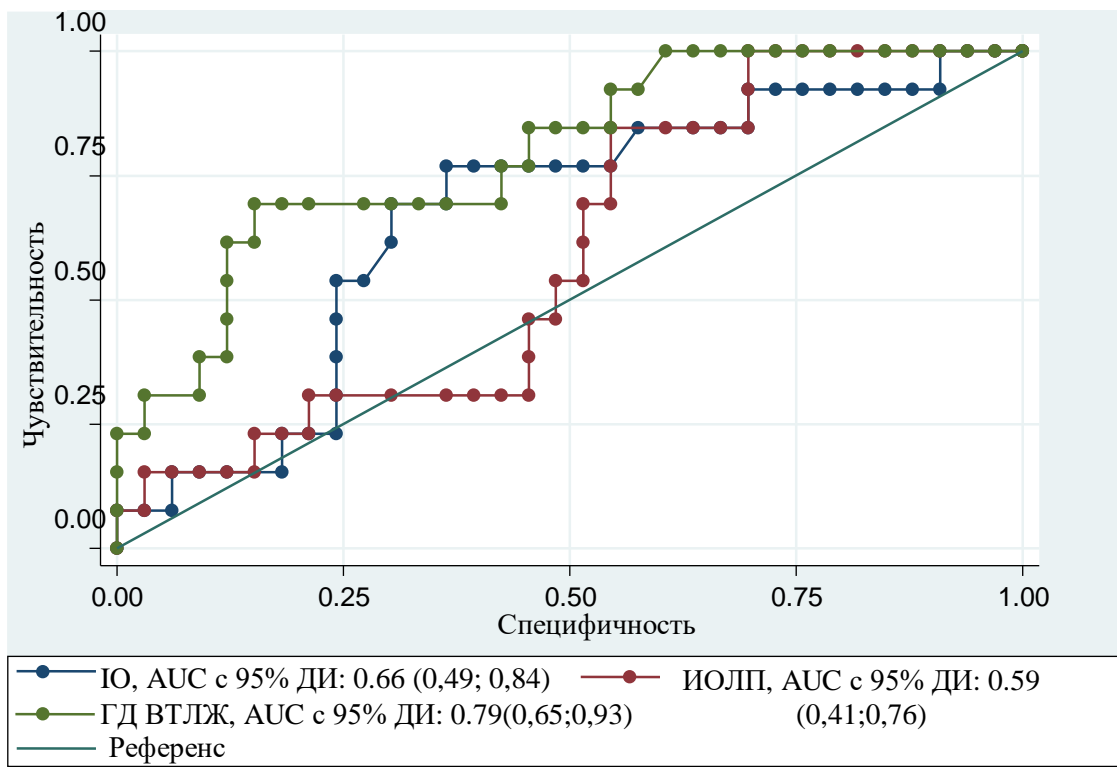


Рисунок 3.19 – ROC-кривая для моделей (ИО, ИОЛП, ГД ВТЛЖ) с контрольными переменными

3.10. Предикторы риска развития ВСС у пациентов с ГКМП

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности риска развития ВСС в зависимости от индекса окклюзии по амплитуде (Ю), ТИМП-1 методом логистической регрессии с бинарными предикторами и зависимыми переменными. Число наблюдений составило 46.

Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off для Ю составил 1,4 усл.ед.; для ТИМП-1 = 410нг/мл. Наличие ВСС прогнозировалось при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели для Ю составили 83,3% и 64,7 %, соответственно (Рисунок 3.20). Чувствительность и специфичность модели для ТИМП-1 – 76,9% и 67,7% соответственно (Рисунок 3.21).

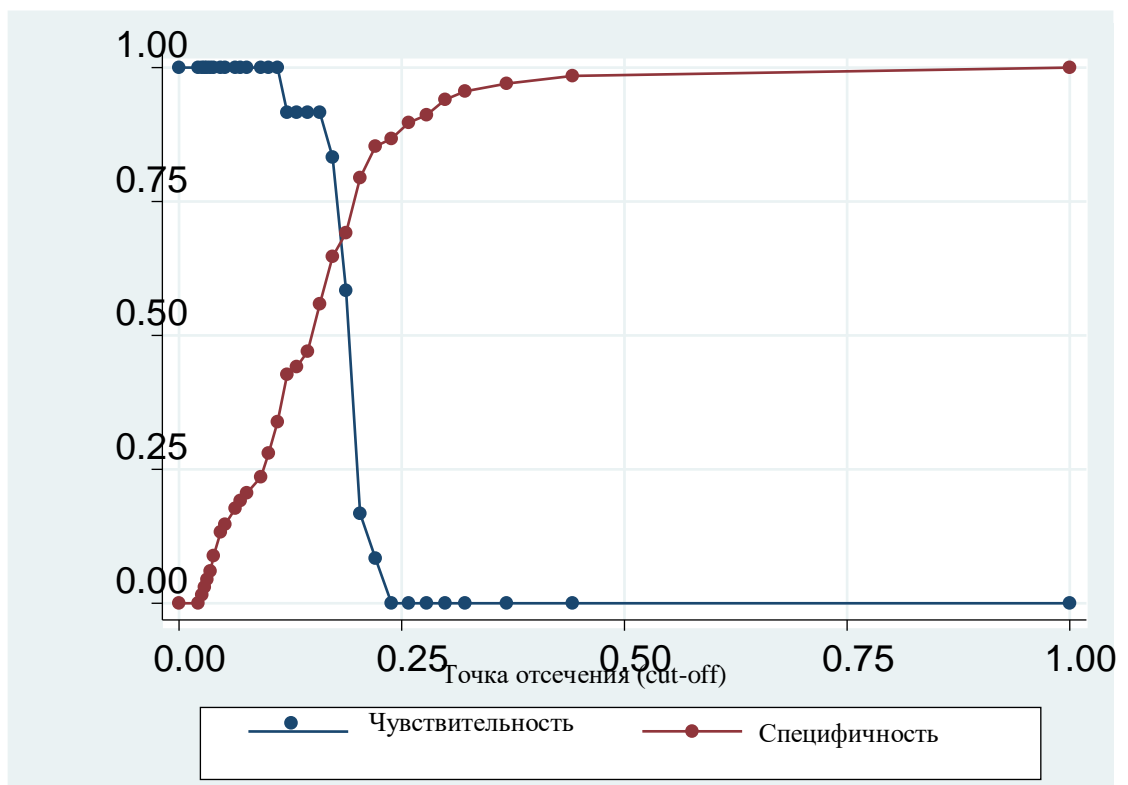


Рисунок 3.20 – Расчет кривых чувствительности и специфичности для индекса окклюзии по амплитуде (Ю, усл.ед.)

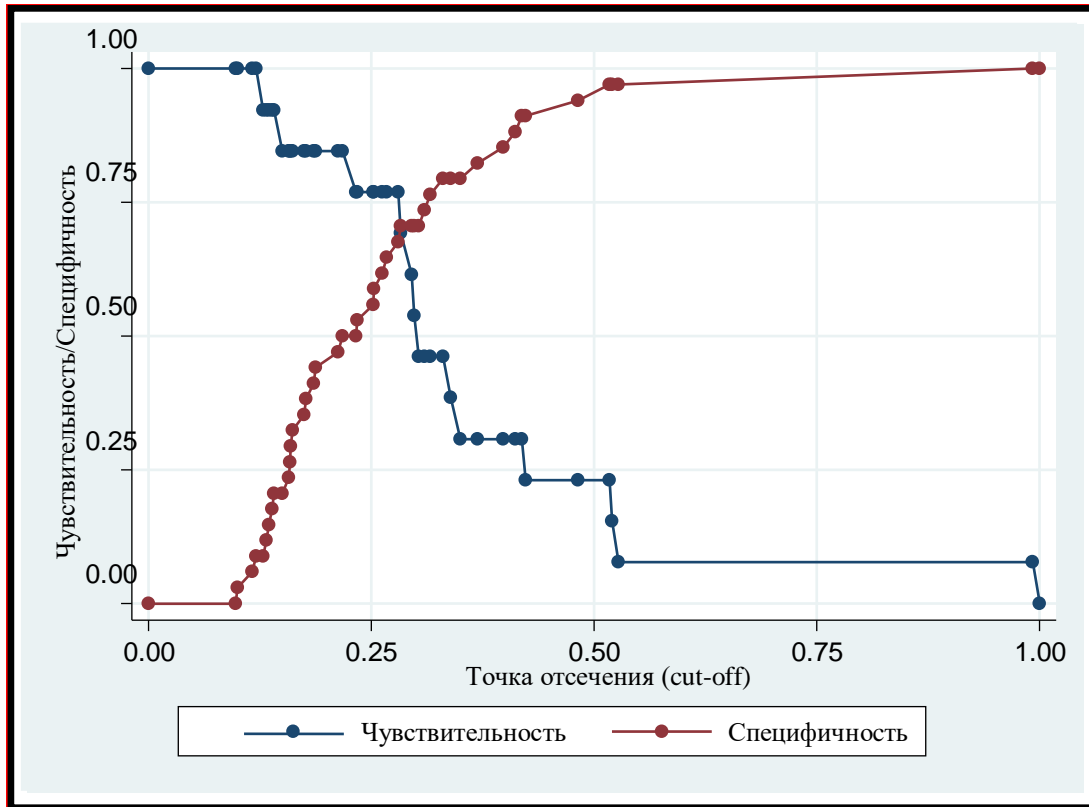


Рисунок 3.21 – Расчет кривых чувствительности и специфичности для ТИМП-1, нг/мл

Характеристика связи предикторов модели с вероятностью выявления риска развития ВСС представлена в Таблице 3.6. Таким образом, если индекс окклюзии по амплитуде (Ю, усл.ед.) принимает значение менее 1,4 усл.ед., шансы развития ВСС возрастают примерно в 10 раз, а при включении контрольных переменных – более чем в 11 раз. При значении ТИМП-1 выше 410нг/мл, шансы развития ВСС растут в 6,1 раз, а при включении контрольных переменных показатель возрастает до 6,57 раз.

Таблица 3.6 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления риска 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

Продолжение Таблицы 3.6

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% $p < 0,01$

Вид ROC - кривых с указанием AUC с 95% ДИ для модели без контрольных переменных представлен для каждого фактора на Рисунке 3.22, а для модели с контрольными переменными на Рисунке 3.23. Предсказательная сила больше (выше показатель AUC и ниже стандартная ошибка) для модели с включением ТИМП-1, причем как в случае с одинарной регрессией, так и для множественной регрессии (при включении контрольных переменных).

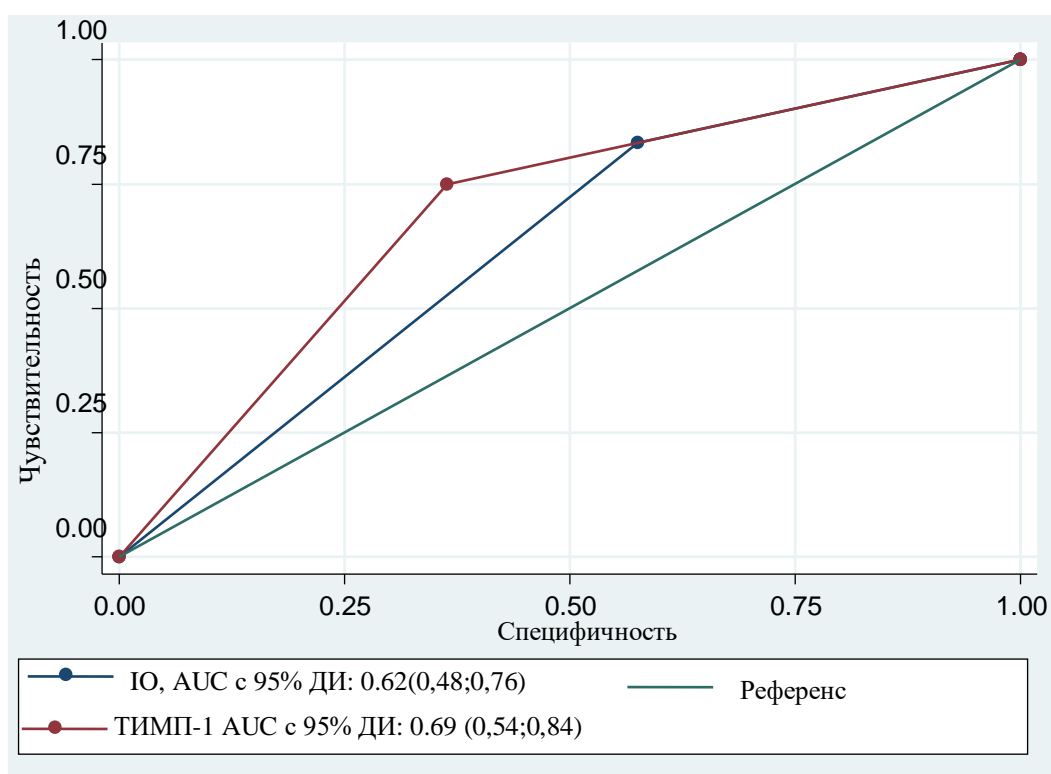


Рисунок 3.22 – ROC-кривая для моделей без контрольных переменных для ТИМП-1, нг/мл и IO, усл.ед.

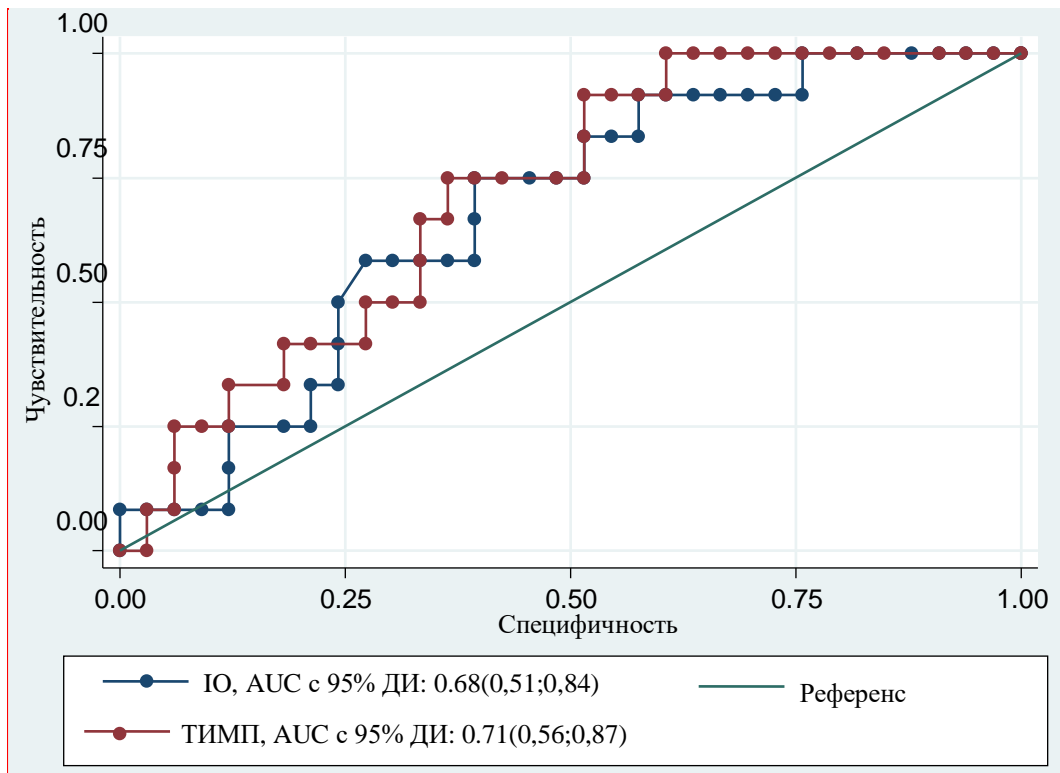


Рисунок 3.23 – ROC-кривая для моделей с контрольными переменными для ТИМП-1, нг/мл и IO, усл.ед.

3.11. Предикторы риска развития ХСН у пациентов с ГКМП

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности риска прогрессирования ХСН в зависимости от ОЛП, ГД ВТЛЖ, ЭТ-1 и возраста методом логистической регрессии с бинарными предикторами и зависимыми переменными. Число наблюдений составило 46.

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off для ОЛП составило 74 мл; для ГД ВТЛЖ = 35,2 мм.рт. ст; ЭТ-1 – 0,2 фмоль/л; возраст рассматривался в качестве количественной переменной. Наличие ХСН прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели для ГД ВТЛЖ составили 95,6% и 72%, соответственно (Рисунок 3.24). Чувствительность и специфичность модели для ЭТ-1 составили 95,4% и 73,3%, соответственно (Рисунок 3.25). Чувствительность и специфичность модели для ОЛП составили 73,9 % и 76 %, соответственно (Рисунок 3.26).

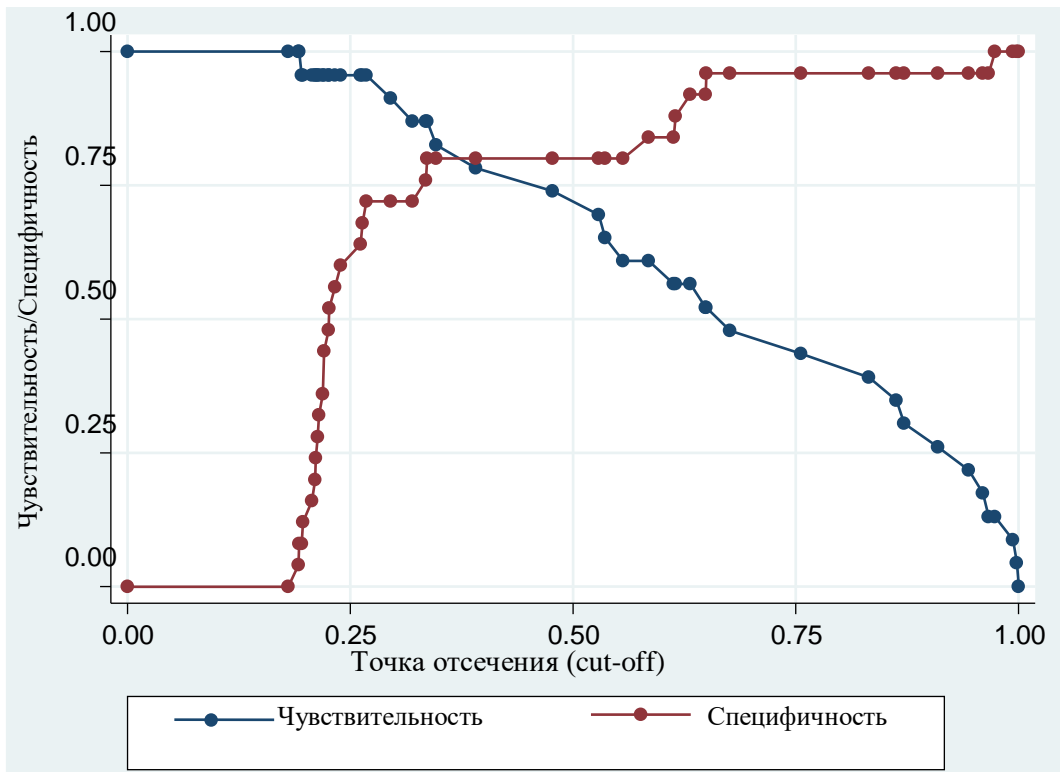


Рисунок 3.24 – Расчет кривых чувствительности и специфичности для ГДВТЛЖ, мм.рт.ст.

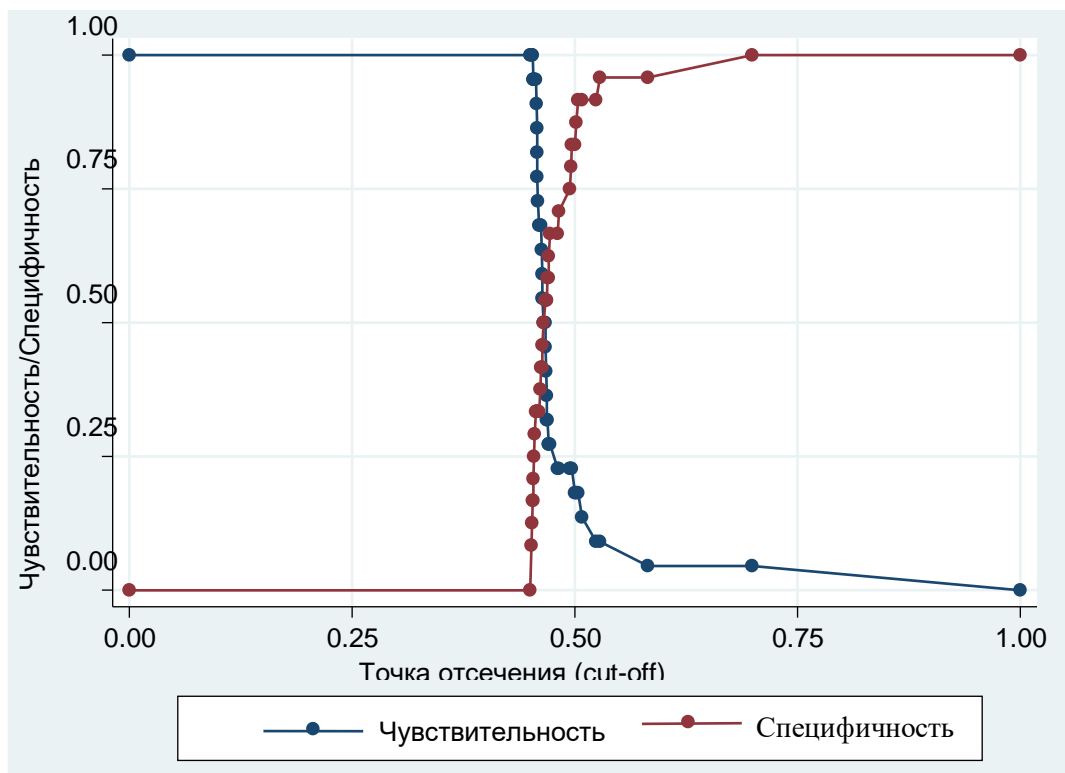


Рисунок 3.25 - Расчет кривых чувствительности и специфичности для ЭТ-1, фмоль/л

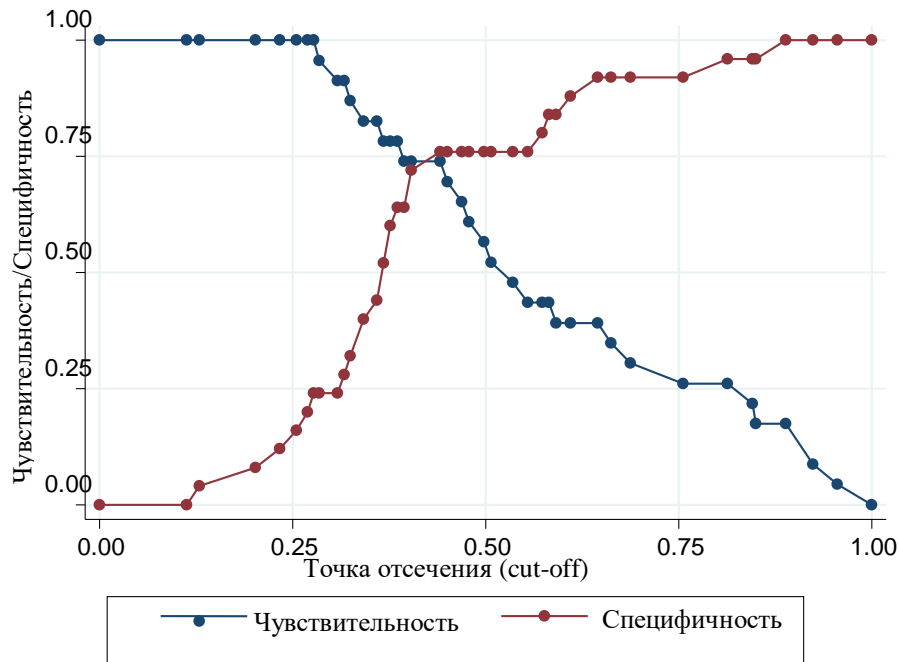


Рисунок 3.26 - Расчет кривых чувствительности и специфичности для ОЛП, мл

Характеристика связи предикторов модели с вероятностью выявления риска развития ХСН представлена в Таблице 3.7. Риск развития ХСН возрастает у пациентов с ОЛП более 74мл в 7,3 раза, также шанс сохраняется при включении контрольных переменных в модель, но падает до уровня 6,56 раз. Аналогично на развитие ХСН влияет и ГД ВТЛЖ более 35,2 мм.рт.ст., повышая шансы развития почти в 50 раз. ЭТ-1 более 0,2 фмоль/л значимо влияет, повышая риски в 11,32 раза при включении в модель контрольных переменных, а без контрольных переменных риски снижаются 8,6 раз и значимость сохраняется только на 10% уровне. Возраст влияет на развитие ХСН, примерно прибавляя к риску развития патологии около 6% с каждым дополнительным годом, но при включении контрольных переменных риск возрастает до 6,6% каждый год.

Таблица 3.7 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления риска развития 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

Продолжение Таблицы 3.7

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% ($p < 0,01$)

Вид ROC - кривых с указанием AUC с 95% ДИ для модели без контрольных переменных представлен для каждого фактора на Рисунке 3.27, а для модели с контрольными переменными на Рисунке 3.28. Все переменные демонстрируют значимость (попадают в интервал до 0,5), наибольшее значение принимает модель с ГД ВТЛЖ, наименьшее с ЭТ-1.

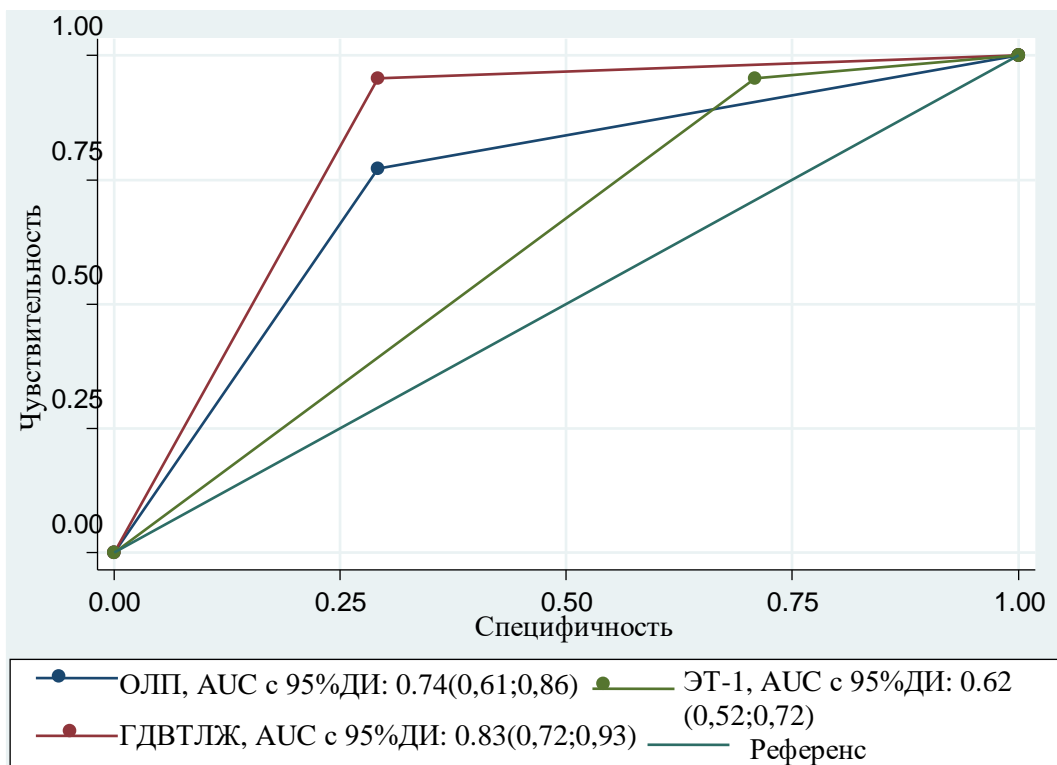


Рисунок 3.27 – ROC-кривая для моделей (ОЛП, ЭТ-1, ГД ВТЛЖ) без контрольных переменных

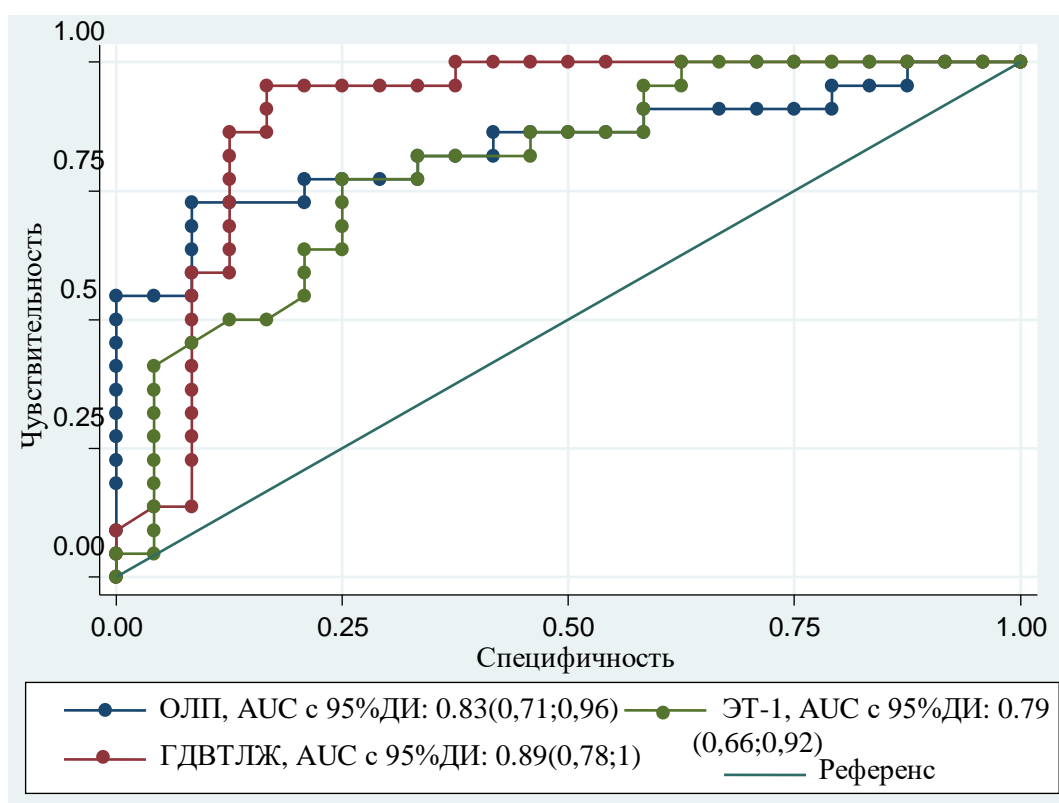


Рисунок 3.28 – ROC-кривая для моделей (ОЛП, ЭТ-1, ГД ВТЛЖ) с контрольными переменными

3.12. Клинический пример

Пациентка Е.В. находилась на стационарном лечении в отделении кардиологии №1 университетской клинической больницы №1 с основным диагнозом: Гипертрофическая необструктивная кардиомиопатия, семейная форма, прогрессирующий вариант течения, промежуточный риск ВСС. Гемодинамическая стенокардия эквиваленты. Безболевого ишемия. Пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия. Гипертоническая болезнь 2 степени, II стадии, риск 3. ХСН 2 стадии, III ФК по NYHA. Атеросклероз аорты и створок аортального клапана. Митральная и трикуспидальная регургитация 1 ст. Распространенный остеохондроз. Деформирующий спондилез. Деформирующий остеоартроз

коленных суставов. Правосторонний сколиоз грудного отдела позвоночника. Варикозная болезнь нижних конечностей. Варикозное расширение вен нижних конечностей 3 кл. по СЕАР.

Жалобы при поступлении: на одышку, возникающую при небольшой физической нагрузке: несколько шагов, 1 лестничный пролет, изменение положения тела. На сердцебиение и перебои в работе сердца. На дискомфорт в прекардиальной области без четкой связи с физической нагрузкой, на ситуационные периоды, как небольшого повышения, так и снижения АД. На общую слабость, снижение работоспособности. На разнообразные артралгии, боли и дискомфорт в подколенных областях, дискомфорт и распирающие ощущения в области обеих голеней.

Семейный анамнез отягощен – ГКМП в семье двоюродной сестры (по отцу) и дилатационный морфофункциональный тип поражения у брата. Известно, что в 2005г впервые при проведении ЭХОКГ был выявлен идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз (МЖП в базальном отделе 1,7см, ГД ВТЛЖ макс 19 мм рт ст, Проплапс МК 1-2 ст с умеренной регургитацией). В течение 6 месяцев больная отмечала повышение АД до 130- 150 / 100-110 мм рт ст., адаптирована к 120/85 мм рт ст. Других жалоб не предъявляла. При проведении суточного мониторирования АД от 17.05.2005 г. отмечались эпизоды синусовой аритмии. Выявлены единичные и групповые СВ экстрасистолы. При холтеровском мониторировании ЧСС более 110-120 уд. в мин, выявлялась косонисходящая преходящая депрессия ST от 0,8 до 2 мм, продолжительностью до 3 мин. В течение одного года принимала Эгилок с последующей самостоятельной отменой. В 2007 году на фоне стрессовой ситуации у больной появились выраженные боли в области сердца, сердцебиение. Для исключения инфаркта миокарда прошла обследование в НИИ кардиологии им. А. Н. Мясникова. Данный диагноз был исключен (тропониновый тест отрицательный). По ЭХО-КГ дополнительно выявлен пролапс МК с незначительной митральной регургитацией. Назначен Беталок ЗОК 50 мг 1 т, Козаар 100 мг.

В 2009 году при очередном ЭХО КГ обследовании – ГД ВТЛЖ – 20 мм рт ст. При суточном ЭКГ мониторинговании - эпизоды элевации сегмента ST до 2мм. Сохраняется многофокусная желудочковая эктопическая активность. Наджелудочковая эктопическая активность преимущественно за счет одиночных экстрасистол. На ЭКГ - выраженные изменения миокарда, гипертрофия ЛЖ со снижением кровоснабжения в передней стенке ЛЖ. Сначала 2010 года впервые появилась выраженная одышка, слабость, давящие боли грудиной. Продолжали беспокоить сердцебиение и перебои в работе сердца. Данная клиническая симптоматика значительно прогрессировала в период лета 2010 года, в связи с чем больная обратилась в отделение кардиологии УКБ №1 ПМГМУ им. И.М.Сеченова, куда была госпитализирована для проведения обследования и подбора лекарств. При проведении обследования при холтеровском мониторинговании на фоне постоянной косонисходящей депрессии сегмента ST на 1,5 мм выявлено 19 эпизодов ее углубления при нагрузке, в покое и в период сна. Дневные нагрузочные эпизоды сопровождались одышкой. По данным ЭХО-КГ исследования зон гипокинеза не выявлено. При сцинтиграфии миокарда – распределение радиофармпрепарата равномерное, систолическая редукция полости ЛЖ, ФВ 80 %. Визуальные признаки гипертрофии ЛЖ. Определяются зоны умеренно выраженной гипоаккумуляцией индикатора по боковой стенки (базальные отделы), нижней стенке и задней части перегородки. Физиологическое снижение РФП. Постоянно принимает беталок 50 мг и верошпирон 25 мг. Госпитализирована для коррекции терапии, учитывая нарастание одышки, что привело к дальнейшему снижению толерантности к нагрузке.

При обследовании состояние относительно удовлетворительное. Активность снижена основному заболеванию из - за одышки. Кожные покровы бледные и нормальной влажности, чистые. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Перкуторно границы легких в пределах нормы. На верхушке и по левому краю мягкий систолический шум, 1 тон на верхушк ослаблен. Аускультативно над легкими дыхание везикулярное, ослаблено симметрично над нижними отделами с обеих сторон, хрипы не выслушиваются.

ЧДД 18 в мин. в покое Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС 56-64 в мин. АД 145/100 мм рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень, селезенка не пальпируется. Мочеиспускание безболезненное, дизурии нет. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Грубой очаговой неврологической симптоматики нет. Варикозное расширение вен нижних конечностей.

При анализе лабораторных показателей (биохимический анализ крови, липидный спектр, коагулограмма) без особенностей.

ЭКГ: Ритм синусовый с чсс 60-61 в мин. Тенденция к синусовой брадикардии. Отклонение ЭОС влево. Выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ с нарушением процессов реполяризации по переднее- септальной, переднее – боковой и верхушечной областям в виде депрессии ST с глубокими негативными зубцами Тв I, avl , V3 - V6 отведениях . По сравнению с предыдущими ЭКГ в динамике – картина остается прежней.

ЭХОКГ: Асимметричная гипертрофия стенок ЛЖ с нарушением его диастолической функции, увеличение левого предсердия. Митральная и трикуспидальная регургитация 1 ст. Умеренное уплотнение стенок аорты и створок аортального клапана.

ЭКГ монитор: За время мониторирования регистрировался синусовый ритм. Средняя суточная ЧСС-72 уд. в мин. НЖЭ- 618, макс в час - 42, 1 куплет, смешанный тип распределения. Зарегистрировано 8 коротких эпизодов пароксизмов предсердной тахикардии по типу триплетов с макс час 151 в мин длительностью 1-2 сек. ЖЭС -16 , максимально в час 3. Все одиночные, полиморфные, смешанный тип распределения. На фоне исходных изменений конечной части желудочкового комплекса достоверно оценить динамику ST и Т не представляется возможным. Пауз ритма не зарегистрировано.

Суточное мониторирование АД: на фоне терапии при удовлетворительном качестве ночного сна выявлена нормотония в течение суток с тенденцией к повышению ДАД в дневное время.

Пациентке дополнительно проводилось исследование биомаркеров ЭД и

фиброобразования в сыворотке крови: ММП-9 - 274 нг/мл, ТИМП-1- 414 нг/мл, ЭТ-1 – 0,72 фмоль/л, фактор Виллебранда - 0,47 МЕ/мл, Е-селектин 38,1 нг/мл.

При проведении пальцевой ФПГ: SI-11м/с; RI – 45%; IO -1,1 усл. ед; SF-3,9 м/с.

При проведении КВК: ПКСп – 46кап/мм²; ПКСво - 63кап/мм²; ПКСрг – 50 кап/мм²; ПКВ - 10%; ППК – 77 %.

Таким образом, у данной пациентки отмечено значительное увеличение маркеров фиброобразования – ММП-9 и ТИМП-1, причем значения ингибитора преобладают над протеазой, что говорит об усиленном синтезе коллагена. Кроме того, наблюдается выраженная жесткость крупных (SI) и мелких мышечных артерий (RI). Обращает на себя внимание выраженная ЭД, подтвержденная как по результатам высокого содержания в сыворотке крови ЭТ-1, так и по снижению индекса окклюзии по амплитуде (IO) и индексу окклюзии по фазовому сдвигу (SF). По результатам КВК, можно судить о выраженной rareфикации и ремоделировании капилляров и артериол. Согласно разработанным предикторам риска развития неблагоприятных исходов, у пациентки в 6,5-10 раз увеличивается риск развития ВСС, а также в 8,5 раз возрастает риск развития ХСН. Следовательно, данные изменения говорят о неблагоприятном варианте течения ГКМП, что требует активного вмешательства с целью дальнейшего улучшения прогноза.

В отделении была подобрана терапия: Беталок Зок 50 мг титровать до 75 мг утром; Верошпирон 0,025 мг 2т. утром, Кардиомагнил 75 мг 1т. утром; Диувер 5 мг 1/2т. утром через 1-2 дня.

Рекомендовано наблюдение кардиолога и ежегодное обследование по программе ГКМП.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Важную роль в развитии и прогрессировании различных клинических вариантов течения ГКМП играет ЭД, миокардиальный фиброз и нарушение структурно-функционального состояния сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла. По полученным данным у пациентов всех вариантов течения ГКМП наблюдалось повышение уровня ЭТ-1, что совпадает с данными ряда авторов [147, 224, 232, 243]. Наиболее высокий уровень ЭТ-1 характерен для пациентов с прогрессирующим вариантом течения ГКМП, где большая часть участников исследования страдает ХСН. Установлена предикторная роль ЭТ-1 в прогрессировании ХСН: при значениях более 0,2 фмоль/л риск развития возрастает в 11,3 раза с 95% чувствительностью и 73,3% специфичностью модели для ЭТ-1. Данное наблюдение согласуется с результатами зарубежных авторов, где ЭТ-1 ассоциирован с прогрессирующей СН и неблагоприятным ремоделированием миокарда [147, 243]. В настоящем исследовании не обнаружено корреляций между уровнем ЭТ-1 и структурно-функциональными параметрами миокарда, в частности ОЛП, а также параметрами неинвазивной оценки периферической ЭД, выявленной на разных уровнях сосудистого русла. При определении предикторной роли ЭТ-1 в риске развития других неблагоприятных событий (ВСС, синкопе, ФП, ЖТ) убедительных данных получено не было. Данные результаты, возможно, обусловлены относительно малой выборкой пациентов, однократным измерением циркулирующих маркеров и модифицирующим влиянием лекарственной терапии. Также, важно отметить, что повышенные уровни КДД ЛЖ приводят к увеличению экспрессии ЭТ-1 в кардиомиоцитах предсердий и фибробластах миокарда, который способствует ремоделированию левого предсердия. Усиленный синтез ЭТ-1, в том числе активировывает каскады реакций ММП-9, что приводит к усугублению миокардиального фиброза [172].

В исследуемой когорте уровень фактора Виллебранда определялся по нижней границе референсных значений и не был ассоциирован с риском сердечно-сосудистых событий (синкопе, ЖТ, риск ВСС), что противоречит данным исследования Cambronero F. и соавт. [76]. Возможно, отсутствие повышения фактора Виллебранда обусловлено его усиленным протелиозом, ввиду того что половина пациентов была с обструктивной формой ГКМП. Тем не менее, выявлена достоверная прямая взаимосвязь между данным маркером и ИОЛП ($p=0,04$), наиболее характерная для пациентов с вариантом течения ГКМП с ФП. На основании данной корреляции выстроена регрессионная модель, указывающая на то, что при увеличении уровня фактора Виллебранда на 1 МЕ/мл следует ожидать увеличение индекса ОЛП на 32,734 мл/м². Возможно, что данный маркер вносит свой вклад в развитие ТЭО у пациентов с вариантом течения ФП при ГКМП.

Оригинальные данные получены в отношении изучения молекулы межклеточной адгезии - E-селектина у пациентов с различными вариантами течения ГКМП. Не было выявлено изменений уровня E-селектина, его ассоциации с параметрами внутрисердечной гемодинамики, параметрами ФПГ и КВК, а также с сердечно-сосудистыми событиями (синкопе, ЖТ, риск ВСС, ФП, ХСН) в исследуемой когорте.

У пациентов с ГКМП всех вариантов течения наблюдается увеличение содержания в крови ММП-9 и её тканевого ингибитора-1. Примечательно, что в группе стабильного и прогрессирующего течения уровень TIMP-1 превышал уровень ММП-9, тем самым смещая равновесие соотношения протеиназы/ингибитора протеиназы в сторону ингибирования протеолиза, а это в свою очередь отражает усиленный синтез коллагена. Кроме того, гиперпродукция TIMP-1 фибробластами опосредованно увеличивает жесткость миокарда, что составляет одну из причин удлинения фазы изоволюмического расслабления ЛЖ и приводит к усугублению ДД [31]. В ходе проведенного исследования не удалось установить достоверно значимых корреляций между уровнем TIMP-1 и морфофункциональными параметрами сердца, а также структурно-

функциональными параметрами сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла. Однако, при проведении многофакторного анализа была установлена предикторная роль ТИМП-1 в риске развития ВСС. Так, повышение уровня ТИМП-1 более 410 нг/мл увеличивает риск развития ВСС в 6,5 раз, при этом чувствительность и специфичность модели составили 76,9% и 67,7%, соответственно.

Особый интерес представляет группа пациентов с вариантом течения ФП, где уровень ММП-9 был выше, чем в остальных группах, а уровень его тканевого ингибитора-1 ниже. Данный факт можно объяснить гиперэкспрессией ММП-9 в ответ на избыточное ингибирование ТИМП-1, а также тем, что ММП-9 опосредованно запускает каскады профибротических и провоспалительных факторов, тем самым поддерживая свой повышенный уровень и замыкая порочный круг [7, 12]. Повышенные концентрации ММП-9 указывают на возможность последующего усиления распада компонентов внеклеточного матрикса за счет деструкции коллагена желатиназами, что может способствовать дилатации предсердий и желудочков и приводит к повышенному риску развития ФП и усугублению систолической дисфункции [94]. Ранее было показано, что у пациентов с ФП происходит селективное повышение уровней ММП-1 и ММП-9, а также снижение регуляции тканевых ингибиторов в предсердии, тем самым обеспечивая молекулярную основу предсердного фиброза [128, 7].

По данным настоящего исследования выявлена достоверная прямая взаимосвязь между уровнем ММП-9 и ОЛП, а также выстроена регрессионная модель при которой увеличение уровня ММП-9 на 1 нг/мл приведет к увеличению ОЛП на 0,108 мл. Таким образом, подтверждается молекулярная роль ММП-9 в развитии предсердного фиброза у пациентов с ГКМП. Неразрешенным до сих пор вопросом остается: увеличивается ли ОЛП перед появлением ФП (ввиду существующей ДД при ГКМП, нарушения обмена кальция и МВД) или его дилатация носит вторичный к аритмии характер [150, 18]. В текущем исследовании у пациентов с синусовым ритмом определяется выраженное нарушение ОЛП (медиана ОЛП составила 73 мл), хотя и в меньшей степени по

сравнению с таковыми с ФП (медиана ОЛП - 94мл), что согласуется с исследованиями ряда авторов [112, 254]. По мнению Philipson D.J. и соавт., необходимо ежегодно проводить оценку параметров ЛП всем стабильным пациентам и повторный анализ при возникновении новых симптомов [199].

Важно отметить зависимость уровня ММР-9 от возраста, что может вносить дополнительный вклад в повышенный синтез ММП-9 у пожилых пациентов в группе ГКМП с ФП. Предполагается, что выявленная взаимосвязь отражает возраст-ассоциированный фиброз. Однако, в то же время есть ряд исследований, демонстрирующих противоречивые данные в отношении возраста и уровней ММП. Так, в исследовании Vonnema D.D., у жителей 20-90 лет Южной Каролины, не имевших признаков сердечно-сосудистой патологии, содержание ММП-2,-7 увеличивалось, а ММП-9 уменьшалось в зависимости от возраста (с 29 ± 7 нг/мл в возрасте 22-29 лет до 8 ± 2 нг/мл в возрасте 68-90). Более того, в исследовании продемонстрирована значимая отрицательная взаимосвязь между ММП-9 и возрастом. Оценивая соотношение ММП-9/ТИМП-1, авторы пришли к мнению, что с возрастом протеолитическая активность угасает у лиц старшего возраста по сравнению с молодыми [71]. Другие интересные результаты были получены в работе Осиповой О. А. и др., где максимальная концентрация ММП-9 составила 223 нг/мл в старческой возрастной группе (82 года) у пациентов во время манифестации ОКСпСТ [30]. Тогда, как по результатам данной работы у пациентов стабильного течения в возрасте 41 года концентрация ММП-9 составила 226 нг/мл. Таким образом, даже у молодых пациентов с ГКМП уровень ММП-9 значимо выше, чем таковой в старческой группе пациентов с ОКСпСТ. Принимая во внимание все вышесказанное, можно сделать вывод, что возраст вносит лишь небольшой вклад в повышенные уровни ММП у пациентов с ГКМП.

Возможно, что на усиление миокардиального фиброза у пациентов с ГКМП с вариантом течения ФП оказывает влияние мутаций на избыточную экспрессию ММП, тем самым определяя его как первичный независимый процесс. Так, в исследовании Gruver E. и соавт. доказана связь мутации Arg663His (rs371898076) в гене MYH7 и высокой частотой ФП у пациентов с ГКМП [30]. В исследовании

Fernlund E. et al., были также продемонстрированы высокие уровни ММП-9 у молодых, тем самым подтверждая, что ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, вероятно, является ранним процессом и опосредовано протеазами, такими как ММП и катепсины в ответ на провоспалительные стимулы и окислительный стресс [101]. К усугублению миокардиального фиброза, помимо влияния генетических факторов, может приводить и гипоперфузия миокарда. Таким образом, у пациентов с ГКМП, а особенно с вариантом ФП наблюдается нарушение синтеза/деградации коллагена, отображающее активное фиброобразование, причем усугубляющееся с возрастом и поддерживаемое нарушением микроциркуляции (ишемией миокарда).

При преобладании ММП-9 над ТИМП-1 происходит избыточное отложение коллагена в коронарных артериях, артериолах и интерстициальном пространстве, что приводит к ремоделированию и фиброзу кардиомиоцитов, ДД, гипертрофии ЛЖ и прогрессированию ХСНсФВ. Нарушение эластина и избыточное накопление коллагена способствует фибротическому ремоделированию сосудистой стенки и повышенной жесткости артерий. В ходе проведенного исследования, обнаружена достоверная прямая взаимосвязь между уровнем ММП-9 и индексом отражения (RI), наиболее выраженная у пациентов с прогрессирующим вариантом течения ГКМП. Таким образом, данная корреляция свидетельствует о значимости периваскулярного фиброза на уровне мелких мышечных артерий. Как известно, при повышенной жесткости артерий происходит преждевременный возврат отраженной волны, тем самым увеличивается нагрузка на ЛЖ и потребность миокарда в кислороде, снижается коронарный резерв перфузии, инициируется гипертрофия кардиомиоцитов и нарушается диастолическая функция с формированием ХСНсФВ [72].

Более того, ММП-9 ассоциирована с ухудшением вазомоторной функции эндотелия на уровне МЦР, согласно обратной корреляции между уровнем ММП-9 и индексом окклюзии по амплитуде (IO). Также обнаружена достоверная обратная корреляция между уровнем ММП-9 и ПКСрг, что свидетельствует о значимости периваскулярного фиброза в ремоделировании капилляров.

Резюмируя вышеизложенное, можно утверждать, что периваскулярный фиброз усиливает жесткость мелких мышечных артерий, способствует ремоделированию капилляров и вазомоторной дисфункции эндотелия МЦР у пациентов с ГКМП.

В исследовании Munch J. и соавт. установлена предикторная роль MMP-9 в развитии синкопе и ЖТ у женщин, однако в текущем исследовании не обнаружено ассоциации маркеров фиброза с развитием сердечно-сосудистых событий (синкопе/ЖТ) [181]. Однако, результаты данного исследования согласуются с отечественной работой Зайцева В.В. и соавт., где не продемонстрировано ассоциации MMP-9 с традиционными факторами риска ССЗ, данными гистологического исследования и МРТ сердца, что частично объясняется модифицирующим влиянием лекарственной терапии [16]. Таким образом, противоположные результаты в отношении значимости и определения предикторной роли MMP-9 у пациентов с ГКМП требует проведения дальнейших масштабных исследований.

Впервые на отечественной популяции продемонстрированы изменения состояния сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла у пациентов с ГКМП различных клинических вариантов течения. Согласно результатам данного исследования, у пациентов всех вариантов течения ГКМП отмечена жесткость артерий крупного (SI) и мелкого (RI) калибра. Достоверно известна предикторная роль жесткости артериальных сосудов при ССЗ [46, 56, 82, 213, 237, 255]. При проведении корреляционного анализа обнаружена достоверная обратная взаимосвязь заметной силы между жесткостью мелких резистивных сосудов (индекс RI) и параметрами ДД (соотношение E/A), особенно у пациентов с прогрессирующим вариантом течения ГКМП. Предполагается, что у пациентов с высоким значением индекса RI наиболее выраженная ДД. Результаты настоящего исследования, в том числе демонстрируют нарушение вазомоторной функции эндотелия в мелких мышечных артериях, особенно у пациентов с прогрессирующим вариантом течения (снижение индекса IO), и крупных артериях (повышение индекса SF). При моделировании неблагоприятных исходов (ФП, синкопе, ЖТ, ВСС и ХСН) была определена предикторная роль индекса IO в

риске развития синкопальных состояний и ВСС. Так, при значениях Ю менее 1,4 усл.ед. у пациентов с ГКМП риск развития синкопальных состояний повышается в 8 раз, а риск ВСС в 11 раз. Таким образом, у пациентов с ГКМП наблюдаются структурно-функциональные изменения макро- и микроциркуляции, включающие в себя системную ЭД и повышение жесткости артерий ввиду фибротического ремоделирования. Следовательно, увеличивается общее периферическое сопротивление сосудов, ухудшается перфузия миокарда и усиливается фиброз, приводя в конечном итоге к усугублению ДД, высокому риску синкопальных состояний и ВСС при ГКМП.

У пациентов всех клинических вариантов течения ГКМП наблюдалось изменение структурно-функциональных параметров МЦР, в виде снижения ПКС в покое и после проведения проб с венозной окклюзией и реактивной гиперемией, особенно у пациентов с прогрессирующим вариантом течения ГКМП. На основании достоверной взаимосвязи между уровнем фактора Виллебранда и ПКВ, особенно характерной для пациентов с вариантом течения с ФП, можно сделать вывод, что данный маркер ЭД вносит значимый вклад в прогрессирование ремоделирования капилляров у пациентов с ГКМП. Ввиду выраженной ЭД, присутствующей у пациентов с ГКМП происходит нарушение проницаемости эндотелиального слоя и десквамация его клеток [65, 198]. В дальнейшем, в месте повреждения происходит усиленная адгезия и агрегация тромбоцитов, выделение медиаторов воспаления, спазм артериолярно–капиллярного русла с дальнейшей rareфикацией МЦР [57, 212]. Примечательно, что системная rareфикация МЦР увеличивает жесткость крупных сосудов и усиливает фиброз миокарда. Важно также отметить, что с увеличением степени гипертрофии миокарда происходит усиление rareфикации и ремоделирования капилляров, согласно выявленным обратным достоверным корреляциям между уровнем ТЗСЛЖ и структурным параметром сосудистой стенки капилляров – ПКСво, а также между уровнем ИОТ миокарда и функциональным параметром сосудистой стенки капилляра – ПКВ.

Следует упомянуть, что в ряде исследований различных ССЗ и диффузных заболеваний соединительной ткани, в частности системной склеродермии,

изменения периферического МЦР ассоциированы с изменениями, происходящими в микроциркуляции коронарного русла [129, 218, 253]. Следовательно, возможно, что обнаруженные структурно-функциональные изменения сосудов различного калибра у пациентов с ГКМП могут отражать таковые в коронарном русле, что, безусловно, требует дальнейшего проведения исследований [6]. Другим важным аспектом в контексте изучения МВД у пациентов с ГКМП является первичный дефект ГМК сосудов, нарушающий вазодилатацию, что способствует еще большему сужению просвета. Однако, в текущем исследовании не проводилась оценка эндотелий-независимой вазодилатации, что также способствует проведению дальнейших исследований.

Механизм ФП при ГКМП полиэтиологичен, что требует поиска предикторов развития данного заболевания для ранней диагностики и профилактики ТЭО. В настоящее время рядом отечественных и зарубежных исследователей приняты попытки разработать прогностические модели риска возникновения ФП при ГКМП [78, 112, 148, 175, 194, 199, 18, 22, 25, 36]. Согласно разработанной модели в данной работе, вероятность развития ФП у пациентов с ГКМП увеличивалась в 5 раз при повышении ИОЛП более 43,4 мл/м², а при увеличении ГД ВТЛЖ более 39 мм.рт.ст. данный риск увеличивался в 5 раз. Результаты данного исследования согласуются с прогностической моделью, разработанной Крыловой Н.С. и соавт., где основными тремя предикторами развития ФП выступают: возраст, диаметр ЛП и максимальный уровень ГД ВТЛЖ [25]. По мнению Игнатенко Г.А. и соавт., наиболее значимыми факторами риска ФП являются: размер, объем и функция ЛП; миокардиальный фиброз; электрическое ремоделирование ЛП; а противоречивые данные получены в отношении кардиомаркеров, гипертрофии и ГД ВТЛЖ [18].

Согласно данным мета-анализа 2022 года, синкопальные состояния были зарегистрированы у 15,8% пациентов с ГКМП (3452 из 21791 пациентов). В 91 % случаев причина синкопе не установлена. Более того, зарегистрированы жизнеугрожающие нарушения ритма у 7,7% пациентов с ГКМП и эпизодами синкопе за время 5,6-летнего наблюдения [170]. Этиология синкопальных

состояний сложна, необходимо провести дифференциальный диагноз между аримогенными и гемодинамическими причинами. В настоящем исследовании определены предикторы синкопальных состояний у пациентов с ГКМП, которые отображены на Рисунке 4.1. Ожидается, что обструкция ВТЛЖ является значимым предиктором синкопе у пациентов с ГКМП, так как ГД ВТЛЖ обладает значимой прогностической ролью в отношении ВСС у пациентов с ГКМП [148]. Кроме того, вазомоторная дисфункция эндотелия мелких мышечных артерий также вносит вклад в высокий риск развития синкопе у пациентов с ГКМП.

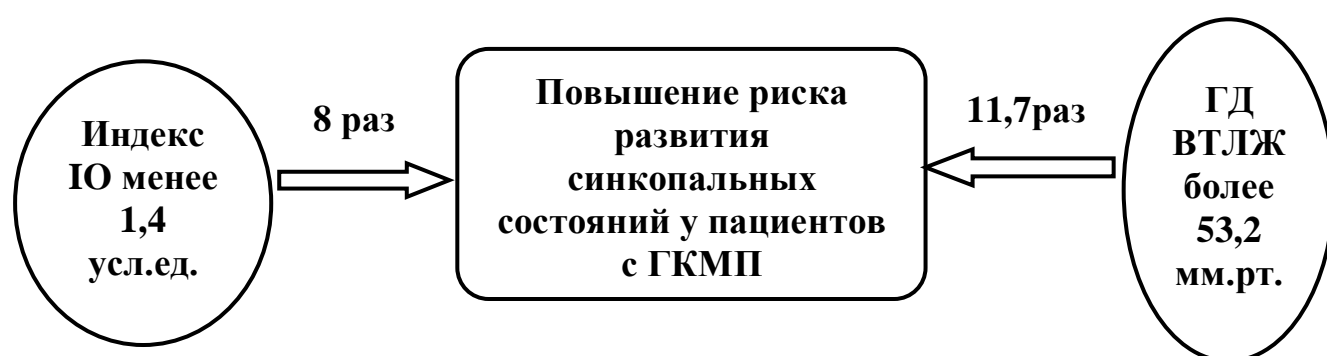


Рисунок 4.1 – Предикторы синкопе у пациентов с ГКМП

Согласно результатам систематического обзора Wang J. и соавт. с включением 9651 пациента с ГКМП, было показано, что чувствительность Европейской модели шкалы риска ВСС при ГКМП колеблется от 41 до 71%. Предполагается, что данная шкала имеет разную мощность прогнозирования ВСС у пациентов с ГКМП в разных регионах, особенно в Северной Америке [242]. В настоящее время, в качестве предполагаемых предикторов ВСС у пациентов с ГКМП активно рассматривается миокардиальный фиброз и коронарная МВД. В текущем исследовании установлены предикторы ВСС у пациентов с ГКМП, отображенные на Рисунке 4.2. Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что фиброобразование и ЭД, являются значимыми факторами и способствуют высокому риску развития ВСС у пациентов с ГКМП.



Рисунок 4.2 – Предикторы ВСС у пациентов с ГКМП

При моделировании риска развития ХСН были выделены следующие предикторы, отображенные на Рисунке 4.3. Известными предикторами прогрессирования ХСН у пациентов с ГКМП также являются наличие ФП, ГД ВТЛЖ, ДД, объемная доля фиброза по данным МРТ более 20, GLS менее 13% [148, 162, 168, 205, 24, 23, 26]. Важно отметить, что ГД ВТЛЖ является значимым и независимым предиктором риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с ГКМП (ФП, синкопальные состояния, ХСН). Данные текущей работы согласуются с результатами исследования Maron M.S. и соавт., где ГД ВТЛЖ более 30 мм.рт.ст. независимо ассоциирован с прогрессированием ХСН, а также с увеличением риска смертности от ее осложнений [166]. Так, по данным когортного исследования (324 пациента с ГКМП) Maron M.S. и соавт. у пациентов с обструктивной формой ГКМП и ХСН I-II ФК отмечено прогрессирование ХСН до III-IV ФК с годовой скоростью 3,2-7,4% в зависимости от ГД ВТЛЖ. В результате 6,5 - летнего наблюдения тяжелая ХСН была достоверно чаще зарегистрирована у пациентов с обструктивной формой ГКМП (20-38%) при сравнении с таковыми без обструкции (10%) [168].

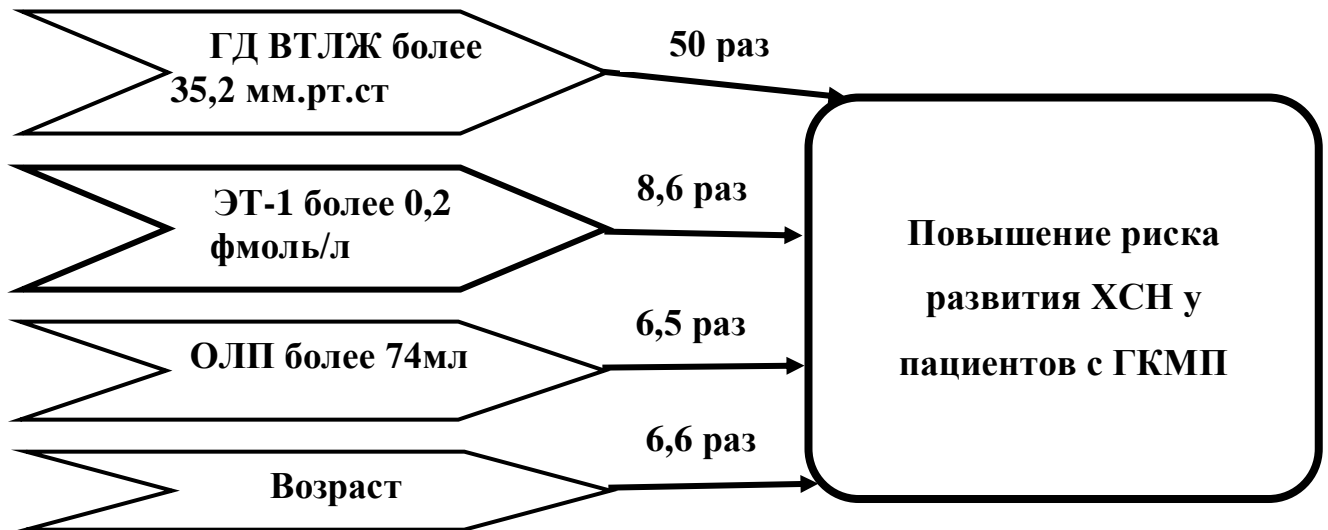


Рисунок 4.3 – Предикторы ХСН у пациентов с ГКМП

Таким образом, формированию неблагоприятных вариантов течения и исходов у пациентов с ГКМП способствует ремоделирование сосудов на разном уровне, rareфикация капилляров и артериол, повышение в плазме крови маркера дисфункции эндотелия – ЭТ-1, маркеров фиброобразования ММП-9 и ТИМП-1, а также обструкция ВТЛЖ, увеличение ОЛП и возраст.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипертрофическая кардиомиопатия представляет собой некоронарогенное заболевание сердца с аутосомно-доминантным типом наследования. За последние десятилетия диагностика и стратегии лечения ГКМП значительно усовершенствовались. Тем не менее, многообразие и неспецифичность клинических проявлений, зачастую ассоциированных с развитием жизнеугрожающих осложнений и неблагоприятных исходов при определенных вариантах клинического течения определяют актуальность изучения проблемы в современной кардиологии. До сих пор неразрешенными остаются вопросы стратификации риска развития определенного варианта течения заболевания и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у конкретного больного, где особую роль может играть ремоделирование сосудистого русла и миокардиальный фиброз.

Ранее сообщалось об аномальном строении коронарной сосудистой системы у пациентов с ГКМП, включающей в себя снижение плотности капиллярной сети, уникальное сосудистое ремоделирование с гипертрофией ГМК и гиперплазией интимы сосудов [126, 135]. Однако, в настоящее время сложность применения методов прямой визуализации коронарной микроциркуляции *in vivo* у пациентов способствует, в том числе, развитию исследований по оценке структурно-функциональных изменений периферического сосудистого русла. Существуют сообщения, что данные изменения носят генерализованный характер [139, 140].

Цель настоящего исследования заключается в изучении роли систем эндотелина и фиброобразования в формировании структурных и функциональных изменений сосудов у пациентов с различными вариантами клинического течения ГКМП.

В рамках текущего исследования у пациентов с различными клиническими вариантами течения ГКМП обнаружены структурно-функциональные изменения на разном уровне сосудистого русла, а именно: жесткость и вазомоторная дисфункция эндотелия крупных и мелких мышечных артерий. Примечательно,

что у пациентов с прогрессирующим вариантом течения ГКМП наблюдалась наиболее выраженная вазомоторная дисфункция эндотелия мелких резистивных сосудов (индекс IO менее 1 усл.ед.). Кроме того, формированию данного 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, отражающие ремоделирование и rareфикацию капилляров и артериол. Важно добавить, что с увеличением степени гипертрофии миокарда усиливается rareфикация и ремоделирование капилляров у пациентов с ГКМП, в соответствии с достоверно выявленными корреляциями между уровнем ТЗСЛЖ и ПКСво, ИОТ миокарда и ПКВ. Впоследствии системная rareфикация МЦР способствует жесткости крупных сосудов и усугублению фиброза миокарда.

Особый интерес представляет изучение циркулирующих в крови биомаркеров ЭД (ЭТ-1, фактор Виллебранда и Е-селектин) и фиброза миокарда (ММП-9, ТИМП-1), с высокой достоверной предикторной ролью в отношении изучаемых процессов. Согласно результатам зарубежных исследователей, у пациентов с ГКМП обнаружен высокий уровень циркулирующего ЭТ-1 в крови, а также его ассоциация с развитием неблагоприятных событий (прогрессирование ХСН, ФП) [147, 224, 232, 243]. Однако, исследования ЭТ-1 у пациентов с ГКМП российской популяции представлены скудно. В данной работе были получены схожие с зарубежными исследователями результаты, было установлено повышение ЭТ-1 у пациентов всех вариантов течения ГКМП, а также определена его предикторная роль, где при значениях ЭТ-1 более 0,2 фмоль/л увеличивается в 8,6 раз риск развития ХСН у пациентов с ГКМП.

При изучении маркеров фиброза миокарда, в частности ММП-9 и ее тканевого ингибитора-1, ряд исследований носит противоречивый характер [66, 98, 100, 149, 181, 203, 250]. По данным настоящего исследования у пациентов с различными вариантами клинического течения ГКМП обнаружены высокие уровни ММП-9 и ТИМП-1, что обуславливает высокую активность

фиброобразования у пациентов с ГКМП. На основании полученных корреляций между уровнем ММП-9 и индексом RI, ММП-9 и индексом Ю, ММП-9 и ПКСрг можно сделать вывод, что ММП-9 вносит значимый вклад в прогрессирование жесткости мелких мышечных артерий, усугублении вазомоторной дисфункции эндотелия МЦР и ремоделировании капилляров и артериол, особенно выраженной у пациентов с прогрессирующим вариантом течения ГКМП. Известно, что жесткость сосудов инициирует преждевременный возврат отраженной волны, впоследствии увеличивающий нагрузку на ЛЖ, что в конечном итоге приводит к возникновению ДД [72]. Так, на основании корреляции между уровнем индекса RI и параметров диастолической дисфункции (E/A) было установлено, что выраженная жесткость мелких мышечных артерий приводит к ухудшению диастолической функции у пациентов с ГКМП, особенно у пациентов с прогрессирующим вариантом течения. Учитывая достоверную взаимосвязь ОЛП от уровня циркулирующей ММП-9, можно также судить о роли фиброза в возникновении нарушений ритма у пациентов с ГКМП. Тем не менее, ММП-9 не была ассоциирована с риском развития неблагоприятных событий (синкопе, ЖТ, ФП, ВСС, ХСН) у пациентов с ГКМП, тогда как увеличение ТИМП-1 более 410 нг/мл приводило к увеличению риска развития ВСС в 6,5 раз. Таким образом, необходимо дальнейшее масштабное изучение данных циркулирующих биомаркеров фиброза в крови, с последующим установлением их значимости и определением предикторной роли в риске развития неблагоприятных исходов и вариантов течения ГКМП.

У пациентов с различными вариантами клинического течения ГКМП уровень фактора Виллебранда определялся по нижней границе референсных значений, а также не был ассоциирован с риском сердечно-сосудистых событий (синкопе, ЖТ, риск ВСС). Предполагается, что отсутствие высоких уровней фактора Виллебранда обусловлено его усиленным протелиозом, ввиду того что половина пациентов была с обструктивной формой ГКМП. Тем не менее, на основании достоверных взаимосвязей ПКВ и фактора Виллебранда, ИОЛП и фактора Виллебранда, особенно характерной для пациентов с вариантом течения

с ФП, можно сделать вывод, что данный маркер ЭД вносит значимый вклад в прогрессирование ремоделирования капилляров и предсердий у пациентов с ГКМП.

Впервые проводилось изучение молекулы межклеточной адгезии – E-селектина у пациентов с различными вариантами клинического течения ГКМП. Так, в исследуемой когорте не было зарегистрировано изменений уровня E-селектина, а также его ассоциации с параметрами внутрисердечной гемодинамики, параметрами ФПГ и КВК, а также с сердечно-сосудистыми событиями (синкопе, ЖТ, риск ВСС, ФП, ХСН).

Известно, что значительную часть неблагоприятных исходов у пациентов с ГКМП составляют ФП и ХСН (20 и 22%, соответственно) [119]. Кроме того, отмечены ограничения текущей Европейской модели стратификации риска ВСС у пациентов с ГКМП [242]. Данные факты способствуют проведению дальнейших исследований с целью поиска дополнительных предикторов, с высокой предсказательной силой в отношении неблагоприятных вариантов течения и исходов у пациентов с ГКМП.

В данном диссертационном исследовании рассмотрены следующие прогностические модели для риска развития ФП, синкопальных состояний, ВСС и ХСН у пациентов с ГКМП. Так, при моделировании риска развития ФП, были установлены следующие независимые предикторы: ИОЛП более 34,82мл/м² приводит к увеличению риска развития ФП в 8 раз; а при ГД ВТЛЖ более 39 мм.рт.ст. риск увеличивается в 5,4 раз. Риск синкопальных состояний у пациентов с ГКМП возрастает в 8 раз при снижении индекса Ю менее 1,4 усл.ед., а также увеличивается в 11,7 раз при ГД ВТЛЖ более 53,2 мм.рт.ст. К повышению риска развития ВСС приводит увеличение ТИМП-1 более 410 нг/мл (6,5раз) и снижение индекса Ю менее 1,4 усл.ед. (11 раз). Риск развития ХСН увеличивается в 8,6 раз при значениях ЭТ-1 более 0,2 фмоль/л; при ОЛП более 74мл увеличивается в 6,5 раз; при ГД ВТЛЖ 35,2 мм. рт.ст. увеличивается в 50 раз, а возраст увеличивает риск развития патологии с каждым годом в 6,6 раз. Таким образом, ремоделирование сосудистого русла, высокая активность системы эндотелина и

фиброобразования, а также обструкция ВТЛЖ и увеличение ОЛП вносят значимый вклад в формирование неблагоприятных исходов у пациентов с ГКМП.

Данная научно-исследовательская работа показывает, что пациентам с ГКМП требуется рассмотрение комплексной оценки активности системы эндотелина и процессов фиброобразования в формировании ЭД и ремоделирования сосудистого русла, включая МЦР, посредством лабораторного исследования циркулирующих биомаркеров и неинвазивных инструментальных методов (пальцевая ФПГ, КВК).

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 rareфикацию 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 усиливает фиброз миокарда предсердий. Маркер дисфункции эндотелия - Фактор Виллебранда достоверно ассоциирован с ремоделированием капилляров и артериол, а также способствует ремоделированию предсердий, особенно у пациентов с вариантом течения ГКМП с ФП. Повышение индекса отражения (RI, %), отображающего жесткость мелких мышечных артерий приводит к ухудшению диастолической функции миокарда, что особенно характерно для пациентов с прогрессирующим вариантом течения. С увеличением степени гипертрофии миокарда усиливается rareфикация и ремоделирование капилляров у пациентов с ГКМП.

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

- Риск развития ФП возрастает в 8 раз при значениях ИОЛП более 34,82мл/м², а также увеличивается в 5,4 раз при ГД ВТЛЖ более 39 мм.рт.ст.

- Риск развития синкопальных состояний у пациентов с ГКМП возрастает в 8 раз при снижении индекса окклюзии по амплитуде (IO), отражающего вазомоторную дисфункцию эндотелия МЦР, менее 1,4 усл.ед., а также увеличивается в 11,7 раз при ГД ВТЛЖ более 53,2 мм.рт.ст.

-Риск развития ВСС у пациентов с ГКМП увеличивается в 6,5 раз при значениях маркера фиброобразования – ТИМП-1 более 410 нг/мл, а также возрастает в 11 раз при снижении индекса окклюзии по амплитуде (IO) отражающего вазомоторную дисфункцию эндотелия МЦР, менее 1,4 усл.ед.

-Риск развития ХСН увеличивается в 8,6 раз при увеличении маркера эндотелиальной дисфункции – ЭТ-1 более 0,2 фмоль/л; также возрастает в 6,5 раз при ОЛП более 74мл и увеличивается в 50 раз при ГД ВТЛЖ 35,2 мм. рт.ст., возраст увеличивает риск развития патологии с каждым годом 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 ВСС и синкопальных состояний.
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 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 риска развития неблагоприятных событий у пациентов с ГКМП: в 8-11,7 раз риск 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

риск 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 риск развития ВСС при ТИМП-1 более 410 нг/мл и Ю менее 1,4 усл.ед.; в 6,5 -50 раз увеличивается риск 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. [**Перечень ВАК, Scopus, Web of science**].
- 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.[**Перечень ВАК, Scopus, Web of science**].
- 3) **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. [**Перечень ВАК, Scopus**].
- 4) **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. [**Перечень ВАК, Scopus, Web of science**].
- 5) **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.

б) **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. [Перечень ВАК, Scopus, Web of science].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 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
- МВД – микроваскулярная дисфункция
- 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 – толщены межжелудочковой перегородки

ТЭО – тромбоемболические осложнения

ФК – функциональный класс

ФП -фибриляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭТ-1 - эндотелин -1

ЭХО-КГ - эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиева А. М., Чиркова Н. Н., Пинчук Т. В. [и др.]. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология. // Российский кардиологический журнал. 2015. № 11. С. 83–87.
2. Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Данилогорская Ю. А. [и др.]. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), которые можно наблюдать в ход // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012. № 5(2). С. 49–56.
3. Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Каплунова В. Ю. Гипертрофическая кардиомиопатия. / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, В. Ю. Каплунова, М.:ГЭОТАР-Медиа, 2011. 392 с.
4. Белов Д. В., Гарбузенко Д. В., Лукин О. П. [и др.]. Синдром Хейда, как редкая причина желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с аортальным стенозом. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. № 1 (20). С. 59–64.
5. Богатырева Ф. М., Каплунова В. Ю., Кожевникова М. В. [и др.]. Оценка маркеров эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021. № 3 (17). С. 408–413.
6. Богатырева Ф. М., Каплунова В. Ю., Кожевникова М. В. [и др.]. Оценка структурного и функционального состояния сосудов у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией // Кардиология. 2021. № 12 (61). С. 16–21.
7. Богатырева Ф. М., Каплунова В. Ю., Кожевникова М. В. [и др.]. Взаимосвязь маркеров фиброза и ремоделирования миокарда у пациентов с различными вариантами течения гипертрофической кардиомиопатии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. № 3 (21). С. 3140.
8. Вериго Я. И., Демко И. В., Петрова М. М. [и др.]. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца // Сибирское

медицинское обозрение. 2014. № 5(89). С. 23–28.

9. Габрусенко С. А., Гудкова А. Я., Козиолова Н. А. [и др.]. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. // Российский кардиологический журнал. 2021. № 5 (26). С. 269–334.

10. Гилязова Г. И., Мухорамова И. С., Руденко Ю. А. [и др.]. Роль молекул адгезии в иммунном ответе // Вестник молодого ученого. 2012. № 2. С. 21–27.

11. Григоркевич О. С., Мокров Г. В., Косова Л. Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы // Фармакокинетика и Фармакодинамика. 2019. № 2 (0). С. 3–16.

12. Григорян С. В., Азарпетян Л. Г., Адамян К. Г. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий // Российский кардиологический журнал. 2018. № 9. С. 71–76.

13. Данилогорская Ю. А., Железных Е. А., Привалова Е. А. [и др.]. Вазопротективные эффекты длительной терапии периндоприлом А у пациентов с артериальной гипертонией, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Кардиология. 2020. № 60(1). С. 4–9.

14. Дорменева Е. В., Кабаева Н. В., Пронина А. Г. [и др.]. Индукция молекул клеточной адгезии, E-селектина, VCAM-1 И ICAM-1 в совместной культуре эндотелиальных и гладкомышечных клеток человека // Цитология. 1998. (12). С. 1045–1049.

15. Жито А. В., Юсупова А. О., Кожевникова М. В. [и др.]. E-селектин как маркер дисфункции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология. 2020. № 4 (60). С. 24–30.

16. Зайцев В. В., Гурщенков А. В., Митрофанова Л. В. [и др.]. Клиническое значение различных методов оценки миокардиального фиброза при гипертрофической кардиомиопатии // Кардиология. 2020. № 3 (60). С. 44–50.

17. Затейщикова А. А., Затейщиков Д. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. 1998. (9). С. 68–80.

18. Игнатенко Г. А., Тарадин Г. Г., Ватутин Н. Т. [и др.]. Фибрилляция предсердий при гипертрофической карди // АрхивЪ внутренней медицины. 2021. № 3(59) (11). С. 173–185.
19. Капелько В. И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца // Кардиология. 2000. № 9. С. 78–92.
20. Каплунова В. Ю., Шакарьянц Г. А., Кожевникова М. В. [и др.]. Гипертрофическая кардиомиопатия и ишемическая болезнь сердца. Варианты сочетанной патологии. // Кардиология. 2017. № 12 (57). С. 16–24.
21. Каштанов М. Г., Идов Э. М. Исторические и современные аспекты диагностики и лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: обзор литературы // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2016. № 1 (20). С. 47–55.
22. Комиссарова С. М., Устинова И. Б., Севрук Т. В. [и др.]. Прогностическая значимость фибрилляции предсердий у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией // Вестник аритмологии. 2014. № 78. С. 25–30.
23. Комиссарова С. М., Захарова Е. Ю., Севрук Т. В. [и др.]. Прогностическое значение глобальной продольной деформации у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией // Российский кардиологический журнал. 2018. № 2 (0). С. 7–12.
24. Комиссарова С. М., Захарова Е. Ю., Ринейская Н. М. [и др.]. Гипертрофическая кардиомиопатия: прогностическая роль объема фиброза миокарда как предиктора прогрессирования хронической сердечной недостаточности // Сибирский медицинский журнал. 2020. № 35(2). С. 75–80.
25. Крылова Н. С., Демкина А. Е., Хашиева Ф. М. [и др.]. Фибрилляция и трепетание предсердий у больных с гипертрофической кардиомиопатией // Российский кардиологический журнал. 2015. № 5(121). С. 64–70.
26. Крылова Н. С., Крылов А. Л., Потешкина Н. Г. [и др.]. Гипертрофическая кардиомиопатия: исходы заболевания и их прогнозирование // Клиническая и экспериментальная хирургия. 2018. № 3 (6). С. 25–33.
27. Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. // Казанский медицинский

журнал. 2015. № 4 (96). С. 659–665.

28. Миклишанская С. В., Мазур Н. А., Шестакова Н. В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики. // Медицинский совет. 2017. № 12. С. 75–81.

29. Милягин В. А., Комиссаров В. Б. Современные методы определения жесткости сосудов. // Артериальная гипертензия. 2010. № 2 (16). С. 134–143.

30. Осипова О. А., Головин А. И., Белоусова О. Н. [и др.]. Возраст-ассоциированный уровень маркеров фиброза миокарда и хемокинов у пациентов с острым коронарным синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. № 5 (20). С. 44–49.

31. Пальцев М. А., Бунин В. А., Линькова Н. С. [и др.]. Молекулярные механизмы заболеваний сердечно-сосудистой системы / М. А. Пальцев, В. А. Бунин, Н. С. Линькова, Е. М. Пальцева, Эко-Вектор, 2021. 160 с.

32. Парфенов А. С. Ранняя диагностика сердечно сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01» // Поликлиника. 2012. № 1 (2). С. 1–5.

33. Пизов А. В., Пизов Н. А., Скачкова О. А. [и др.]. Эндотелиальная дисфункция как ранний предиктор атеросклероза // Медицинский алфавит. Серия «Обозрение». 2019. № 35(410) (4). С. 28–33.

34. Путятин А. Н., Ким Л. Б. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (часть 1) // Журнал медико-биологических исследований. 2016. № 4. С. 54–66.

35. Сагайдачный А. А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018. № 17 (3). С. 5–22.

36. Стрельцова А. А., Гудкова А. Я., Костарева А. А. Фибрилляция предсердий при гипертрофической кардиомиопатии: современные аспекты эпидемиологии, факторов риска, патогенеза и фармакотерапии // Consilium Medicum. 2018. № 5 (20). С. 34–39.

37. Сукманова И. А., Яхонтов Д. А. Метаболические показатели, маркеры функции эндотелия и оксидативного стресса у пациентов пожилого возраста с систолической и диастолической ХСН // Журнал сердечная недостаточность. 2009. № 2 (10). С. 111–114.
38. Турна А. А. Диагностическое значение активности матричной металлопротеиназы 9 (желатиназы в) при остром коронарном синдроме // Артериальная гипертензия. 2010. № 6 (16). С. 582–586.
39. Турна А. А., Тогузов Р. Т. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания // Артериальная гипертензия. 2009. № 5 (15). С. 532–538.
40. Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю. [и др.]. Распространенность Артериальной гипертонии в европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА, 2003 Г. // Кардиология. 2004. № 11 (44). С. 50–54.
41. Чакова Н. Н., Ниязова С. С., Комиссарова С. М. Гипертрофическая кардиомиопатия: клинико-генетическая диагностика и семейный скрининг. // Медицинские новости. 2017. (1). С. 14–18.
42. Шабров А. В., Апресян А. Г., Добкес А. Л. [и др.]. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. № 6 (12). С. 733–742.
43. Шишкин А. Н., Лындина М. Л. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия // Нефрология. 2009. № 3 (13). С. 24–32.
44. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Гипертрофическая кардиомиопатия и сочетанная кардиологическая патология: особенности диагностики и лечения // АрхивЪ внутренней медицины. 2011. (1). С. 29–34.
45. Заболеваемость всего населения в 2018 году: Основные показатели здравоохранения (Ч. VI). // Министерство Здравоохранения Российской Федерации. 2018.
46. Abdullah Said M., Eppinga R. N., Lipsic E. [и др.]. Relationship of Arterial Stiffness Index and Pulse Pressure With Cardiovascular Disease and Mortality // Journal of the American Heart Association. 2018. № 2 (7).

47. Agapitov A. V., Haynes W. G. Role of endothelin in cardiovascular disease // JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2002. № 1 (3). С. 1–15.
48. Akhyari P., Kamiya H., Haverich A. [и др.]. Myocardial tissue engineering: the extracellular matrix // European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2008. № 2 (34). С. 229–241.
49. Alexander Y., Osto E., Schmidt-Trucksäss A. [и др.]. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis // Cardiovascular Research. 2021. № 1 (117). С. 29–42.
50. Allessie M. A. Atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans: what is the next step? // Cardiovascular research. 1999. № 1 (44). С. 10–12.
51. Anderson E. A., Mark A. L. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans // Circulation. 1989. № 1 (79). С. 93–100.
52. Anderson T., Uehata A., ... M. G.-J. of the A. [и др.]. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations // Elsevier.
53. Antonios T. F. T., Singer D. R. J., Markandu N. D. [и др.]. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality // Hypertension (Dallas, Tex. : 1979). 1999. № 4 Pt 1 (34). С. 655–658.
54. Antonios T. F. T., Rattray F. E. M., Singer D. R. J. [и др.]. Maximization of skin capillaries during intravital video-microscopy in essential hypertension: comparison between venous congestion, reactive hyperaemia and core heat load tests // Clinical science (London, England : 1979). 1999. № 4 (97). С. 523–528.
55. Aro A. L., Nair S. G., Reinier K. [и др.]. Population Burden of Sudden Death Associated With Hypertrophic Cardiomyopathy // Circulation. 2017. № 17 (136). С. 1665–1667.
56. Avolio A. P., Kuznetsova T., Heyndrickx G. R. [и др.]. Arterial flow, pulse pressure and pulse wave velocity in men and women at various ages // Advances in Experimental Medicine and Biology. 2018. (1065). С. 153–168.

57. Badimon L., Bugiardini R., Cenko E. [и др.]. Position paper of the European Society of Cardiology-working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease // *European heart journal*. 2017. № 25 (38). С. 1951-1958a.
58. Bagnall R. D., Weintraub R. G., Ingles J. [и др.]. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults // *The New England journal of medicine*. 2016. № 25 (374). С. 2441–2452.
59. Bartolomucci F., Michele M. De, Kozkov M. [и др.]. Impaired endothelium independent vasodilation in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy // *American Journal of Hypertension*. 2011. № 7 (24). С. 750–754.
60. Barton M., Yanagisawa M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy // *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2008. № 8 (86). С. 485–498.
61. Basso C., Thiene G., Corrado D. [и др.]. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathologic evidence of myocardial ischemia // *Human pathology*. 2000. № 8 (31). С. 988–998.
62. Basso C., Thiene G., Corrado D. [и др.]. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: Pathologic evidence of myocardial ischemia // *Human Pathology*. 2000. № 8 (31). С. 988–998.
63. Baum J., Duffy H. S. Fibroblasts and myofibroblasts: what are we talking about? // *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2011. № 4 (57). С. 376–379.
64. Becker R. C., Phillip Owens A., Sadayappan S. The potential roles of Von Willebrand factor and neutrophil extracellular traps in the natural history of hypertrophic and hypertensive cardiomyopathy 2020. (192). С. 78–87.
65. Behrendt D., Ganz P. Endothelial function: From vascular biology to clinical applications // *The American Journal of Cardiology*. 2002. № 10 (90). С. L40–L48.
66. Bi X., Yang C., Song Y. [и др.]. Matrix Metalloproteinases Increase Because of Hypoperfusion in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy // *Annals of Thoracic Surgery*. 2021. № 3 (111). С. 915–922.
67. Biagini E., Spirito P., Rocchi G. [и др.]. Prognostic implications of the Doppler restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy // *The American journal of*

cardiology. 2009. № 12 (104). С. 1727–1731.

68. Bick A. G., Flannick J., Ito K. [и др.]. Burden of rare sarcomere gene variants in the Framingham and Jackson Heart Study cohorts // *American journal of human genetics*. 2012. № 3 (91). С. 513–519.

69. Biolo A., Fisch M., Balog J. [и др.]. Episodes of acute heart failure syndrome are associated with increased levels of troponin and extracellular matrix markers // *Circulation. Heart failure*. 2010. № 1 (3). С. 44–50.

70. Bonetti P. O., Pumper G. M., Higano S. T. [и др.]. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia // *Journal of the American College of Cardiology*. 2004. № 11 (44). С. 2137–2141.

71. Bonnema D. D., Webb C. S., Pennington W. R. [и др.]. Effects of age on plasma matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) // *Journal of cardiac failure*. 2007. № 7 (13). С. 530–540.

72. Boutouyrie P., Chowienczyk P., Humphrey J. D. [и др.]. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension // *Circulation research*. 2021. № 7 (128). С. 864–886.

73. Brown D. L., Hibbs M. S., Kearney M. [и др.]. Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions: Association of active enzyme synthesis with unstable angina // *Circulation*. 1995. № 8 (91). С. 2125–2131.

74. Buono M. G. Del, Montone R. A., Camilli M. [и др.]. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review // *Journal of the American College of Cardiology*. 2021. № 13 (78). С. 1352–1371.

75. Cai G., Zhang B., Weng W. [и др.]. E-selectin gene polymorphisms and essential hypertension in Asian population: An updated meta-analysis // *PLoS ONE*. 2014. № 7 (9).

76. Cambronero F., Vilchez J. A., García-Honrubia A. [и др.]. Plasma levels of Von Willebrand factor are increased in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Thrombosis Research*. 2010. № 1 (126). С. e46–e50.

77. Camici P. G., Crea F. Coronary microvascular dysfunction // *The New England*

journal of medicine. 2007. № 8 (356). С. 830–840.

78. Camm C. F., Camm A. J. Atrial Fibrillation and Anticoagulation in Hypertrophic Cardiomyopathy // *Arrhythmia & electrophysiology review*. 2017. № 2 (6). С. 63–68.

79. Cecchi F., Olivotto I., Gistri R. [и др.]. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy // *The New England journal of medicine*. 2003. № 11 (349). С. 1027–1035.

80. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. [и др.]. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet (London, England)*. 1992. № 8828 (340). С. 1111–1115.

81. Chan R. H., Maron B. J., Olivotto I. [и др.]. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. 2014. № 6 (130). С. 484–495.

82. Charlton P. H., Kyriaco P. A., Mant J. [и др.]. Wearable Photoplethysmography for Cardiovascular Monitoring. // *Proceedings of the IEEE. Institute of Electrical and Electronics Engineers*. 2022. № 3 (110). С. 355–381.

83. Cheng C., Daskalakis C., Falkner B. Capillary rarefaction in treated and untreated hypertensive subjects // *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2008. № 2 (2). С. 79–88.

84. Cheng C., Diamond J. J., Falkner B. Functional capillary rarefaction in mild blood pressure elevation // *Clinical and translational science*. 2008. № 1 (1). С. 75–79.

85. Ciaffi J., Ajasllari N., Mancarella L. [и др.]. Nailfold capillaroscopy in common non-rheumatic conditions: A systematic review and applications for clinical practice // *Microvascular Research*. 2020. (131).

86. Codd M. B., Sugrue D. D., Gersh B. J. [и др.]. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984 // *Circulation*. 1989. № 3 (80). С. 564–572.

87. Corrado D., Basso C., Schiavon M. [и др.]. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes // *The New England journal of medicine*. 1998. № 6 (339). С. 364–369.

88. Dimitrow P. P., Undas A., Bober M. [и др.]. Plasma biomarkers of endothelial dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Pharmacological reports* : PR. 2007. № 6 (59). С. 715–720.
89. Dimitrow P. P., Undas A., Bober M. [и др.]. Obstructive hypertrophic cardiomyopathy is associated with enhanced thrombin generation and platelet activation // *Heart (British Cardiac Society)*. 2008. № 6 (94).
90. Dimitrow P. P., Rajtar-Salwa R. Obstructive Form of Hypertrophic Cardiomyopathy-Left Ventricular Outflow Tract Gradient: Novel Methods of Provocation, Monitoring of Biomarkers, and Recent Advances in the Treatment // *BioMed research international*. 2016. (2016).
91. Dimitrow P. P., Rajtar-Salwa R. Obstructive form of hypertrophic cardiomyopathy-left ventricular outflow tract gradient: Novel methods of provocation, monitoring of biomarkers, and recent advances in the treatment // *BioMed Research International*. 2016. (2016).
92. Dimitrow P. P., Undas A. Letter by Dimitrow and Undas regarding article, «Functional impairment of von Willebrand factor in hypertrophic cardiomyopathy: relation to rest and exercise obstruction» // *Circulation*. 2009. № 23 (119).
93. Ding G., Wang J., Liu K. [и др.]. Association of E-Selectin gene rs5361 polymorphism with ischemic stroke susceptibility: a systematic review and Meta-analysis // *The International journal of neuroscience*. 2021. № 5 (131). С. 511–517.
94. Dzeshka M. S., Lip G. Y. H., Snezhitskiy V. [и др.]. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications // *Journal of the American College of Cardiology*. 2015. № 8 (66). С. 943–959.
95. Eijgenraam T. R., Silljé H. H. W., Boer R. A. de Current understanding of fibrosis in genetic cardiomyopathies // *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2020. № 6 (30). С. 353–361.
96. Elliott P. Relevance of platelet activation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *Heart*. 2008. № 6 (94). С. 688–689.
97. Elliott P. M., Anastakis A., Borger M. A. [и др.]. 2014 ESC GUIDELINES ON DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY //

Russian Journal of Cardiology. 2015. № 5 (0). С. 7–57.

98. Elmas E., Doesch C., Fluechter S. [и др.]. Midregional pro-atrial natriuretic peptide: A novel marker of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy // International Journal of Cardiovascular Imaging. 2011. № 4 (27). С. 547–556.

99. Farhad H., Seidelmann S. B., Vigneault D. [и др.]. Left Atrial structure and function in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy 2017. № 1 (19). С. 1–10.

100. Fassbach M., Schwartzkopff B. Elevated serum markers for collagen synthesis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and diastolic dysfunction 2005. № 5 (94). С. 328–335.

101. Fernlund E., Gyllenhammar T., Jablonowski R. [и др.]. Serum Biomarkers of Myocardial Remodeling and Coronary Dysfunction in Early Stages of Hypertrophic Cardiomyopathy in the Young // Pediatric Cardiology. 2017. № 4 (38). С. 853–863.

102. Firth J. Cardiology: hypertrophic cardiomyopathy // Clinical medicine (London, England). 2019. № 1 (19). С. 61–63.

103. Friedman G. D., Cutter G. R., Donahue R. P. [и др.]. CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects // Journal of clinical epidemiology. 1988. № 11 (41). С. 1105–1116.

104. Friehs I., Moran A., Stamm C. [и др.]. Promoting angiogenesis protects severely hypertrophied hearts from ischemic injury // Elsevier.

105. Friehs I., Barillas R., Vasilyev N. V. [и др.]. Vascular endothelial growth factor prevents apoptosis and preserves contractile function in hypertrophied infant heart // Circulation. 2006. № SUPPL. 1 (114).

106. Galati G., Leone O., Pasquale F. [и др.]. Histological and Histometric Characterization of Myocardial Fibrosis in End-Stage Hypertrophic Cardiomyopathy: A Clinical-Pathological Study of 30 Explanted Hearts // Circulation. Heart failure. 2016. № 9 (9).

107. Galati G., Leone O., Pasquale F. [и др.]. Histological and histometric characterization of myocardial fibrosis in end-stage hypertrophic cardiomyopathy // Circulation: Heart Failure. 2016. № 9 (9).

108. Gilligan D. M., Quyyumi A. A., Cannon R. O. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women // *Circulation*. 1994. № 6 (89). С. 2545–2551.
109. Grace A. Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy Is Rare // *Circulation*. 2019. № 21 (140). С. 1717–1719.
110. Gregorio M. G. De, Fumagalli C., Tomberli A. [и др.]. Myocardial blood flow in patients with hypertrophic cardiomyopathy receiving perindopril (CARAPaCE): a pilot study // *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*. 2021. № 6 (22). С. 511–513.
111. Guttman O. P., Rahman M. S., O'Mahony C. [и др.]. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review // *Heart (British Cardiac Society)*. 2014. № 6 (100). С. 465–472.
112. Guttman O. P., Rahman M. S., O'Mahony C. [и др.]. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review // *Heart*. 2014. № 6 (100). С. 465–472.
113. Hada Y., Sakamoto T., Amano K. [и др.]. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening // *The American journal of cardiology*. 1987. № 1 (59). С. 183–184.
114. Hathaway C. K., Grant R., Hagaman J. R. [и др.]. Endothelin-1 critically influences cardiac function via superoxide-MMP9 cascade // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015. № 16 (112). С. 5141–5146.
115. Heffernan K. S., Napolitano C. A., Maron M. S. [и др.]. Peripheral vascular endothelial function in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *The American journal of cardiology*. 2010. № 1 (105). С. 112–115.
116. Heffernan K. S., Maron M. S., Patvardhan E. A. [и др.]. Relation of pulse pressure to blood pressure response to exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *American Journal of Cardiology*. 2011. № 4 (107). С. 600–603.
117. Ho C. Y. Hypertrophic cardiomyopathy: preclinical and early phenotype // *Journal*

of cardiovascular translational research. 2009. № 4 (2). С. 462–470.

118. Ho C. Y., López B., Coelho-Filho O. R. [и др.]. Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy // *The New England journal of medicine*. 2010. № 6 (363). С. 552–563.

119. Ho C. Y., Day S. M., Ashley E. A. [и др.]. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe) // *Circulation*. 2018. № 14 (138). С. 1387–1398.

120. Horinouchi T., Terada K., Higashi T. [и др.]. Endothelin receptor signaling: new insight into its regulatory mechanisms // *Journal of pharmacological sciences*. 2013. № 2 (123). С. 85–101.

121. Houben A. J. H. M., Beljaars J. H., Hofstra L. [и др.]. Microvascular abnormalities in chronic heart failure: a cross-sectional analysis // *Microcirculation* (New York, N.Y. : 1994). 2003. № 6 (10). С. 471–478.

122. Huang C.-Y., Jong G.-P., Ma T. [и др.]. Serum MMP-9 activity as a diagnosing marker for the developing heart failure of post MI patients // *cps.org.tw*. 2006. № 2 (49). С. 104–109.

123. Hughes S. E. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy // *Histopathology*. 2004. № 5 (44). С. 412–427.

124. Huxley-Jones J., Clarke T. K., Beck C. [и др.]. The evolution of the vertebrate metzincins; Insights from *Ciona intestinalis* and *Danio rerio* // *BMC Evolutionary Biology*. 2007. (7).

125. Ingles J., McGaughan J., Scuffham P. A. [и др.]. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy // *Heart* (British Cardiac Society). 2012. № 8 (98). С. 625–630.

126. Johansson B., Mörner S., Waldenström A. [и др.]. Myocardial capillary supply is limited in hypertrophic cardiomyopathy: A morphological analysis // *International Journal of Cardiology*. 2008. № 2 (126). С. 252–257.

127. Kakoi H., Inoue T., Morooka S. [и др.]. Relationship between regional abnormality of left ventricular rapid filling and coronary microcirculation disturbance in hypertrophic cardiomyopathy // *Clinical Cardiology*. 1996. № 5 (19). С. 379–383.

128. Kalogeropoulos A. S., Tsiodras S., Rigopoulos A. G. [и др.]. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation // *BMC cardiovascular disorders*. 2011. (11).
129. Katunaric B., Cohen K. E., Beyer A. M. [и др.]. Sweat the small stuff: The human microvasculature and heart disease // *Microcirculation* (New York, N.Y. : 1994). 2021. № 3 (28).
130. Kips J. G., Rietzschel E. R., Buyzere M. L. De [и др.]. Evaluation of noninvasive methods to assess wave reflection and pulse transit time from the pressure waveform alone // *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979). 2009. № 2 (53). С. 142–149.
131. Kitaoka H., Kubo T., Okawa M. [и др.]. Impact of Metalloproteinases on Left Ventricular Remodeling and Heart Failure Events in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy // *Circulation Journal*. 2010. № 6 (74). С. 1004160693–1004160693.
132. Kitaoka H., Kubo T., Okawa M. [и др.]. Plasma metalloproteinase levels and left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy in patients with an identical mutation // *Journal of cardiology*. 2011. № 3 (58). С. 261–265.
133. Kockskämper J., Seidimayer L., Walther S. [и др.]. Endothelin-1 enhances nuclear Ca²⁺ transients in atrial myocytes through Ins(1,4,5)P₃-dependent Ca²⁺ release from perinuclear Ca²⁺ stores // *Journal of cell science*. 2008. № Pt 2 (121). С. 186–195.
134. Kocovski L., Fernandes J. Sudden cardiac death: a modern pathology approach to hypertrophic cardiomyopathy // *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2015. № 3 (139). С. 413–416.
135. Konst R. E., Guzik T. J., Kaski J. C. [и др.]. The pathogenic role of coronary microvascular dysfunction in the setting of other cardiac or systemic conditions // *Cardiovascular Research*. 2020. № 4 (116). С. 817–828.
136. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension // *Advances in experimental medicine and biology*. 2017. (956). С. 511–540.
137. Kostov K., Blazhev A. Circulating Levels of Endothelin-1 and Big Endothelin-1 in Patients with Essential Hypertension. // *Pathophysiology : the official journal of the International Society for Pathophysiology*. 2021. № 4 (28). С. 489–495.
138. Kramsch D. M., Franzblau C., Hollander W. The protein and lipid composition of

arterial elastin and its relationship to lipid accumulation in the atherosclerotic plaque // The Journal of clinical investigation. 1971. № 8 (50). С. 1666–1667.

139. Kusche-Vihrog K., Callies C., Fels J. The epithelial sodium channel (ENaC): Mediator of the aldosterone response in the vascular endothelium? // Steroids. 2010. № 8–9 (75). С. 544–549.

140. Kuvin J., Patel A., Sliney K. [и др.]. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude // American Heart Journal. 2003. № 1 (146). С. 168–174.

141. Le V. Van, Perez M. V., Wheeler M. T. [и др.]. Mechanisms of exercise intolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy // American heart journal. 2009. № 3 (158).

142. LeGrice I., Pope A., Smaill B. The Architecture of the Heart: Myocyte Organization and the Cardiac Extracellular Matrix // Interstitial Fibrosis in Heart Failure. 2005. С. 3–21.

143. Leitner G. C., Schmetterer L., Kapiotis S. [и др.]. Effects of endothelin-1 and phenylephrine on plasma levels of von Willebrand factor and protein S // Thrombosis research. 2010. № 1 (125). С. e5–e8.

144. Levy B. I., Ambrosio G., Pries A. R. [и др.]. Microcirculation in hypertension: A new target for treatment? // Circulation. 2001. № 6 (104). С. 735–740.

145. Li Y., Liu X., Yang F. [и др.]. Prognostic value of myocardial extracellular volume fraction evaluation based on cardiac magnetic resonance T1 mapping with T1 long and short in hypertrophic cardiomyopathy // European radiology. 2021. № 7 (31). С. 4557–4567.

146. Lind J. M., Chiu C., Semsarian C. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy // Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2006. № 6 (4). С. 927–934.

147. Liu L., Wu L., Zheng L. [и др.]. Associations between multiple circulating biomarkers and the presence of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy with or without left ventricular outflow tract obstruction // International Heart Journal. 2019. № 2 (60). С. 327–335.

148. Liu Q., Li D., Berger A. E. [и др.]. Survival and prognostic factors in hypertrophic

cardiomyopathy: a meta-analysis // Scientific reports. 2017. № 1 (7).

149. Lombardi R., Betocchi S., Losi M. A. [и др.]. Myocardial collagen turnover in hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. 2003. № 12 (108). С. 1455–1460.

150. Macintyre C., Lakdawala N. K. Management of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy // Circulation. 2016. № 19 (133). С. 1901–1905.

151. Marian A., research E. B.-C., 2017 undefined Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy // Am Heart Assoc. 2017. № 7 (121). С. 749–770.

152. Maro E. E., Janabi M., Kaushik R. Clinical and echocardiographic study of hypertrophic cardiomyopathy in Tanzania // Tropical doctor. 2006. № 4 (36). С. 225–227.

153. Maron B. J., Wolfson J. K., Epstein S. E. [и др.]. Intramural (“small vessel”) coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy // Journal of the American College of Cardiology. 1986. № 3 (8). С. 545–557.

154. Maron B. J., Gardin J. M., Flack J. M. [и др.]. Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a General Population of Young Adults // Circulation. 1995. № 4 (92). С. 785–789.

155. Maron B. J., Mathenge R., Casey S. A. [и др.]. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities // Journal of the American College of Cardiology. 1999. № 6 (33). С. 1590–1595.

156. Maron B. J., Olivotto I., Bellone P. [и др.]. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy // Journal of the American College of Cardiology. 2002. № 2 (39). С. 301–307.

157. Maron B. J. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review // JAMA. 2002. № 10 (287).

158. Maron B. J., Spirito P., Roman M. J. [и др.]. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study) // The American journal of cardiology. 2004. № 12 (93). С. 1510–1514.

159. Maron B. J., Rowin E. J., Casey S. A. [и др.]. Risk stratification and outcome of

patients with hypertrophic cardiomyopathy ≥ 60 years of age // *Circulation*. 2013. № 5 (127). С. 585–593.

160. Maron B. J., Ommen S. R., Semsarian C. [и др.]. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine // *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. № 1 (64). С. 83–99.

161. Maron B. J., Rowin E. J., Casey S. A. [и др.]. Hypertrophic Cardiomyopathy in Adulthood Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies // *Journal of the American College of Cardiology*. 2015. № 18 (65). С. 1915–1928.

162. Maron B. J., Rowin E. J., Udelson J. E. [и др.]. Clinical Spectrum and Management of Heart Failure in Hypertrophic Cardiomyopathy // *JACC. Heart failure*. 2018. № 5 (6). С. 353–363.

163. Maron B. J. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy // *New England Journal of Medicine*. 2018. № 7 (379). С. 655–668.

164. Maron B. J., Maron M. S., Maron B. A. [и др.]. Moving Beyond the Sarcomere to Explain Heterogeneity in Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week // *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. № 15 (73). С. 1978–1986.

165. Maron B. J., Rowin E. J., Maron M. S. Global Burden of Hypertrophic Cardiomyopathy // *JACC. Heart failure*. 2018. № 5 (6). С. 376–378.

166. Maron M. S., Olivotto I., Betocchi S. [и др.]. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy // *The New England journal of medicine*. 2003. № 4 (348). С. 465–466.

167. Maron M. S., Olivotto I., Maron B. J. [и др.]. The Case for Myocardial Ischemia in Hypertrophic Cardiomyopathy // *Journal of the American College of Cardiology*. 2009. № 9 (54). С. 866–875.

168. Maron M. S., Rowin E. J., Olivotto I. [и др.]. Contemporary Natural History and Management of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy // *Journal of the American College of Cardiology*. 2016. № 12 (67). С. 1399–1409.

169. Marszalek R. J., John Solaro R., Wolska B. M. Coronary arterial vasculature in the

pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy // *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2019. № 5 (471). С. 769–780.

170. Mascia G., Crotti L., Gropelli A. [и др.]. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy (part I): An updated systematic review and meta-analysis // *International journal of cardiology*. 2022. (357).

171. Massera D., McClelland R. L., Ambale-Venkatesh B. [и др.]. Prevalence of Unexplained Left Ventricular Hypertrophy by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in MESA // *Journal of the American Heart Association*. 2019. № 8 (8).

172. Matsubara T. J., Fujiu K. Endothelin-1 and atrial cardiomyopathy // *International Heart Journal*. 2019. Т. 60. № 2. С. 238–240.

173. Mays P. K., Bishop J. E., Laurent G. J. Age-related changes in the proportion of types I and III collagen // *Mechanisms of Ageing and Development*. 1988. № 3 (45). С. 203–212.

174. Mayyas F., Niebauer M., Zurick A. [и др.]. Association of Left Atrial Endothelin-1 With Atrial Rhythm, Size, and Fibrosis in Patients With Structural Heart Disease 2010.

175. Mayyas F., Niebauer M., Zurick A. [и др.]. Association of Left Atrial Endothelin-1 With Atrial Rhythm, Size, and Fibrosis in Patients With Structural Heart Disease 2010.

176. McKenna W. J., Judge D. P. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies // *Nature Reviews Cardiology*. 2021. № 1 (18). С. 22–36.

177. Millat G., Bouvagnet P., Chevalier P. [и др.]. Prevalence and spectrum of mutations in a cohort of 192 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. // *European journal of medical genetics*. 2010. № 5 (53). С. 261–7.

178. Miner E. C., Miller W. L. A look between the cardiomyocytes: the extracellular matrix in heart failure // *Mayo Clinic proceedings*. 2006. № 1 (81). С. 71–76.

179. Mizia-Stec K., Caforio A. L. P., Charron P. [и др.]. Atrial fibrillation, anticoagulation management and risk of stroke in the Cardiomyopathy/Myocarditis registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology // *ESC Heart Failure*. 2020. № 6 (7). С. 3601–3609.

180. Mueller E. E., Momen A., Massé S. [и др.]. Electrical remodelling precedes heart failure in an endothelin-1-induced model of cardiomyopathy // *Cardiovascular research*.

2011. № 3 (89). С. 623–633.

181. Münch J., Avanesov M., Bannas P. [и др.]. Serum Matrix Metalloproteinases as Quantitative Biomarkers for Myocardial Fibrosis and Sudden Cardiac Death Risk Stratification in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy // *Journal of Cardiac Failure*. 2016. № 10 (22). С. 845–850.

182. Nabel E. G., Selwyn A. P., Ganz P. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis // *Journal of the American College of Cardiology*. 1990. № 2 (16). С. 349–356.

183. Natarajan A., Marshall S. M., Kesteven P. J. [и др.]. Impact of biomarkers for endothelial dysfunction and procoagulant state on 10-year cardiovascular risk in Type 2 diabetes // *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2011. № 10 (28). С. 1201–1205.

184. Newby A. C. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture // *Physiological Reviews*. 2005. № 1 (85). С. 1–31.

185. Ng C. T., Chee T. S., Ling L. F. [и др.]. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy on an electrocardiogram-based pre-participation screening programme in a young male South-East Asian population: results from the Singapore Armed Forces Electrocardiogram and Echocardiogram screening protocol // *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011. № 6 (13). С. 883–888.

186. Nistri S., Thiene G., Basso C. [и др.]. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in a young male military population // *The American journal of cardiology*. 2003. № 8 (91). С. 1021–1023.

187. Noon J. P., Walker B. R., Webb D. J. [и др.]. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure // *The Journal of clinical investigation*. 1997. № 8 (99). С. 1873–1879.

188. Olivotto I., Cecchi F., Gistri R. [и др.]. Relevance of coronary microvascular flow

impairment to long-term remodeling and systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy // *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. № 5 (47). С. 1043–1048.

189. Olivotto I., Girolami F., Sciagr R. [и др.]. Microvascular function is selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomere myofilament gene mutations // *Journal of the American College of Cardiology*. 2011. № 8 (58). С. 839–848.

190. Olivotto I., Cecchi F., Camici P. G. Coronary microvascular dysfunction and ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. Mechanisms and clinical consequences // *Italian Heart Journal*. 2004. № 8 (5). С. 572–580.

191. Ommen S. R., Mital S., Burke M. A. [и др.]. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2021. № 1 (162). С. e23–e106.

192. Padro T., Manfrini O., Bugiardini R. [и др.]. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on ‘coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease’ // *Cardiovascular Research*. 2020. № 4 (116). С. 741–755.

193. Pagourelas E. D., Alexandridis G. M., Vassilikos V. P. Fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of novel echo techniques and multi-modality imaging assessment // *Heart Failure Reviews*. 2021. № 6 (26). С. 1297–1310.

194. Palyam V., Azam A. T., Odeyinka O. [и др.]. Hypertrophic Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation: A Review. // *Cureus*. 2022. № 1 (14). С. e21101.

195. Parekh K., Markl M., Deng J. [и др.]. T1 mapping in children and young adults with hypertrophic cardiomyopathy // *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2017. № 1 (33). С. 109–117.

196. Patel R. B., Colangelo L. A., Reiner A. P. [и др.]. Cellular Adhesion Molecules in Young Adulthood and Cardiac Function in Later Life // *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. № 17 (75). С. 2156–2165.

197. Patel R. B., Colangelo L. A., Reiner A. P. [и др.]. Cellular Adhesion Molecules in Young Adulthood and Cardiac Function in Later Life // *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. № 17 (75). С. 2156–2165.
198. Paulus W. J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation // *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. № 4 (62). С. 263–271.
199. Philipson D. J., Rader F., Siegel R. J. Risk factors for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy // *European journal of preventive cardiology*. 2019. № 6 (28). С. 658–665.
200. Pieleś G. E., Alkon J., Manhiot C. [и др.]. Association between genetic variants in the HIF1A-VEGF pathway and left ventricular regional myocardial deformation in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Pediatric research*. 2021. № 3 (89). С. 628–635.
201. Pohl U., Holtz J., Busse R. [и др.]. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo // *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 1986. № 1 (8). С. 37–44.
202. Rastegar H., Boll G., Rowin E. J. [и др.]. Results of surgical septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the Tufts experience // *Annals of cardiothoracic surgery*. 2017. № 4 (6). С. 353–363.
203. Roldán V., Marín F., Gimeno J. R. [и др.]. Matrix metalloproteinases and tissue remodeling in hypertrophic cardiomyopathy 2008. № 1 (156). С. 85–91.
204. Rossi B., Constantin G. Anti-selectin therapy for the treatment of inflammatory diseases // *Inflammation & allergy drug targets*. 2008. № 2 (7). С. 85–93.
205. Rowin E. J., Maron B. J., Kiernan M. S. [и др.]. Advanced heart failure with preserved systolic function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: under-recognized subset of candidates for heart transplant // *Circ Heart Fail*. 2014. (7). С. 967–975.
206. Rowin E. J., Orfanos A., Estes N. A. M. [и др.]. Occurrence and Natural History of Clinically Silent Episodes of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy // *The*

American journal of cardiology. 2017. № 11 (119). С. 1862–1865.

207. Rowin E. J., Hausvater A., Link M. S. [и др.]. Clinical Profile and Consequences of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy // *Circulation*. 2017. № 25 (136). С. 2420–2436.

208. Rubinshtein R., Kuvin J., Soffler M. [и др.]. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events // *European Heart Journal*. 2010. № 9 (31). С. 1142–1148.

209. Sabater-Molina M., Pérez-Sánchez I., Hernández del Rincón J. P. [и др.]. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: A review of current state // *Clinical genetics*. 2018. № 1 (93). С. 3–14.

210. Sabbah H. N. Apoptotic cell death in heart failure // *Cardiovascular research*. 2000. № 3 (45). С. 704–712.

211. Schwartzkopff B., Mundhenke M., Strauer B. E. Alterations of the architecture of subendocardial arterioles in patients with hypertrophic cardiomyopathy and impaired coronary vasodilator reserve: a possible cause for myocardial ischemia // *Journal of the American College of Cardiology*. 1998. № 5 (31). С. 1089–1096.

212. Scioli M. G., Bielli A., Arcuri G. [и др.]. Ageing and microvasculature // *Vascular cell*. 2014. № 1 (6).

213. Sedaghat S., Mattace-Raso F. U. S., Hoorn E. J. [и др.]. Arterial stiffness and decline in kidney function // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015. № 12 (10). С. 2190–2197.

214. Semsarian C., Ingles J., Maron M. S. [и др.]. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy // *Journal of the American College of Cardiology*. 2015. № 12 (65). С. 1249–1254.

215. Sen-Chowdhry S., Jacoby D., Moon J. C. [и др.]. Update on hypertrophic cardiomyopathy and a guide to the guidelines // *Nature Reviews Cardiology*. 2016. № 11 (13). С. 651–675.

216. Serné E. H., Gans R. O. B., Maaten J. C. Ter [и др.]. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction // *Hypertension*. 2001. № 2 (38). С. 238–242.

217. Servatius H., Raab S., Asatryan B. [и др.]. Differences in Atrial Remodeling in Hypertrophic Cardiomyopathy Compared to Hypertensive Heart Disease and Athletes' Hearts. // *Journal of clinical medicine*. 2022. № 5 (11). С. 1316.
218. Sheikh A. R., Difiore D., Rajendran S. [и др.]. Laser doppler assessment of dermal microcirculatory endothelial function in patients with angina and non-obstructive coronary arteries // *European Heart Journal*. 2018. № suppl_1 (39).
219. Shim C. Y., Ha J.-W., Choi E.-Y. [и др.]. Relationship between serum biochemical markers of myocardial fibrosis and diastolic function at rest and with exercise in hypertrophic cardiomyopathy. // *Korean circulation journal*. 2009. № 12 (39). С. 519–24.
220. Shirani J., Pick R., Roberts W. C. [и др.]. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death 2000. № 1 (35).
221. Shubeita H. E., McDonough P. M., Harris A. N. [и др.]. Endothelin induction of inositol phospholipid hydrolysis, sarcomere assembly, and cardiac gene expression in ventricular myocytes. A paracrine mechanism for myocardial cell hypertrophy // *Journal of Biological Chemistry*. 1990. № 33 (265). С. 20555–20562.
222. Shyu J. J., Cheng C. H., Erlandson R. A. [и др.]. Ultrastructure of intramural coronary arteries in pigs with hypertrophic cardiomyopathy // *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2002. № 2 (11). С. 104–111.
223. Si D., Ni L., Wang Y. [и др.]. A new method for the assessment of endothelial function with peripheral arterial volume // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018. № 1 (18).
224. Song C., Wang S., Guo Y. [и др.]. Plasma big endothelin-1 predicts new-onset atrial fibrillation after surgical septal myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019. № 1 (19).
225. Sorajja P., Allison T., Hayes C. [и др.]. Prognostic utility of metabolic exercise testing in minimally symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *The American journal of cardiology*. 2012. № 10 (109). С. 1494–

1498.

226. SS V., A A., HJ A. [и др.]. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*. 2021. № 8 (143). С. E254–E743.

227. T I., S M., T H. [и др.]. Global and regional abnormalities of left ventricular diastolic filling in hypertrophic cardiomyopathy. // *Clinical Cardiology*. 1991. № 7 (14). С. 573–577.

228. Taddei S., Viridis A., Mattei P. [и др.]. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension // *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 1993. № 6 Pt 2 (21). С. 929–933.

229. Tain Y.-L., Hsu C.-N. Oxidative Stress-Induced Hypertension of Developmental Origins: Preventive Aspects of Antioxidant Therapy. // *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2022. № 3 (11).

230. Takase B., Uehata A., Akima T. [и др.]. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease // *American Journal of Cardiology*. 1998. № 12 (82). С. 1535–1539.

231. Tan J., Hua Q., Xing X. [и др.]. Impact of the metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 system on large arterial stiffness in patients with essential hypertension // *nature.com*. 2007. № 10 (30). С. 959–963.

232. Tanaka A., Yuasa S., Mearini G. [и др.]. Endothelin-1 induces myofibrillar disarray and contractile vector variability in hypertrophic cardiomyopathy-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes // *Journal of the American Heart Association*. 2014. № 6 (3).

233. Taylor K. R., Gallo R. L. Glycosaminoglycans and their proteoglycans: host-associated molecular patterns for initiation and modulation of inflammation // *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2006. № 1 (20). С. 9–22.

234. Tian H., Yang C., Song Y. [и др.]. Microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Cardiology (Switzerland)*. 2019. № 4 (141). С. 202–211.

235. Tourneau T. Le, Susen S., Caron C. [и др.]. Functional impairment of von willebrand factor in hypertrophic cardiomyopathy: Relation to rest and exercise obstruction // *Circulation*. 2008. № 15 (118). С. 1550–1557.
236. Towbin J. A. Inherited Cardiomyopathies // *Circulation Journal*. 2014. № 10 (78). С. 2347–2356.
237. Vallée A. Arterial Stiffness Determinants for Primary Cardiovascular Prevention among Healthy Participants. // *Journal of clinical medicine*. 2022. № 9 (11). С. 2512.
238. Varnava A. M., Elliott P. M., Sharma S. [и др.]. Hypertrophic cardiomyopathy: The interrelation of disarray, fibrosis and small vessel disease // *Heart*. 2000. № 5 (84). С. 476–482.
239. Varnava A. M., Elliott P. M., Mahon N. [и др.]. Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy // *The American journal of cardiology*. 2001. № 3 (88). С. 275–279.
240. Vink C. E. M., Hoef T. P. van de, Götte M. J. W. [и др.]. Reduced Microvascular Blood Volume as a Driver of Coronary Microvascular Disease in Patients With Non-obstructive Coronary Artery Disease: Rationale and Design of the MICORDIS Study. // *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021. (8). С. 1212.
241. Wada Y., Aiba T., Matsuyama T. A. [и др.]. Clinical and Pathological Impact of Tissue Fibrosis on Lethal Arrhythmic Events in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients With Impaired Systolic Function // *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2015. № 8 (79). С. 1733–1741.
242. Wang J., Zhang Z., Li Y. [и др.]. Variable and limited predictive value of the European Society of Cardiology hypertrophic cardiomyopathy sudden-death risk model: a meta-analysis // *Elsevier*.
243. Wang Y., Tang Y., Zou Y. [и др.]. Plasma level of big endothelin-1 predicts the prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *International Journal of Cardiology*. 2017. (243). С. 283–289.
244. Weber K., Pick R., Jalil J. [и др.]. Patterns of myocardial fibrosis // *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1989. № 5 (21). С. 121–131.
245. Weber K. T. Cardiac interstitium in health and disease: The fibrillar collagen

- network // *Journal of the American College of Cardiology*. 1989. № 7 (13). С. 1637–1652.
246. Weessler-Snir A., Allan K., Cunningham K. [и др.]. Hypertrophic Cardiomyopathy-Related Sudden Cardiac Death in Young People in Ontario // *Circulation*. 2019. № 21 (140). С. 1706–1716.
247. Weng Z., Yao J., Chan R. H. [и др.]. Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis // *JACC. Cardiovascular imaging*. 2016. № 12 (9). С. 1392–1402.
248. Wu L. M., Chen B. H., Yao Q. Y. [и др.]. Quantitative diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy compared with T1 mapping // *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2016. № 8 (32). С. 1289–1297.
249. Xu J., Zhuang B., Sirajuddin A. [и др.]. MRI T1 Mapping in Hypertrophic Cardiomyopathy: Evaluation in Patients Without Late Gadolinium Enhancement and Hemodynamic Obstruction // *Radiology*. 2020. № 2 (294). С. 275–286.
250. Yang C., Qiao S., Song Y. [и др.]. Procollagen type I carboxy-terminal propeptide (PICP) and MMP-2 are potential biomarkers of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Cardiovascular Pathology*. 2019. (43).
251. Yokohama H., Matsumoto T., Horie H. [и др.]. Coronary Endothelium-Dependent and Independent Vasomotor Responses in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy // *Circulation Journal*. 2002. № 1 (66). С. 30–34.
252. Zachariah J. P., Colan S. D., Lang P. [и др.]. Circulating matrix metalloproteinases in adolescents with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular arrhythmia // *Circulation: Heart Failure*. 2012. № 4 (5). С. 462–466.
253. Zanatta E., Famoso G., Boscain F. [и др.]. Nailfold avascular score and coronary microvascular dysfunction in systemic sclerosis: A newsworthy association // *Autoimmunity reviews*. 2019. № 2 (18). С. 177–183.
254. Zegkos T., Efthimiadis G. K., Parcharidou D. G. [и др.]. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: A turning point towards increased morbidity and mortality // *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*. 2017. № 5 (58). С. 331–339.

255. Zekavat S. M., Aragam K., Emdin C. [и др.]. Genetic Association of Finger Photoplethysmography-Derived Arterial Stiffness Index with Blood Pressure and Coronary Artery Disease // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2019. № 6 (39). С. 1253–1261.
256. Zou Y., Song L., Wang Z. [и др.]. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults // *The American journal of medicine*. 2004. № 1 (116). С. 14–18.