

На правах рукописи

САВИЧ ВИКТОРИЯ ВАЛЕРЬЕВНА

**ЖЕСТКО-ЭЛАСТИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ И ОСОБЕННОСТИ
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Курск – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Горшунова Нина Корниловна**

Официальные оппоненты:

Терегулов Юрий Эмильевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой функциональной диагностики Казанской государственной медицинской академии – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ефремова Ольга Алексеевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.039.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3; <http://www.kurskmed.com>)

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Маль Галина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Несмотря на обширные исследования в кардиологии, артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее значимых и опасных патологий сердечно-сосудистого континуума (Williams B. et al., 2018). Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время АГ страдают около 1,2 млрд человек (ВОЗ, 2013) и по прогнозам экспертов эта цифра к 2025 году может достигнуть 1,5 млрд (ВОЗ, 2013; Williams B. et al., 2018).

Распространенность ее среди взрослого населения находится в пределах 30–45% и увеличивается с возрастом (Российское кардиологическое общество, 2020; NCD-Risc, 2017), достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет (ЭССЕ-РФ, 2014). Этим данным не противоречат результаты проведенного позже метаанализа, который установил, что около 70% лиц в возрасте 70 лет и старше имели повышенные цифры артериального давления (АД), тогда как у 40-летних пациентов данное заболевание встречалось значительно реже (30%) (Mills K.T. et al., 2016).

В настоящее время во всем мире происходит изменение демографической ситуации с увеличением численности лиц 60 лет и старше. Эксперты прогнозируют, что эта возрастная категория людей удвоится и достигнет 2 млрд человек к 2050 году (Nikolich-Zugich J. et al., 2016), что также приведет к значительному росту частоты встречаемости АГ.

В большинстве случаев повышение артериального давления не сопровождается специфической симптоматикой, поэтому гипертензия становится находкой при плановом обследовании (Российское кардиологическое общество, 2020) и, как правило, сопровождается сопутствующими трансформациями сосудистой стенки и сердечной мышцы. Под последней понимают гипертрофию миокарда левого желудочка, имеющую компенсаторно-адаптационную роль на фоне АГ (Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. и соавт., 2017; Xu T.Y. et al., 2019) и проявляющуюся увеличением массы и числа кардиомиоцитов, пролиферацией фибробластов, фиброзом. Данные патологические изменения именуется в современной литературе ремоделированием левого желудочка (ЛЖ) (Драпкина О.М. и соавт., 2012; Крюков Е.В. и соавт., 2019; Nadruz, W., 2015). Однако, ряд авторов предпочитают использовать более широкое понятие – «гипертоническое сердце», которое характеризует не только морфологические трансформации органа, но и его функциональные нарушения (Терегулов Ю.Э. и соавт., 2014).

Изменение геометрической модели ЛЖ (ремоделирование) (Xu T.Y. et al., 2019.) при эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) – мультимодальная реакция миокарда на длительное воздействие разных стимулов, таких как хроническая перегрузка объемом и/или давлением (гемодинамический фактор) (Кобалава Ж.Д. и соавт., 2015; Калюжин В.В. и соавт., 2016). В сознании большинства врачей закрепилось представление о гипертрофии ЛЖ, как о чем-то негативном. И, действительно, с изменившейся его геометрией увеличивается риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако не стоит забывать, что без увеличения массы миокарда ЛЖ, изменения его объемов и типа ремоделирования при АГ, количество больных с быстроразвивающейся тяжелой сердечной недостаточностью резко увеличилось (Овчинников А.Г. и соавт., 2017).

Ремоделирование сопровождается реструктуризацией каркасного внеклеточного матрикса (Базылев В.В. и соавт., 2020), ключевым компонентом которой служит фиброз (Каретникова В.Н., 2017). Избыточное диффузное фиброобразование в сердечной мышце неизбежно ведет к увеличению ее жесткости и снижению податливости (Агеев Ф.Т. и соавт., 2018). В настоящее время наибольший интерес вызывает изучение нарушения гуморальных механизмов (гуморальный фактор) фиброобразования, одним из которых признан дисбаланс в системе матриксных металлопротеиназ (ММПs) и их ингибиторов (Бильдюг Н.Б. и соавт., 2015; Просяник В.И. и соавт., 2019; A. Jordan et al., 2007) из-за патологического воздействия активной формы трансформирующего β -фактора роста (TGF β -1)

(Драпкина О.М. и соавт., 2014; Шукин Ю.В. и соавт., 2013; Миклишанская С.В. и соавт., 2017; Cavusoglu, E. et al., 2006).

Матриксные металлопротеиназы – основные ферменты, участвующие в регулировании состояния экстрацеллюлярного матрикса путем деградации коллагена (Прудников А.Р. и соавт., 2018). В норме их активность скоординирована одноименными тканевыми ингибиторами – белками, способными образовывать необратимые комплексы с активными формами MMPs, блокируя их активность.

В многочисленных работах установлены изменения уровней MMP 1 типа (MMP-1) и ее тканевого ингибитора 1 типа (TIMP-1) при различных формах ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, сахарного диабета, патологии печени (Тепляков А.В., 2014; Прудников А.Р. и соавт., 2018; Просяник В.М. и соавт., 2019; Базылев В.В. и соавт., 2020; Leroy V. et al., 2004), однако в литературе недостаточно сведений по оценке их активности у пожилых пациенток с эссенциальной артериальной гипертонией.

В диагностике фиброзной модификации межклеточного матрикса миокарда «золотым стандартом» признана прижизненная эндомиокардиальная биопсия, но в связи с ее высокой травматичностью важное значение приобретают косвенные легкодоступные в амбулаторных условиях методы неинвазивной диагностики. Перспективными молекулами для ранней диагностики этого процесса предполагаются плазменные маркеры. К таковым можно отнести галектин-3 (Gal-3), уровень которого возрастает при ремоделировании миокарда ЛЖ и коррелирует с тяжестью хронической сердечной недостаточностью (Гямджян К.А. и соавт., 2014; Федорова Н.В. и соавт., 2016; Курбонов А.К. и соавт., 2020.; Suarez G. et al., 2014). Однако роль Gal-3 как маркера фиброза у лиц с ЭАГ остается неизученной.

В настоящее время клинические работы по определению специфичного биомаркера и его порога, способного предсказать запуск фиброобразования как патологического процесса у пожилых пациенток с ЭАГ, отсутствуют. Интерес и практическая значимость в клинической практике неинвазивных методов оценки фиброза сердца у пациентов с АГ послужили отправной точкой для данного исследования.

Степень научной разработанности

В современной кардиологии нет ни одного заболевания, которому ни было бы посвящено такое большое число научно-исследовательских работ (Чазова И.Е., 2018). Однако прогресс науки и появление новых подходов к объяснению происходящих в организме человека процессов не только привели к появлению современных взглядов на ранее изученные механизмы, открытию новых звеньев патогенеза, обоснований необходимых терапевтических вмешательств, но и способствовали дальнейшему продолжению перспективных исследований в области изучения артериальной гипертонии.

Среди достаточно полно изученных вопросов в этой области следует выделить раздел о структурно-морфологических особенностях сердца и артериальных сосудов разного калибра, объяснения функциональных нарушений на фоне хронического воздействия повышенного артериального давления, о формировании диастолической дисфункции, гендерных различиях течения АГ и особенностях структурно-функциональных нарушений (Агеев Ф.Т. и соавт., 2013; Овчинников А.Г. и соавт., 2017; Миронова Е.Д. и соавт., 2018; Имаева А.Э. и соавт., 2020; Garg S. et. all., 2015; Anssari U. et. al., 2018).

К менее изученным относятся вопросы о патогенетических механизмах развития жесткости и фиброобразования миокарда, связи этих изменений с процессом старения, с ремоделированием сердца, проблемы левожелудочково-артериального сопряжения, играющего существенную роль в развитии сердечно-сосудистой недостаточности.

Мало что известно об указанных особенностях при изолированной систолической артериальной гипертонии (ИСАГ). Практически нет сведений о состоянии коллагенового метаболизма, соотношении коллагеносинтеза и коллагенодеградации в интерстициальном матриксе сердца и сосудов при разных формах АГ – важного патогенетического механизма формирования жесткости и фиброобразования миокарда и сосудов. Отмеченные проблемы сформировали цель настоящего исследования артериальной гипертонии.

Цель исследования – определить значение структурно-геометрических и метаболических модификаций межклеточного матрикса в формировании жестко-эластических трансформаций и ремоделирования миокарда у пожилых женщин с ЭАГ, ИСАГ и с нормальным уровнем артериального давления.

Для достижения поставленной в работе цели решались следующие задачи.

1. Определить жестко-эластические трансформации и особенности ремоделирования миокарда у женщин пожилого возраста без установленных сердечно-сосудистых заболеваний с нормальным уровнем артериального давления (АД).
2. Оценить жестко-эластические и геометрические модификации левого желудочка у женщин пожилого возраста с ЭАГ, и провести их сравнительный анализ с результатами, полученными при обследовании пациенток с нормальным артериальным давлением.
3. Установить характер жестко-эластических трансформации ЛЖ и особенности его ремоделирования у женщин, страдающих ИСАГ, и провести их сравнительный анализ с результатами, полученными при обследовании нормотензивных пациенток и пожилых женщин с ЭАГ.
4. Определить наиболее информативные ранние маркеры жестко-эластических трансформаций миокарда у пожилых женщин с нормальным АД, ЭАГ и ИСАГ на основе факторного анализа методом главных компонент и оценки левожелудочково-артериального сопряжения (ЛЖАС).

Научная новизна исследования

В ходе исследования получены новые приоритетные сведения о ранее неизученных патогенетических механизмах формирования сердечно-сосудистой жесткости при старении у пожилых женщин без установленной кардиоваскулярной патологии, а также женщин, страдающих АГ и ИСАГ. В работе впервые детально представлены различные варианты ремоделирования сердца в зависимости от степени выраженности фиброзирования, проведена комплексная оценка параметров коллагеногенеза в процессе структурно-геометрической перестройки левого желудочка.

Впервые приведены сведения о состоянии патогенетических механизмов в зависимости от структурной трансформации ЛЖ: при его нормальной геометрии, концентрическом ремоделировании (КРЛЖ), концентрической гипертрофии (КГЛЖ), эксцентрической гипертрофии (ЭГЛЖ) и изолированных формах гипертрофии миокарда.

Установлены новые патогенетические механизмы формирования ИСАГ, роли галектина-3 как биомаркера коллагеносинтеза, значение изменений коллагеносинтеза и коллагенодеградации, фиброзирования в ее развитии.

С позиций факторного анализа методом главных компонент впервые определены наиболее значимые маркеры и параметры, влияющие на структурно-геометрические перестройки сердца при исследуемых нозологиях у пожилых женщин с разными типами ремоделирования ЛЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучение интерстициального ремоделирования сердца на основе коллагеносинтеза и коллагенодеградации с определением выраженности фиброзирования и сердечно-сосудистой жесткости, факторного анализа маркеров трансформации сердечной мышцы и изменений ее архитектоники, процессов ремоделирования, левожелудочково-артериальной сопряженности представляют собой новые диагностические подходы в кардиологии у пожилых женщин при АГ.

Практическое значение результатов исследования заключается в оптимизации и детализации диагностики женщин с АГ. Впервые у женщин с ЭАГ, ИСАГ, а также пациенток пожилого возраста с нормальным АД проведена комплексная оценка уровней коллагена 1 типа (COL-1), матриксной металлопротеиназы 1 типа (ММР-1), ее одноименного тканевого

ингибитора (TIMP-1), трансформирующего фактора роста фибробластов beta-1 (TGF β -1), галектина-3 (GAL-3), объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК), типов ремоделирования ЛЖ, ЛЖАС, получены корреляционные связи между данными показателями и проведен факторный анализ.

Полученные данные, с представлением показателей коллагенового метаболизма женщин без сердечно-сосудистой патологии с нормальным АД и больных с ЭАГ и ИСАГ, позволяют рекомендовать TGF β -1, MMP-1, TIMP-1, ЛЖАС и ОФИК для оценки процессов коллагеносинтеза – коллагеностроения и выраженности фиброза, без которой невозможна коррекция миокардиально-сосудистой жесткости.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Инволютивные кардиоваскулярные трансформации у женщин обусловлены изменением в системе коллагенового метаболизма с инициацией фиброобразования, приводящего к повышению жесткости интерстициального матрикса и формированию эксцентрической гипертрофии левого желудочка.
2. При ЭАГ у пожилых женщин изменения архитектоники ЛЖ сопровождаются дисбалансом в системе коллагенового метаболизма в виде трехкратного повышения TGF β -1, двукратного GAL-3 и в 1,2 раза COL-1 по сравнению с нормотензивными лицами, что способствовало фиброзированию миокарда, подтверждавшегося высокими значениями ОФИК при КГЛЖ – 16,3%; ЭГМЖ – 12,45%; КРЛЖ – 8,5%.
3. При ИСАГ у пожилых пациенток структурные изменения сердца обусловлены дисбалансом в системе MMP-1/TIMP-1, характеризующегося снижением плазменной концентрации MMP-1 в 16 раз по сравнению с уровнем женщин с ЭАГ, и в 4 раза – с нормотензивными женщинами, что индуцировало коллагеностроение, фиброзирование миокарда и подтверждалось увеличением ОФИК.
4. На основании метода факторного анализа установлены наиболее информативные ранние маркеры фиброзной модификации миокарда: TGF β -1, COL-1 – у пожилых женщин без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний и нормальным АД; TGF β -1, GAL-3, TIMP-1 и MMP-1/TIMP-1 – у пациенток с ЭАГ; TGF β -1, GAL-3, TIMP-1 – у пациенток с ИСАГ, увеличение активности которых стимулировало коллагеностроение и нарушение соотношения артериального и левожелудочкового эластансов.

Степень достоверности и апробация результатов работы

По теме диссертации опубликовано 25 работ, из которых 7 статей в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, включая 2 статьи в журнале, индексируемом SCOPUS, 18 – в материалах конференций различного уровня. Опубликованные материалы полностью отражают содержание работы.

Основные положения проведенного исследования представлены и обсуждены на следующих конференциях и форумах: VIII международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2017 г.); Международная научно-практическая конференция «Эффективная клиническая практика: проблемы и возможности современного врача» (Курск, 2017 г.); Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы медицины» (Гомель, 2017 г.); Всероссийская научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность» (Курск, 2017, 2018, 2019 гг.); Всероссийская научная конференция «Университетская наука: взгляд в будущее» (Курск, 2018, 2020 гг.); Международная научно-практическая конференция «Современные стратегии и технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных разного возраста, страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями» (Курск, 2018 г.); Всероссийская молодежная медицинская конференция с международным участием «Алмазовские чтения – 2018» (Санкт-Петербург,

2018 г.); XIII Национальный конгресс терапевтов, посвященный 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского (Москва, 2018 г.); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Проблема реализации мультидисциплинарного подхода к пациенту в современном здравоохранении» (г. Курск, 2019 г.).

Личный вклад автора

Диссертантом лично изучена литература отечественных и зарубежных авторов, составлен план исследования; участвуя во всех этапах исследования, она провела отбор клинического материала и выполнила статистическую обработку с последующим анализом установленных результатов. Полученные данные внедрены автором в лечебно-профилактическую работу медицинских учреждений и процесс обучения.

Реализация результатов работы

Полученные результаты научных исследований были внедрены в лечебно-профилактическую работу ОБУЗ «Курская городская поликлиника № 7», ОБУЗ «Курская городская больница № 4» и в учебный процесс кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Структура и объем диссертации

Общий объем работы составляет 136 страниц машинописного текста. Основные разделы диссертации включают введение, обзор литературы, материал и методы, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы, представленный 244 источником, из них 133 российских и 111 зарубежных. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 12 рисунками.

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (номер государственной регистрации – АААА-А17-117013060074-2), ОБУЗ «Курская городская поликлиника № 7» ОБУЗ «Курская ЦРБ» и лаборатории ОБУЗ «Курская городская больница № 4».

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования

Для достижения поставленных задач проведено клиническое, лабораторно-инструментальное обследование 90 женщин пожилого возраста от 60 до 74 лет. Средний возраст пациенток составил $66,33 \pm 0,6$ года.

Обследованные женщины распределены в три группы: группа 1 – 30 лиц пожилого возраста без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний с нормальным АД, группа 2 – 30 больных ЭАГ 1-2 степени и группа 3 – 30 пациенток с ИСАГ.

Критерии включения пациентов контрольной группы: женщины пожилого возраста без сердечно-сосудистой патологии с нормальным уровнем АД (менее 130 и 90 мм рт.ст.) и частотой сердечных сокращений менее 90 ударов в минуту без приема антигипертензивных средств.

Из группы контроля исключались пациенты мужского пола, пациентки с систолическим АД ниже 100 мм рт.ст. и превышающим 130 и 90 мм рт.ст., с гемодинамически значимыми нарушениями ритма и проводимости сердца, его пороков, инфаркта миокарда, наличием зон гипо-акинезии миокарда при эхокардиографическом исследовании, преходящими нарушениями мозгового кровообращения и инсультами в анамнезе, фракцией выброса менее 55% (по данным эхокардиографического исследования с использованием метода Тейхольца), хронической сердечной недостаточности II-III стадии, сахарного диабета I и II типов, заболеваний внутренних систем и органов в стадии обострения, щитовидной железы, крови, стеноза почечных артерий, почечной и печеночной

недостаточности, установленных злокачественных новообразований или подозрения об их наличии. Также исключались женщины, принимавшие ранее или на момент исследования менопаузальную гормональную терапию.

Основную группу составили 60 женщин пожилого возраста с гипертонической болезнью. Возраст пациенток 60-74 года, средний возраст $67,47 \pm 0,8$ года. Критерии включения в исследование: женщины с ЭАГ 1-2 степени АГ и ИСАГ. Учитывались отсутствие антигипертензивной терапии или ее нерегулярный характер.

Критерии исключения: наличие вторичных симптоматических АГ, артериальной гипертонии 3 степени, гемодинамически значимых нарушений ритма и проводимости сердца, его пороков, инфаркта миокарда, наличие зон гипо-акинезии миокарда при эхокардиографическом исследовании, преходящих нарушений мозгового кровообращения и инсультов в анамнезе, фракции выброса менее 55% (по данным эхокардиографического исследования с использованием метода Тейхольца), хронической сердечной недостаточности II-III стадии, сахарного диабета I и II типов, заболеваний внутренних систем и органов в стадии обострения, заболеваний щитовидной железы, крови, стеноза почечных артерий, почечной и печеночной недостаточности, установленных злокачественных новообразований или подозрения об их наличии. Также исключались женщины, принимавшие ранее или на момент исследования менопаузальную гормональную терапию.

Все обследованные были сопоставимы по полу и возрасту и существенно не отличались по антропометрическим параметрам, что свидетельствовало об однородности выборки и делало оправданным дальнейший статистический анализ групп. Две трети пациенток каждой группы имели избыточную массу тела. Ожирение установлено у 8 лиц с АГ и в количестве 5 человек в каждой из двух других групп. Максимальная длительность АГ у пациенток 2 группы составила $17 \pm 1,06$ года, во второй группе $15,17 \pm 0,94$ года ($p=0,202$).

Всем пациенткам проведено стандартное общеклиническое и лабораторное обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза болезни и/или сопутствующих заболеваний, физикальное обследование и антропометрию. Лабораторные биохимические показатели пациенток всех трех групп достоверно не отличались друг от друга и были сопоставимы.

Эхокардиографическое исследование включенных в исследование пожилых женщин проведено с использованием ультразвукового сканера «MyLab 15» (Esoate/PieMedical, Италия) в режимах М и В по методике Американского сообщества по эхокардиографии (ASE, пересмотр 2015).

Определены структурно-функциональные параметры левого желудочка:

- 1) конечные систолический и диастолический размеры левого желудочка (КСР ЛЖ, мм; КДР ЛЖ, мм);
- 2) конечный систолический и диастолический объемы ЛЖ (КСО ЛЖ, мл; КДО ЛЖ, мл);
- 3) фракция выброса (ФВ, %);
- 4) толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм) в диастолу;
- 5) толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ, мм) в диастолу.

Проведен расчет соотношений КДР ЛЖ/ рост, КДР ЛЖ/ S (площадь поверхности тела), КДО ЛЖ/ S, КСО ЛЖ/ S, из которых последние два в соответствии с рекомендациями по количественной оценке структуры и функции камер сердца (Roberto M. Lang, 2012) наиболее валидны, чем конечные размеры или объемы левого желудочка, и рекомендованы к применению.

На основе полученных показателей рассчитана масса миокарда ЛЖ по формуле (Ganaou A., Devereux R.V. et al., 1977, 1992): $ММЛЖ = 1,04 \times [(КДР ЛЖ, см + ТЗСЛЖ, см + ТМЖП, см)^3 - КДР^3 ЛЖ, см] - 13,6$, так как при сравнительной оценке в работе М.П. Задорожной и соавт., авторы установили наибольшую чувствительность этой формулы и учитывание изменения линейных размеров ЛЖ (Задорожная М.П., 2015). Индекс массы миокарда определен как соотношение его массы к площади поверхности тела человека (S).

Вычислены относительная толщина стенок (ОТС ЛЖ, у.е.) (Васюк Ю.А и соавт., 2016), относительная толщина межжелудочковой перегородки (ОТМЖП, у.е.), относительная толщина задней стенки (ОТЗС ЛЖ, у.е.), ударный объем ЛЖ для определения степени нагрузки на сосудистую стенку по формуле: $УО=КДО\ ЛЖ-КСО\ ЛЖ$ (мл).

Для оценки типа структурной трансформации ЛЖ использована классификация A. Ganau et al. с модификацией R.V. Devereux et al. (1992). Геометрия ЛЖ считалась нормальной (НГЛЖ) при относительной толщине его стенок $<0,42$ и нормальном ИММЛЖ. Диагностировались КРЛЖ при увеличении ОТС ЛЖ $\geq 0,42$ на фоне неизмененного ИММЛЖ; КГЛЖ – при ОТС ЛЖ $\geq 0,42$ и увеличении показателя ИММЛЖ; ЭГЛЖ – при ОТС ЛЖ $<0,42$ и увеличенном ИММЛЖ. Нормальные показатели ОТМЖП, ИММЛЖ и повышение ОТЗС ЛЖ свидетельствовали о гипертрофии его свободной стенки (изолированная гипертрофия задней стенки ЛЖ), а при повышении только ОТМЖП – об изолированной гипертрофии межжелудочковой перегородки.

Расчет ЛЖАС произведен по упрощенной формуле $ЛЖАС=КСО/УО$, где КСО – конечный систолический объем, УО – ударный объем. Его значение в пределах 0,6–1,2 считалось оптимальным в системе взаимосвязи артерий и ЛЖ (Андриянова А.В., 2014, 2015; Горшунова Н.К., 2016; Драпкина О.М., 2009, Кобалава Ж.Д., 2018, 2020).

Выраженность интерстициального фиброза оценивали с помощью ОФИК по формуле, предложенной J. Shirani et al. (1992): $ОФИК\ (\%) = (1-1,3 * \Sigma\ QRS(мм) * \text{рост}\ (м) / \text{ММЛЖ}\ (г)) * 100$. Под $\Sigma\ QRS$ понимается величина сумм амплитуд зубца R в 12 электрокардиографических отведениях. Референсными значениями ОФИК считали 2-6%.

В настоящем исследовании определялись плазменные уровни маркеров коллагенового метаболизма: коллагена I типа (COL-1); активности тканевого фактора роста фибробластов бета-1 (TGF β -1); концентрации галектина-3 (GAL-3); активности металлопротеиназного комплекса: металлопротеиназы-1 (MMP-1), тканевого ингибитора MMP-1 (TIMP-1).

За 3 дня перед забором крови пациенткам с артериальной гипертонией отменялись гипотензивные препараты, кроме средств экстренной терапии (капотен, физиотенз).

Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для суждения о ведущих параметрах, отвечающих за геометрическую и функциональную перестройку миокарда, проведен факторный анализ методом главных компонент.

Статистический анализ полученных результатов исследования выполнен на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Excel, Statistica 10.0, BIostat.

Для всех полученных переменных выполнялась проверка на нормальность распределения с помощью метода Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении результаты представлялись как $M \pm m$ (среднее арифметическое, стандартная ошибка средней) (Захаров А.А., 2012; Кочетов А.Г. и соавт., 2012). Для их сравнения применены параметрические методы обработки – критерий Стьюдента (Кочетов А.Г. и соавт., 2012; Лучкевич В.С., 2014).

Для сравнения переменных, отличных от нормального распределения, использован непараметрический метод статистического анализа (U критерий Манна-Уитни). Они оценивались Me (медианой) и интерквартильным интервалом (25 и 75 процентилей). Количественные переменные выражались абсолютными (n) и относительными (%) значениями (Зайцев В.М., 2006).

Для определения силы связей между различными показателями с нормальным распределением рассчитывалась линейная корреляция по Пирсону; при ненормальном – ранговая корреляция Спирмена. При значениях в диапазоне от 0,2 до 0,4 корреляции считались слабыми, в диапазоне от 0,4 до 0,6 – средними, более 0,6 – сильными.

Различия между сравниваемыми группами признавались статистически значимыми при $p < 0,05$ (Сергиенко В.И., 2001; Захаров А.А., 2012).

С целью определения латентных факторов, способных отразить скрытые процессы при развитии изучаемой патологии, выполнен факторный анализ методом Factor Loadings (Unrotated) (Spreadsheet98) Extraction: Principal components (Marked loadings are $>,700000$) (Гольяпин В.В. и соавт., 2010, 2013; Шовин В.А., 2019) у исследуемых пациентов и контрольной группы с нормальным уровнем АД. Факторный анализ проведен на основе корреляционной матрицы Спирмена с вероятностью ошибки $p \leq 0,05$, при которой статистически значимыми считались показатели с факторной нагрузкой $\pm |0,7-1,0|$. Все параметры представлены в виде доверительного интервала (CI) $M [M+CI; M-CI]$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Структурно-геометрические изменения сердечно-сосудистой системы у пожилых женщин с нормальным артериальным давлением

Трансформации миокарда ЛЖ происходят на протяжении всей жизни и в значительной мере обусловлены изменением коллагенового компонента интерстициального межклеточного матрикса.

Для решения вопроса о структурных изменениях миокарда пожилых женщин с нормальным уровнем АД использованы простые, доступные, неинвазивные, диагностические методы с последующим определением модификаций сердца.

При расчете соотношения КДР/S ($2,7 \pm 0,04$ см/м²), КДР/рост ($3,1 \pm 0,04$ см/м), КДО/S ($64 \pm 1,6$ мл/м²) у женщин с нормальным уровнем АД соответствовали референсным значениям также как и КСР ЛЖ $36,63 \pm 0,65$, мм и КДР ЛЖ $51,67 \pm 0,56$, мм.

Однако у пациенток группы 1 установлено увеличение ММЛЖ и ее индекса до $226,85 \pm 5,91$ г., $119,07 \pm 3,35$ г/м² соответственно, без увеличения толщины стенок, что свидетельствует о гипертрофических процессах в миокарде. Полученные результаты сопоставимы с данными, представленными в других источниках (Плохова Е.В. и соавт., 2015; Ларева Н.В. и соавт., 2008; Мясоедова Е.Е. и соавт., 2008; Царенок С.Ю., 2017). При детальном анализе увеличение этих показателей выявлено у 21 женщины и составили: ММЛЖ $226,71$ ($216,62; 250,21$) г; ИММЛЖ $120,17$ ($116,13; 129,83$) г/м². У оставшихся обследованных указанные параметры находились в пределах нормы.

Отмеченные изменения отразились на геометрии сердца. У лиц группы 1 установлены два типа ремоделирования миокарда, превалирующим из которых стала ЭГЛЖ, найденная у 70% обследованных. У остальных женщин наблюдалась НГЛЖ.

Полученные изменения наталкивают на мысль, что развитие ГМЛЖ и формирование той или иной модели зависит не только от наличия или отсутствия сердечно-сосудистой патологии, а имеет полиэтиологичный характер. К аналогичным выводам пришли авторы других исследований (Ларева Н.В., 2008; Мясоедова Е.Е., 2008; Царенок С.Ю., 2017), которые объясняют это наличием естественной менопаузы у женщин и акцентируют внимание, что геометрия ЛЖ редко остается неизменной у пациенток старшего возраста, а из патологических типов чаще формируется ЭГЛЖ. Также существует ряд работ, свидетельствующих о том, что избыточная масса тела или ожирение являются независимыми факторами риска развития ГМЛЖ даже без АГ (Потехин Н.П. и соавт., 2015; Шарипова Г.Х. и соавт., 2015; Кобалава Ж.Д. и соавт., 2009; Никогосян К.Г. и соавт., 2010), а абдоминальное ожирение неизменный спутник ЭГЛЖ (Потехин Н.П., 2015). 83,33% обследованных нами пациенток группы 1 имели избыточную массу тела или ожирение. Отличные результаты с преобладанием КРЛЖ описаны в работах Е.В. Плоховой, 2015.

Отдельный научно-практический интерес имеет рассмотрение процессов регуляции структурной перестройки межклеточного матрикса, взаимосвязи инволютивных процессов с формированием интерстициального фиброобразования сердца.

Наиболее доступным, неинвазивным, косвенным методом определения интенсивности миокардиального фиброза признан расчет ОФИК.

У женщин группы 1 среднее значение ОФИК зарегистрировано на уровне $5,7 \pm 0,37\%$. Стоит отметить, что оно не выходило за пределы референсных значений (2-6%). Однако у

40% обследованных наблюдалась активация фиброобразования, характеризующаяся увеличением ОФИК 7,06 (6,41; 8,5)% и развитием ЭГЛЖ. Это подтверждает и найденная корреляционная зависимость между ОФИК и типом ремоделирования миокарда ($r=0,534$), $p<0,001$. Корреляционные связи ОФИК и КДР/S ($r=0,477$), КДР/рост ($r=0,587$), КДО/S ($r=0,675$), КСО/S ($r=0,216$), $p<0,001$ подтверждают его прямое участие в структурно-геометрических изменениях левого желудочка.

Процесс фиброобразования зависел от TGF- β 1. Им в значительной мере определялась выраженность синтеза коллагена. Данный показатель равнялся $0,88\pm 0,02$ нг/мл. Диапазон его изменений колебался от 0,64 до 1,07 нг/мл. Синтезирующийся под его влиянием COL-1 достигал концентрации $0,16\pm 0,004$ нг/мл, что было обусловлено инволютивным сдвигом и характеризовалось повышением жесткостных свойств миокарда.

Обнаружены корреляционные связи между TGF- β 1 и КДР/S ($r=0,324$), КДР/рост ($r=0,412$), КДО/S ($r=0,305$), TIMP-1 ($r=0,412$), УО ($r=-0,439$), ПАД ($r=-0,371$), $p<0,001$.

Основными регуляторами коллагеногенеза считаются представители семейства энзимов матриксных металлопротеиназ. Активность MMP-1 составила $0,142\pm 3,44$ нг/мл, которая способствовала деградации COL-1. Данный процесс сдерживался ее тканевым ингибитором, поэтому, оценивая выраженность коллагеногенеза, необходимо учитывать соотношение MMP/TIMP-1. Его значение у обследованных нами нормотензивных женщин составило $0,001\pm 0,00003$ у.е. и имело корреляционные связи с ОТЗС ЛЖ ($r = 0,468$, $p<0,001$), ОТС ЛЖ ($r = 0,330$ $p<0,001$), ТЗСЛЖ ($r=0,372$, $p<0,001$).

Существенное значение в коллагеносинтезе придается новому маркеру – галектину-3, научные сведения о котором малочисленны (Драпкина О.М. и соавт., 2012; Медведева Е.А. и соавт., 2017; Lok D.J.A. et. al., 2010). Проведенные исследования показали, что его концентрация у женщин группы 1 составила $2,78\pm 0,06$ нг/мл. Выявленная прямая корреляционная взаимосвязь между GAL-3 и ОФИК $r=0,377$ ($p<0,001$) подтверждала его значимую роль и участие в процессах фиброобразования экстрацеллюлярного матрикса в результате инволюции.

Также достоверные корреляционные связи установлены между ТЗСЛЖ и COL-1 ($r=0,515$), TGF β -1 ($r=0,442$), TIMP-1 ($r=0,461$), $p<0,05$; COL-1 и ТМЖП ($r=0,539$), TIMP-1 ($r=-0,837$), ММЛЖ ($r=0,894$), $p<0,05$.

Резюме. Таким образом, у женщин пожилого возраста с нормальным АД установлены начальные признаки фиброобразования интерстициального матрикса миокарда. Преобладал эксцентрический тип ремоделирования левого желудочка. Изменялся биохимический состав матрикса, отражающий выраженность коллагеносинтеза и коллагенодеградации, их соотношение с преобладанием синтеза коллагена 1 типа, что повышало жесткость миокарда. Эхокардиографические и лабораторные параметры пожилых женщин без клинических проявлений ССЗ, служат отражением и примером инволютивных изменений структуры ЛЖ, значения которых могут быть расценены в данной работе за референсные величины.

Структурно-геометрические изменения сердечно-сосудистой системы у пожилых женщин, страдающих эссенциальной артериальной гипертонией

Артериальная гипертония – заболевание, при котором происходят структурно-геометрические изменения миокарда на фоне длительной хронической перегрузки давлением и/или объемом.

У 33,33% исследованных пациенток диагностирована ЭАГ разного срока давности (от 10 до 30 лет, в среднем $17\pm 1,06$ года). Их САД равен $152,4\pm 0,97$ мм рт.ст., ДАД – $91\pm 0,94$ мм рт.ст., ПАД – $61,4\pm 1,53$ мм рт.ст.

Индексы объемов и размеров левого желудочка были несколько снижены, что объясняется незначительным снижением КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, КСР ЛЖ у пациентов второй группы, но находились в пределах допустимых значений. Также отмечено снижение УО и гипертрофическая трансформация стенок ЛЖ. Полученные результаты позволяют предположить, что гипертрофические процессы в левом желудочке, способствующие возрастанию его ригидности, вызывают некоторое уменьшение объемов и размеров его полостей.

Похожие результаты получены в исследованиях других авторов. В своей работе Ю.С. Малов и соавт. установили снижение КСО, КДО, КСР, КДР, УО у больных с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца без каких-либо признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН). Отмеченные изменения сопровождались усилением гипертрофических процессов в миокарде. В этой же работе было отмечено, что у пациентов с выраженными симптомами ХСН найдено возрастание данных показателей. Авторы пришли к выводу, что механизм Франка-Старлинга, как основной компонент компенсации сердечной деятельности при ее нарушении, активируется только после проявления признаков ХСН (Малов Ю.С. и соавт, 2010).

В другом исследовании И.Ю. Евтюхин и соавт. провели сравнение ультразвуковых показателей модификации ЛЖ пациентов с разными типами ремоделирования миокарда. У лиц с КГЛЖ отмечено снижение КСР, КДР, КСО, КДО, сопровождающееся возрастанием ММЛЖ и его индекса по сравнению с обследованными, имевшими НГЛЖ. Статистически значимых различий данных показателей по гендерному признаку не обнаружено (Евтюхин И.Ю. и соавт, 2017).

Таким образом, согласно данным литературы, на изменение конечных объемов и размеров ЛЖ влияет не только наличие заболевания, в данном случае АГ, но также и его стадия, и тип развивающейся геометрической модели сердца.

У всех пациенток группы 2 найдена ГМЛЖ, подтверждением которой стало увеличение ТМЖП до $12,74 \pm 0,22$ мм, тогда как соответствующий показатель у женщин группы 1 составил $9,43 \pm 0,1$ мм ($p < 0,001$). Аналогичную картину можно наблюдать при измерении ТЗСЛЖ $11,91 \pm 0,17$ и $9,7 \pm 0,16$ соответственно ($p < 0,001$).

Это отразилось на изменении ММЛЖ, значительно увеличившейся до $273,68 \pm 10,1$ г, тогда как у женщин группы 1 она составила $226,85 \pm 5,91$ г ($p < 0,001$). Рассчитанные в последующем ИММЛЖ и ОТС ЛЖ, необходимые для определения типов ремоделирования миокарда, также были несколько повышены у лиц группы 2 по сравнению с нормотензивными. Похожие изменения отмечены в исследовании С.В. Гургеняна, 2011.

Артериальная гипертония – одна из главных патологий, при которых происходит деформация сердца и ремоделирование его полостей. Среди вариантов модификации сердца у 86,7% женщин группы 2 преобладала КГЛЖ, триггером патогенетических механизмов которой признается перегрузка давлением. Переходным вариантом ремоделирования у обследованных больных следует считать концентрическое, которое встречалось у 10%. Наиболее редкий вариант ремоделирования – ЭГЛЖ установлена у 3,3%. Полученные результаты не противоречат данным авторов других исследований (Потешкина Н.Г. и соавт., 2005; Хозяинова Н.Ю. и соавт., 2005; Гургенян С.В. и соавт., 2011;). При КГЛЖ определялись наибольшие значения ОФИК, достигающие 16,32%, ЭГЛЖ – 12,45%, КРЛЖ – 8,32%. Уровень ОФИК в группе с ЭАГ в 2 раза превышал таковой лиц группы 1, что перекликалось с исследованием Т.В. Подпрятковой, 2013.

Таким образом, процесс фиброобразования наиболее интенсивно выражен у больных с КГЛЖ. Найдены корреляционные связи разной силы между ОФИК и ТЗСЛЖ ($r=0,485$), УО ($r=0,594$), ОТС ЛЖ ($r=0,381$), ММЛЖ ($r=0,745$), ИММЛЖ ($r=0,701$), ОТС ЛЖ ($r=0,433$), ОТМЖП ($r=0,381$), ТИМР-1 ($r=0,795$), $p < 0,001$.

Изменение жесткостно-эластических свойств сердца и артериальных сосудов у больных с ЭАГ зависело от выраженности процессов фиброобразования интерстициального матрикса. Для характеристики этих свойств определены показатели коллагеногенеза: его регуляторных энзимов (Lubos E. Et al., 2006), а также TGF β -1 и GAL-3 у женщин группы 2.

Первоочередной задачей в настоящей работе стало исследование TGF β -1, так как под его влиянием происходит синтез коллагена. В наибольшей степени это COL-1. Похожие заключения были сделаны и другими авторами (Закирова А.Н., 2013, Драпкина О.М., 2014). От его концентрации зависит жесткость интерстициального матрикса сердца и артериальных сосудов.

Таблица 1 – Сравнительный анализ показателей коллагенового метаболизма у больных эссенциальной АГ и нормотензивных женщин (M±m)

Показатель	Группа 1, n=30	Группа 2, n=30	p
TGF-β1, нг/мл	0,88±0,02	2,10±0,07	p <0,001
MMP-1, нг/мл	0,14±0,003	0,51±0,031	p <0,001
TIMP-1, нг/мл	138,47±2,27	155,13±3,77	p <0,001
COL-1, нг/мл	0,16±0,004	0,20±0,014	p <0,001
GAL-3, нг/мл	2,78±0,06	5,98±0,2	p <0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости.

Маркеры коллагенового метаболизма и его регуляторов, представленные в таблице 1, были существенно изменены у лиц второй группы. Найдены высокодостоверные изменения концентрации COL-1, TGF-β1, MMP-1, GAL-3, а также повышение концентрации MMP-1, регулирующего процесс коллагенодеградации. Активность ее ингибитора была достаточно высокой и сдерживала коллагенодеградацию. Отмеченные изменения подтвердили результаты исследований (Турна А.А., 2009; Бильдюг Н.Б. и соавт., 2015; Медведева Е.А. и соавт., 2017). Установлена сильная корреляционная зависимость между концентрацией TIMP-1 и показателем ОФИК ($r=0,795$), $p<0,001$.

Нарушения метаболизма коллагена, представленные в предыдущей таблице 1, определили необходимость оценки интенсивности фиброобразования при разных типах ремоделирования ЛЖ у группы 2 (таблица 2). Значения при ЭГЛЖ не учитывались из-за недостаточного количества пациентов.

Таблица 2 – Выраженность фиброобразования при разных типах ремоделирования ЛЖ у больных группы 2 (Me (25; 75 процентиль))

Показатель	Концентрическая гипертрофия ЛЖ, n=26	Концентрическое ремоделирование ЛЖ, n=3
TGF-β1, нг/мл	2,15 (1,93; 2,25)	2,02 (1,96; 2,07)
MMP-1, нг/мл	0,51 (0,41; 0,65)	0,4 (0,32; 0,53)
TIMP-1, нг/мл	159 (134; 168,75)	155 (151; 178,5)
COL-1, нг/мл	0,19 (0,18; 0,21)	0,18 (0,17; 0,18)*
GAL-3, нг/мл	5,97 (4,98; 6,59)	6,38 (6,205; 6,45)*

Примечание: p – уровень статистической значимости, * p <0,05 при сравнении КГЛЖ и концентрического ремоделирования ЛЖ.

Проведенный анализ показал, что наиболее интенсивный коллагеносинтез наблюдался при КГЛЖ и был обусловлен увеличением активности TGF-β1 2,15 (1,93; 2,25) нг/мл и TIMP-1 159 (134; 168,75) нг/мл. Аналогичные результаты получены в исследовании Н.Б. Бильдюга и соавт., 2015.

Повышенной экспрессии MMP-1 было недостаточно для нивелирования указанного процесса. Показатель GAL-3, основная функция которого, по некоторым источникам, непосредственное участие в фиброобразовании, был несколько ниже, чем при КРЛЖ и составил 5,97 (4,98; 6,59) нг/мл и 6,38 (6,205; 6,45) нг/мл, что существенно не отразилось на коллагеногенезе 0,18 (0,17; 0,18) нг/мл. Показатели при ЭГЛЖ не учитывались из-за малой выборки.

Таким образом, у женщин с ЭАГ найдены признаки нарушения геометрии сердца, обусловленные дисбалансом коллагенового метаболизма. Превалирующим типом ремоделирования была КГЛЖ.

**Структурно-геометрические изменения сердечно-сосудистой системы
у пожилых женщин с изолированной систолической артериальной гипертонией**

Изменения АД с возрастом часто характеризуются преобладанием ее систолического компонента. Артериальная гипертония приобретает характер изолированной. По трактовке ВОЗ, 2013: ИСАГ – процесс, происходящий у всех больных с систолическим АД выше 140 мм рт.ст. и диастолическим АД менее 90 мм рт.ст. Повышенный интерес и изучение ИСАГ началось в 80-е годы прошлого века и сохраняют свою актуальность по настоящее время (Liu X. et. al., 2015).

Из всех обследованных нами больных у 33,33% наблюдалась ИСАГ. Их САД = 149,87±1,16 мм рт.ст., ДАД = 66,67±1,82 мм рт.ст., ПАД = 83,2±2,13 мм рт.ст.

Таблица 3 – Структурно-геометрические изменения миокарда у групп 1, 2, 3 (M±m)

Показатели эхо-КГ	Группа 1, n=30	Группа 2, n=30	Группа 3, n=30	p
КДР/ S, см/м ²	2,7±0,04	2,9±0,03	2,6±0,06	p ₁₋₂ <0,05; p ₁₋₃ >0,05; p ₂₋₃ <0,001
КДР/рост, см/м	3,1±0,04	3,4±0,04	2,9±0,6	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,05
КДО/ S, мл/м ²	64±1,6	60±1,04	62±2,7	p ₁₋₂ <0,05; p ₁₋₃ >0,05; p ₂₋₃ >0,05
КСО/ S, мл/м ²	27±0,7	26,6±0,7	25±1,7	p ₁₋₂ >0,05; p ₁₋₃ >0,05; p ₂₋₃ >0,05
УО, мл	70,23±3,03	55,93±3,7	69,6±2,68	p ₁₋₂ =0,004; p ₁₋₃ =0,004; p ₂₋₃ <0,002
ТЗСЛЖ, мм	9,7±0,16	11,91±0,17	10,37±0,29	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ =0,048; p ₂₋₃ <0,001
ТМЖП, мм	9,43±0,1	12,74±0,22	11,06±0,35	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001
ОТС ЛЖ, мм	0,37±0,005	0,537±0,01	0,44±0,02	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ =0,002; p ₂₋₃ <0,001
ОТЗС ЛЖ, мм	0,38±0,007	0,518±0,01	0,42±0,016	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ =0,026; p ₂₋₃ <0,001
ОТМЖП, мм	0,37±0,0053	0,555±0,02	0,46±0,02	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,001
ММЛЖ, г	226,85±5,91	273,68±10,1	246,2±10,75	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ =0,120; p ₂₋₃ =0,068
ИММЛЖ, г/м ²	119,07±3,35	141,01±5,2	129,7±5,39	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ =0,099; p ₂₋₃ =0,137

Примечание: p – уровень статистической значимости.

В целом, выраженных нарушений индексов конечных размеров и объемов ЛЖ у пациенток 3 группы не зафиксировано, однако структурные изменения у них наблюдались, о чем свидетельствовали повышенные показатели ММЛЖ и ее индекса до $246,2 \pm 10,75$ г и $129,7 \pm 5,39$ г/м² соответственно. Аналогичные результаты получены в исследовании С.В. Гургеняна и соавт., 2011.

Таким образом, найденные изменения наталкивают на мысль, что функциональные возможности сердца в большей мере зависят от компенсаторных возможностей организма и интенсивности поражающего фактора. При малой активности последнего и достаточных компенсаторных возможностях сократимость миокарда ЛЖ будет длительное время поддерживаться компенсаторными механизмами, такими как гипертрофия ЛЖ.

Для оценки интенсивности фиброзирования сердца у женщин группы 3 рассчитан ОФИК. Отмечено его увеличение (ОФИК – $10,58 \pm 0,86\%$) по сравнению с данным показателем в группе 1 – $5,68 \pm 0,37\%$, ($p < 0,001$).

Обнаружены корреляционные связи у пациенток группы 3 между ОФИК и КСО/S ($r=0,421$), ТМЖП ($r=0,617$), ТЗСЛЖ ($r=0,617$), КСО ($r=0,431$), КСР ($r=0,375$), ФВ ($r=-0,499$), ОТС ЛЖ ($r=0,416$), ММЛЖ ($r=0,762$), ИММЛЖ ($r=0,725$), ОТЗС ЛЖ ($r=0,441$), ОТМЖП ($r=0,381$), стажем АГ ($r=0,389$), $p < 0,001$.

Проведенный анализ типов ремоделирования сердца в группе ИСАГ показал преобладание КГЛЖ (43%). У лиц данной группы отмечено снижение процентного соотношения ЭГЛЖ (37%) и НГЛЖ (10%) по сравнению с женщинами группы 1. КРЛЖ и изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки (ИГМЖП) встречались реже, всего у 7% и 3%. Полученные варианты ремоделирования миокарда при ИСАГ несколько противоречат работе Гургенян С.В., 2011, где преобладала ЭГЛЖ, но сопоставимы с исследованием Хамидова Х.Н., 2014.

Интенсивность фиброзных изменений миокарда определила необходимость изучения концентраций плазменных маркеров обмена коллагена, таких как TGF β -1, MMP-1, TIMP-1. Активность одного из основных компонентов коллагеногенеза – TGF β -1 при ИСАГ возрастала, что отражало прогрессирование процесса синтеза коллагена, приводящего к увеличению жесткости соединительнотканного матрикса миокарда. На рисунке 1 представлены изменения TGF β -1 у пациенток всех трех групп.

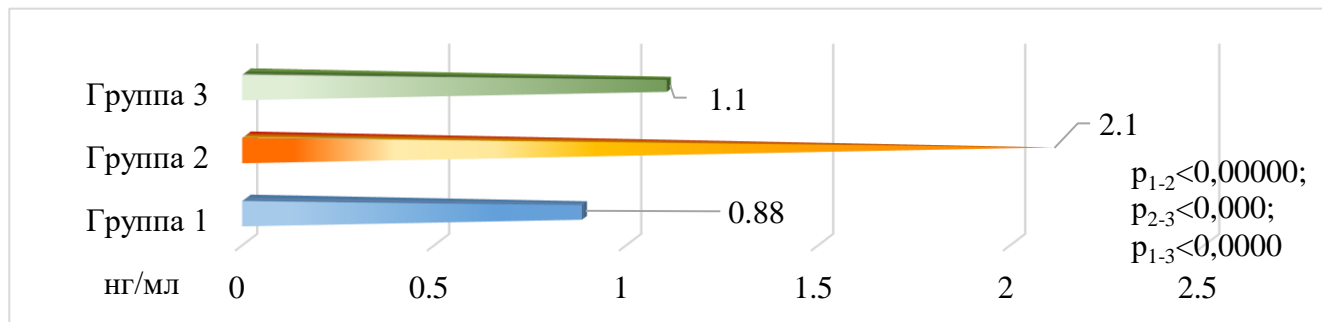


Рисунок 1 – Активность TGF β -1 у пожилых женщин 1-3 групп.

Примечание: p – уровень статистической значимости

Проведен корреляционный анализ TGF β -1 с параметрами гемодинамики пациентов. Показано, что TGF β -1 имел положительную корреляционную связь с ПАД ($r=0,229$), ЧСС ($r=0,291$), $p < 0,001$; отрицательную с ДАД ($r=-0,360$), УО ($r=-0,296$), СГАД ($r=-0,383$), $p < 0,001$. Также установлена отрицательная корреляционная связь с КДР/S ($r=-0,436$), КДР/рост ($r=-0,412$).

Для суждения об интенсивности синтеза коллагена важно определение MMP-1 и ее ингибитора, которые регулируют данный процесс. Ее максимальная активность определялась у женщин группы 2, она в 16 раз превышала аналогичный показатель больных 3 группы и более чем в 4 раза таковой у женщин группы 1. Таким образом, у больных АГ сдерживалось образование высокопрочного COL-1 и повышалась жесткость зависящего от него экстрацеллюлярного матрикса.

Для нивелирования отмеченного процесса большое значение имеет TIMP-1, который уменьшает деструкцию COL-1. Его показатели в трех группах существенно не отличались. В связи с тем, что это пара регуляторных матриксных энзимов, необходимо определение их соотношения, потому что только оно позволяет судить о превалировании процесса коллагеносинтеза или коллагенодеградации. Наибольший коллагеносинтез за счет дисбаланса в системе MMPs отмечался у женщин группы 3 в виду патологически низкой активности MMP-1 и составил $0,0003 \pm 0,00001$ у.е., тогда как у женщин ЭАГ этот показатель составил $0,003 \pm 0,0002$ у.е., что свидетельствует о коллагеногенезе с ведущей ролью TGF β -1 при ЭАГ ($p < 0,001$).

Найдены многочисленные корреляционные связи у пациенток группы 3 между MMP-1 и COL-1 ($r=0,363$), TIMP-1 ($r=0,339$), САД ($r=0,439$), ПАД ($r=-0,300$), ЧСС ($r=-0,302$), ММЛЖ ($r=0,411$), ТЗСЛЖ ($r=0,220$), УО ($r=-0,335$), ОТСЛЖ ($r=0,492$), ТЗСЛЖ ($r=0,430$), ТМЖП ($r=0,524$), КДР/S ($r=-0,337$), КДР/рост ($r=-0,459$), КДО/s ($r=-0,446$), КСО/s ($r=-0,455$), $p < 0,001$; TIMP-1 и ДАД ($r=-0,368$), ПАД ($r=0,256$), ТМЖП ($r=0,249$), УО ($r=0,275$), ОТСЛЖ ($r=0,203$), ТМЖП ($r=0,271$), СГАД ($r=-0,380$), $p < 0,001$.

Описанные изменения биомаркеров в плазме крови у женщин группы 3 отражали выраженность интерстициального миокардиального фиброза. Единообразия в изменениях показателей коллагена у данных пациенток не найдено, что, по-видимому, обусловлено гетерогенностью, гетерокатефтенностью, индивидуальным темпом развития пресбикардии и свидетельствует о том, что ИСАГ прежде всего инволютивное поражение сердца.

Установлено, что у 16,7% пациенток с повышенным содержанием COL-1 сформировалась КГЛЖ, ей соответствовало наибольшее значение ОФИК в пределах 13,84% до 15,79%. В 3,3% обнаружена ЭГЛЖ с увеличенным ОФИК до 15,08%. В одинаковом процентном соотношении, равном 3,3%, определялись НГЛЖ, ИГМЖП и КРЛЖ, которым соответствовали референсные уровни ОФИК и которые можно рассматривать как предстадию выраженного фиброзирования и других типов ремоделирования.

Исследование GAL-3 не показало его достоверных изменений в группе 3 и составило $2,12 \pm 0,07$ нг/мл, что, по-видимому, связано с его большей активностью на фоне гипертонических, а не инволютивных процессов и подтверждается его повышением у лиц группы 2 до $5,98 \pm 0,2$ нг/мл ($p < 0,001$).

Найдена обратная корреляционная связь между GAL-3 и ПАД ($r=-0,329$), УО ($r=-0,207$), $p < 0,05$; положительная TIMP-1 ($r=0,237$), ДАД ($r=0,394$), СГАД ($r=0,376$), $p < 0,001$.

Резюме. ИСАГ – вариант гипертонической болезни на фоне выраженных инволютивных изменений. На ее примере четко отмечена этапность начальных элементов фиброзирования, изменений активности регуляторных металлопротеиназ, сдерживающих синтез коллагена. На разных этапах ИСАГ не установлено единообразия модификации соединительнотканного матрикса.

Левожелудочково-артериальное сопряжение как один из маркеров модификации интерстициального матрикса у женщин пожилого возраста

В настоящей работе проведена оценка ЛЖАС у пожилых женщин, включенных в исследование.

Наибольший уровень ЛЖАС наблюдался у лиц группы 2 по сравнению с группами 1, 3. Однако среднее значение этого показателя не превышало референсных. Это объяснимо тем, что на фоне ЭАГ величины артериального и левожелудочкового эластансов увеличиваются содружественно. Однако в группе 2 у 20% обследованных отмечалось увеличение ЛЖАС $> 1,2$, обусловленное снижением Ees.

Несколько иная картина наблюдалась у пациенток группы 3, характеризующая повышение артериального эластанса при сохранном левожелудочковом, что свидетельствует об увеличении жесткости сосудистой стенки.

У женщин группы 1 уровень ЛЖАС имел среднее значение среди показателей двух других групп, что можно объяснить плавным согласованным повышением обоих эластансов,

поэтому их соотношение относительно постоянно и характеризует эффективное взаимодействие сердца с артериальной системой.

В таблице 4 представлены результаты корреляционного анализа показателя ЛЖАС с параметрами обмена коллагена в исследуемых группах. Наличие выявленных статистически значимых связей говорит об ассоциациях изменений обмена коллагена с нарушением ЛЖАС. Таблица 4 – Результаты корреляционного анализа связей ЛЖАС с показателями обмена коллагена в исследуемых группах

Показатели обмена коллагена	Группа 1	Группа 2	Группа 3
TGF-β1	r = -0,334*	r = 0,030#	r = 0,200*
MMP-1	r = -0,132*	r = 0,181*	r = -0,34*
TIMP-1	r = -0,023*	r = 0,090*	r = 0,16*
MMP-1/ TIMP-1	r = -0,092*	r = 0,201*	r = -0,46*
GAL-3	r = 0,302*	r = -0,212*	r = 0,122*
COL-1	r = -0,144*	r = -0,123*	r = -0,524*

Примечание: r – коэффициент корреляции; p – уровень статистической значимости; * – p < 0,001; # – p > 0,05

Также установлены прямые корреляционные связи между ЛЖАС и ОФИК у пациенток группы 1 (r=0,447; p<0,001) и группы 3 (r=0,550; p<0,001), которые косвенно свидетельствуют о больших изменениях ЛЖАС вследствие дисбаланса коллагеносинтеза/коллагенодеградации на фоне инволютивных процессов, а не гипертонических.

Таким образом, малоизвестный и практически не используемый в повседневной врачебной деятельности показатель ЛЖАС, изменение которого в большую или меньшую сторону, характеризует дисбаланс в работе ЛЖ с артериальной сетью и имеет важную самостоятельную клиническую значимость.

Факторный анализ

В дальнейшем, чтобы выделить параметры, прямо или косвенно участвующие в формировании морфотипов сердечной мышцы, выполнен факторный анализ методом главных компонент. Статистическое значение маркеры приобретали при факторной нагрузке ±[0,7-1,0].

У женщин группы 1 анализ главных компонент отразил вовлечение параметров, характеризующих структурную перестройку миокарда: КСР ЛЖ 36,63[35,36; 37,90] мм, КДР ЛЖ 51,67 [50,60; 52,76] мм, КСО ЛЖ 56,6 [51,59; 61,61] мл, ММЛЖ 226,85[215,26; 238,44] г и ее индекс ИММЛЖ 119,07[112,50; 125,64] г/м² в результате его фиброзирования – ОФИК 5,69 [4,95; 6,42] %. Однако в связи с невозможностью определения патофизиологических механизмов описанных изменений, решено рассмотреть каждый тип ремоделирования отдельно.

У женщин в группе 1 с НГЛЖ определены начальные перестройки геометрии сердечной мышцы, связанные с ГМЖП. Они находились в прямой зависимости от концентрации COL-1 в плазме. TGF β-1 0,91 [0,83; 1,0] нг/мл не оказывал стимулирующего патологического влияния на COL-1 в указанной группе пациентов. Это можно объяснить тем, что у исследуемых женщин с НГЛЖ TGF β-1 представлен неактивной формой ввиду отсутствия активности сывороточных протеиназ. Обратную связь продемонстрировало ЛЖАС 0,70 [0,60; 0,81] у.е., что подтверждало увеличение жесткости миокарда.

При анализе параметров, оказывающих значимое влияние при формировании ЭГЛЖ у пациенток группы 1, на первое место выступили КСР ЛЖ 37,48 [35,94; 39,01] мм, КДР ЛЖ 52,19 [50,90; 53,49] мм с прогрессирующим увеличением ММЛЖ 236,19 [223,14; 249,24], г) и ее индекса 126,03 [119,40; 132,67], г/м², что объяснялось ростом интерстициального коллагена в миокарде – ОФИК 6,39 [5,53; 7,25]%. Развивалась физиологическая гипертрофия,

объясняющаяся не количественным изменением кардиомиоцитов, а нарушением их формы и конфигурации. Установленные особенности структурно-геометрических перестроек сердца, умеренная выраженность интерстициального фиброза миокарда у обследованных пациенток дают основание интерпретировать их как один из вариантов возрастной нормы у пожилых женщин.

Несколько отличная картина при определении факторных нагрузок маркеров наблюдалась у женщин с ЭАГ (группа 2). Изменение гемодинамических и геометрических параметров сердца подтверждалось появлением прямого воздействия ЛЖАС 0,95 [0,77; 1,13] у.е., показавшего увеличение жесткостного компонента левожелудочкового эластанса, и отражалось незначительным ухудшением насосной функции сердца при 5,2% дисперсии.

При отдельном рассмотрении параметров, влияющих на образование морфотипов ЛЖ, у женщин с ЭАГ установлены как универсальные составляющие главных факторов, так и ранние маркеры структурно-геометрических трансформаций.

У пациенток с КРЛЖ на значимые изменения морфометрии прямое воздействие оказывали также изменения ЛЖАС 0,65 [0,37; 0,93] у.е. и ОФИК 5,95 [3,53; 8,37] %, подтверждающие возрастание миокардиальной жесткости на фоне интенсивного коллагеногенеза. Дисбаланс в системе MMPs при этом индуцировал процесс образования COL-1 0,17 [0,16; 0,19] нг/мл. На фоне хронической перегрузки давлением на миокард СГАД 109,22 [106,66; 111,79] мм рт.ст., прогрессирования гипертрофических процессов в активную форму переходит TGF β -1 и возрастает концентрация GAL-3, приводящие к избыточному образованию соединительной ткани.

Лабораторные биомаркеры утрачивали свои факторные нагрузки при КГЛЖ, в которой более значимыми становились параметры, характеризующие структурные изменения: ОТС ЛЖ 0,54 [0,51; 0,57] мм, ОТЗС ЛЖ 0,52 [0,49; 0,55] мм, ОТМЖП 0,55 [0,52; 0,59] мм, ММЛЖ 279,3 [258,02; 300,76] г, ИММЛЖ 143,89 [133,67; 154,11] г/м², Σ QRS 115,24 [107,80; 122,68] мм. В подтверждение геометрической трансформации и повышения жесткостных свойств миокарда в результате интенсивного коллагеногенеза выступило и увеличение ЛЖАС 0,98 [0,78; 1,18] у.е. Средовые факторы также предстали с отрицательной стороны.

Особый научно-практический интерес имели результаты факторного анализа у лиц с ИСАГ. При статистической обработке данных группы 3 наблюдалась похожая картина с результатами группы 2 с той лишь разницей, что морфофункциональные изменения протекали с большим вовлечением в патологический процесс ТМЖП 11,1 [10,40; 11,80] мм, а не свободной стенки ЛЖ 10,42 [9,85; 10,99] мм или их сочетанием как в предыдущей группе. Эти изменения провоцировал показатель ПАД 83,14 [78,90; 87,38] мм рт.ст. без отрицательного влияния ДАД 66,55 [62,94; 70,17] мм рт.ст.

При выполнении анализа с учетом распределения пациенток на морфотипы получена более полная картина формирования патологических изменений. При НГЛЖ интенсивность коллагеногенеза обусловлена дисбалансом в системе MMP-1/TIMP-1 (MMP-1 0,03 [0,02; 0,03] нг/мл, TIMP-1 120,67 [93,38; 147,95] нг/мл) и увеличением активности TGF- β 1 1,14 [0,89; 1,39;] нг/мл, GAL-3 2,02 [1,65; 2,39] нг/мл с последующим повышением жесткости миокарда, но отсутствием компенсаторной гипертрофии мышечных клеток. Процесс усугублялся отрицательным воздействием средовых факторов: роста 169 [161,16; 176,84] см, веса 84,67 [69,90; 99,44] кг, ИМТ 29,97 [22,35; 37,58] мм, S 1,99 [1,86; 2,12] м². Их дисбаланс способствовал развитию метаболических нарушений.

Индукция выработки жесткого коллагена биомаркерами – TGF β -1, GAL-3 и TIMP-1, с повышением его активности приводила к морфометрическим перестройкам миокарда ЛЖ, уступая значимость по тем факторным нагрузкам, изменения которых расценивались как компенсаторные. В результате происходила трансформация в ЭГЛЖ с прогрессирующим увеличением ММЛЖ 262,99 [227,64; 298,33] и растяжением полости ЛЖ из-за объемной перегрузки сердца на фоне удлинения саркомерных рядов кардиомиоцитов.

Формирование КГЛЖ происходило по двум путям. Первый из КРЛЖ в его одноименную гипертрофию вследствие длительной перегрузки АД и второй, вследствие

формирования последней при повышении жесткости крупных сосудов, в частности аорты, по разным причинам, что подтверждало значение ЛЖАС 0,68 [0,50; 0,86] у.е. и неуклонно растущая ОФИК 12,13 [9,97; 14,30] %.

Таким образом, интерстициальный фиброз при ИСАГ, вызванный дисбалансом в системе коллагеногенеза, можно считать ранним прогностическим признаком последующих фиброзных модификаций сердца.

ВЫВОДЫ

1. У пожилых женщин без верифицированной сердечно-сосудистой патологии установлено наличие изменений биохимического состава интерстициального матрикса миокарда с преобладанием процессов коллагеносинтеза, увеличением жесткости миокарда и формированием ЭГЛЖ.

2. Из общего числа обследованных женщин, страдающих ЭАГ со структурно-геометрическими модификациями левого желудочка, у 86,7% развивалась КГЛЖ. Отмечен дисбаланс в системе коллагеногенеза в виде повышения TGF- β 1 почти в 3 раза, GAL-3 в 2 раза и COL-1 в 1,2 раза, снижения отношения матриксных энзимов в 3 раза по сравнению с женщинами с нормальным АД.

3. У женщин с ИСАГ отмечено снижение MMP-1 в 16 раз в сравнении с пациентками с ЭАГ и более чем в 4 раза с таковой у нормотензивных лиц. Высокое значение ОФИК, в 2 раза превышающее показатели женщин с нормальным АД, свидетельствовало об интенсификации процесса коллагеносинтеза. Структурная организация сердца при ИСАГ гетерогенна и представлена КГЛЖ в 43% случаев, ЭГЛЖ – 37%, НГЛЖ – 10%, ИГМЖП – 7%, КРЛЖ – 3%.

4. На основе факторного анализа методом главных компонент установлены наиболее информативные ранние маркеры фиброзной трансформации миокарда: у пожилых женщин с нормальным АД – TGF β -1, COL-1; у пожилых пациенток с ЭАГ – TGF β -1, GAL-3, MMP-1/TIMP-1, TIMP-1 и у женщин с ИСАГ – TGF β -1, GAL-3, TIMP-1, увеличение активности которых стимулировало коллагеногенез и нарушение соотношения артериального и левожелудочкового эластансов (ЛЖАС с TGF β -1 $r=-0,334$ ($p<0,001$); ЛЖАС с GAL-3 $r=0,302$ ($p<0,001$); ЛЖАС с MMP-1/TIMP-1 $r=-0,465$ ($p<0,001$); ЛЖАС с COL-1 $r=-0,524$ ($p<0,001$)).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для установления степени интерстициального фиброза миокарда и сердечно-сосудистой жесткости у пожилых женщин без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний с нормальным АД и пациенток с ЭАГ или ИСАГ рекомендовано оценивать объемную фракцию интерстициального коллагена и левожелудочково-артериальное сопряжение по результатам электрокардиографии и эхокардиографии с доплерографическим анализом.

2. С целью верификации процессов фиброзирования во внеклеточном матриксе сердца у пожилых женщин без ССЗ и нормальным АД рекомендуется определять TGF β -1, COL-1.

3. Для оценки интенсификации фиброзирование интерстициального матрикса миокарда у женщин пожилого возраста с ЭАГ рекомендовано определять TGF β -1, GAL-3, MMP-1/TIMP-1, TIMP-1, а пациенток с ИСАГ – TGF β -1, GAL-3, TIMP-1.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Тема настоящей научной работы многогранна и не исчерпывает возможностей научного поиска. Остаются неисследованными такие аспекты, как роль фиброзирование для прогнозирования течения, осложнений АГ, ее исходов. Актуальна разработка биомаркерной панели для определения эффективности коррекции и контроля фиброзирование различными антигипертензивными и другими препаратами. Требуется детального изучения вопрос о соотношении разных тканевых металлопротеиназ, их ингибиторов и факторов проколлагенового синтеза и артериально-миокардиальной жесткостью у больных разными

формами АГ. Для определения специфичности и чувствительности маркеров коллагенового метаболизма в дальнейшем актуально выполнение статистического анализа с построением Рос-кривой. В перспективе для практического здравоохранения необходимы новые методы в диагностике фиброзирования и жесткости сосудистой стенки и миокарда.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Интерстициальный фиброз как определяющий фактор типа ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией пожилого возраста / Н.К. Горшунова, Н.В. Медведев, В.В. Савич [и соавт.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – № 3. – С. 11-15.**
- 2. Медведев, Н.В. Оценка выраженности фиброзной трансформации миокарда у женщин старшего возраста с артериальной гипертонией / Н.В. Медведев, В.В. Савич // Клиническая геронтология. – 2016. – № 9-10. – С. 47-49.**
3. Савич, В.В. Изменения сердечно-сосудистого сопряжения при артериальной гипертонии как фактор прогрессирования поражений миокарда // Эффективная клиническая практика: проблемы и возможности современного врача: материалы международной научно-практической конференции. – Курск : КГМУ, 2017. – С. 390-400.
4. Савич, В.В. Сравнительная оценка галектина-3 и эхокардиографических параметров ремоделирования миокарда у женщин пожилого возраста с артериальной гипертонией // Кардиология Узбекистана. – 2017. – № 2. – С. 116.
5. Савич, В.В. Галектин-3 как биомаркер диастолической дисфункции миокарда у пожилых больных с артериальной гипертонией // Кардиология на перекрестке наук : тезисы доклада VIII международного конгресса. – Тюмень, 2017. – С. 249-250.
6. Савич, В.В. Эхокардиографическая и лабораторная оценка маркеров диастолической дисфункции у женщин пожилого возраста с артериальной гипертонией // Молодежная наука и современность : материалы 82-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 82-летию КГМУ. – Курск, 2017. – Т. I. – С. 355.
7. Савич, В.В. Показатель среднего гемодинамического артериального давления в оценке интерстициального фиброза миокарда у женщин пожилого возраста с артериальной гипертонией и разными типами ремоделирования левого желудочка / В.В. Савич, О.А. Алевохина // Международный студенческий научный вестник – 2017. – № 4 (ч. 9). – URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=17692> (дата обращения 15.01.21)
8. Савич, В.В. Значение изменений метаболизма коллагена в формировании структурно-функциональной трансформации сердца при артериальной гипертонии // Актуальные проблемы медицины : материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием и 27-й итоговой научной сессии Гомельского Государственного медицинского университета (2-3 ноября 2017 г.). – Гомель : Гомельский ГМУ. – С. 667-669.
9. Савич, В.В. Роль галектина-3 в фиброзировании миокарда у пожилых женщин, страдающих артериальной гипертонией // Университетская наука: взгляд в будущее : материалы Всероссийской научной конференции, посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета (2 февраля 2018 г.). – Курск : КГМУ, 2018. – Т. I. – С. 538-541.
- 10. Горшунова, Н.К. Инволютивная и гипертензивная фиброзная трансформация сердца в формировании миокардиальной дисфункции и недостаточности кровообращения / Н.К. Горшунова, Н.В. Медведев, В.В. Савич // Успехи геронтологии. – 2018. – Т. 31, № 1. – С. 132-138.**
- 11. Медведев, Н.В. Индекс фиброирования миокарда в оценке адаптационных резервов системы кровообращения больных артериальной гипертонией**

- пожилого возраста / Н.В. Медведев, Н.К. Горшунова, В.В. Савич // Клиническая геронтология. – 2018. – Т. 24, № 3-4. – С. 3-7.
12. Горшунова, Н.К. Фиброзирование миокарда как пусковой механизм диастолической сердечной недостаточности у пожилых больных с артериальной гипертонией / Н.К. Горшунова, Н.В. Медведев, В.В. Савич // Клиническая геронтология. – 2017. – Т. 23, № 9-10. – С. 16-17.
 13. Горшунова, Н.К. Фиброзирование миокарда в формировании дисфункции и ремоделирования сердечной мышцы у пациентов пожилого возраста с изолированной систолической гипертонией / Н.К. Горшунова, В.В. Савич // Клиническая геронтология. – 2018. – Т. 24, № 9-10. – С. 14-16.
 14. Савич, В.В. Дисбаланс метаболизма коллагена I типа в соединительнотканном матриксе миокарда как патогенетическое звено его фиброирования при артериальной гипертонии // Современные стратегии и технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных хроническими неинфекционными заболеваниями разного возраста : материалы международной научно-практической конференции (27-28 марта 2018 г.). – Курск : КГМУ, 2018. – С. 249-257.
 15. Савич, В.В. Роль изменений коллагеногенеза в формировании миокардиального фиброза у пациентов пожилого возраста, страдающих артериальной гипертонией // Алмазовские чтения – 2018 : тезисы Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием. – СПб., 2018. – С. 158.
 16. Савич, В.В. Миокардиальная жесткость, интерстициальное фиброзирование в ремоделировании сердца у больных, страдающих артериальной гипертонией, пожилого возраста // Молодежная наука и современность : материалы 83-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 83-летию КГМУ. – Курск, 2018. – Т. I. – С. 364.
 17. Савич, В.В. Особенности коллагеногенеза в соединительнотканном матриксе миокарда у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертонией // Сборник тезисов XIII Национального конгресса терапевтов, посвященного 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского. – Москва, 2018. – С. 188-189.
 18. Савич, В.В. Сигналинг в регуляции состояния соединительнотканного матрикса миокарда при различных типах ремоделирования артериальной гипертонии // Кардиология Узбекистана. – 2019. – № 2. – С. 131.
 19. Савич, В.В. Гипотензивный и органопротективный эффекты комбинации «сартан+верошпирон» у пожилых пациентов, страдающих гипертонической болезнью / В.В. Савич, А.И. Богатикова // Молодежная наука и современность: материалы 84-й Международной научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной 84-летию КГМУ и 100-летию со дня рождения проф. Г.М. Ткаченко. – Курск, 2019. – Т. I. – С. 846-848.
 20. Савич, В.В. Миокардиальная и васкулярная жесткость гипертензивного генеза в формировании дисфункции и ремоделирования сердечной мышцы // Материалы студенческой электронной конференции «III Междисциплинарный научный форум». – 2019. – URL: <https://studconf.com/conference/iii/medicine/sub-98/278/> (дата обращения 15.01.21)
 21. Горшунова, Н.К. Значение междисциплинарного взаимодействия в диагностике, определении и тактике ведения больных с различными функциональными и морфоструктурными поражениями / Н.К. Горшунова, В.В. Савич // Проблема реализации мультидисциплинарного подхода к пациенту в современном здравоохранении : материалы научно-практической конференции с международным участием (12 марта 2019 г.). – Курск, КГМУ, 2019. – С. 69-78.
 22. Савич, В.В. Диастолическая функция левого желудочка у женщин пожилого возраста с артериальной гипертонией / В.В. Савич, А.П. Стародубцева // Студенческий научный форум – 2018: материалы X Международной студенческой научной конференции – URL: <https://www.scienceforum.ru/2018/3240/5066> (дата обращения 15.01.21)

23. Савич, В.В. Значение среднего гемодинамического артериального давления в оценке ремоделирования левого желудочка у пожилых женщин с изолированной систолической гипертензией // В.В. Савич, А.А. Денискина // Студенческий научный форум – 2018: материалы X Международной студенческой научной конференции – URL: <https://www.scienceforum.ru/2018/3240/5084> (дата обращения 15.01.21)
24. Горшунова, Н.К. Особенности фиброзирования и нарушений коллагенового метаболизма интерстициального матрикса миокарда у больных артериальной гипертензией и возможности их коррекции сартанами / Н.К. Горшунова, В.В. Савич // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32, № 5. – С. 765-770.
25. Савич, В.В. Особенности коллагеногенеза в соединительнотканном матриксе миокарда у пожилых больных с изолированной систолической артериальной гипертензией // Университетская наука: взгляд в будущее : материалы Международной научной конференции, посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета (7 февр. 2020 г.). – Курск : КГМУ, 2020. – Т. I. – С. 149-152.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ИГМЖП – изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки
 КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка
 КДО – конечный диастолический объем
 КДР – конечный диастолический размер
 КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка
 КСО – конечный систолический объем
 КСР – конечный систолический размер
 ЛЖ – левый желудочек
 ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
 ММР-1 – матриксная металлопротеиназа 1 типа
 MMPs – матриксные металлопротеиназы
 НГЛЖ – нормальная геометрия левого желудочка
 ОТС ЛЖ – относительная толщина стенок левого желудочка
 ОФИК – объемная фракция интерстициального коллагена
 ПАД – пульсовое артериальное давление
 САД – систолическое артериальное давление
 СГАД – среднее гемодинамическое артериальное давление
 СН – сердечная недостаточность
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ЛЖАС – левожелудочково-артериальное сопряжение
 ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
 ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
 УО – ударный объем ЛЖ
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
 ЭАГ – эссенциальная артериальная гипертензия
 COL-1 – коллаген 1 типа
 GAL-3 – галектин-3
 TGF β -1 – трансформирующий фактор роста фибробластов beta 1
 TIMP-1 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1 типа
 Σ QRS – сумма амплитуд зубца R в 12 электрокардиографических отведениях
 S – площадь поверхности тела

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Сдано в набор 19.04.2021 г. Подписано в печать 20.04.2021 г.
Формат 30x42¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Rom.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ № 360 «А».

Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

