

Структурно-функциональное ремоделирование миокарда левого желудочка у больных со стабильной стенокардией и артериальной гипертензией в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка

М.В.Суровцева¹, Н.А.Козилова¹, А.И.Чернявина¹, И.М.Шатунова²

¹ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А.Вагнера Минздрава России; ²Поликлиника ОАО «ГАЗПРОМ», Москва

Резюме. Цель исследования: изучить параметры структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных со стабильной стенокардией II–III функционального класса в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

Материал и методы: обследованы 90 больных со стабильной стенокардией в сочетании с АГ и ГЛЖ. Оценивали взаимосвязь выраженности ГЛЖ с показателями систолической и диастолической функции ЛЖ, уровнями сывороточных маркеров коллагенолиза миокарда и NT-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Результаты. По мере нарастания индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) отмечена тенденция к увеличению конечного систолического и диастолического размеров ЛЖ, сердечного индекса, объема левого предсердия, снижению ударного индекса без достоверных изменений объемных показателей ЛЖ, фракции выброса ЛЖ и давления в легочной артерии. По мере увеличения ГЛЖ выявлены достоверные различия по толщине межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу (p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения – $p_{\text{mg}} < 0,001$) и частоте разных вариантов геометрии ЛЖ ($p_{\text{mg}} = 0,016$). Показатели спектра кровотока по легочным венам не имели достоверных различий при нарастании ГЛЖ. ИММЛЖ достоверно коррелировал с показателями соотношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения и максимальной скорости предсердной систолы ($r = 0,521$; $p < 0,001$), и времени изоволюмического расслабления ($r = -0,603$; $p = 0,005$). Увеличение ИММЛЖ было достоверно связано с увеличением уровня тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ ($\text{pmg} = 0,017$), снижением показателя С-концевого телопептида проколлагена 1-го типа ($p_{\text{mg}} = 0,011$) и нарастанием NT-proBNP ($p_{\text{mg}} = 0,010$).

Выводы. Увеличение ИММЛЖ у больных со стабильной стенокардией в сочетании с АГ при сохраненной фракции выброса ЛЖ ассоциируется с нарастанием тяжести диастолической дисфункции и формированием дилатации ЛЖ с преобладанием концентрической и увеличением частоты эксцентрической ГЛЖ. Степень выраженности ГЛЖ у больных со стабильной стенокардией в сочетании с АГ находится в прямой зависимости от уровня TIMP-1 и обратной зависимости от уровня С-концевого телопептида проколлагена 1-го типа в сыворотке крови. По мере увеличения ИММЛЖ нарастает уровень NT-proBNP, динамика которого может быть расценена как индикатор сердечно-сосудистого ремоделирования или как критерий развития хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, дисфункция миокарда, коллагенолиз.

Structural and functional left ventricle remodeling in patients with stable angina and arterial hypertension depending on frank of left ventricle hypertrophy

M.V.Surovtseva¹, N.A.Koziova¹, A.I.Chernyavina¹, I.M.Shatunova²

¹Acad. E.A.Wagner Perm State Medical Academy, Ministry of Health of Russia;

²Polyclinic, OAO «GAZPROM», Moscow

Summary. Aim: to study some parameters of structural and functional condition of left ventricle myocardium in patients with II–III functional class of stable angina and arterial hypertension (AH) depending on left ventricle hypertrophy (LVH) evidence.

Materials and methods: 90 patients with stable angina and AH and LVH were examined. The interconnections between frank of LVH and diastolic dysfunction, and serum levels of collagenolysis markers, and N-terminal peptide of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were evaluated.

Results. There were tendencies for increase of LV terminal both systolic and diastolic sizes, cardiac index, left atrium volume during left ventricle myocardial mass index (LVMMI) was enlarged. There was tendency for decrease of stroke volume according to LVMMI increase, but there were no reliable changes in LV volumatic parameters, ejection fraction, and pulmonary artery pressure. There were reliable differences in interventricular septum diastolic thickness ($p_{\text{mg}} < 0,001$) and in frequency of LV geometry variants ($p_{\text{mg}} = 0,016$) according to LVMMI increase.

Parameters of pulmonary vein flow did not have any reliable changes during LVMMI increase. LVMMI has reliably correlated with E/A ($r = 0,521$; $p < 0,001$) and IVRT ($r = -0,603$; $p = 0,005$). Also, LVMMI increase has reliably accompanied with both TIMP-1 and NT-proBNP increase ($p_{\text{mg}} = 0,017$, $p_{\text{mg}} = 0,010$, respectively), and CTP-I decrease ($p_{\text{mg}} = 0,011$).

Conclusions. In patients with stable angina and AH with preserved ejection fraction LVMMI increase associates with worsening of diastolic dysfunction, LV dilatation with prevalence of concentric LVH and increase of frequency of eccentric LVH. In patients with stable angina and AH frank of LVH is in direct dependency with TIMP-1 serum level, and in indirect dependency with CTP-I.

NT-proBNP has been increase during LVMMI grows, and it could be considered as cardiac-vascular remodeling indicator or as a criterion of CHF with preserved ejection fraction development.

Key words: left ventricle hypertrophy, myocardial dysfunction, collagenolysis.

Сведения об авторах

Суровцева Майя Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А.Вагнера. E-mail: morosko@perm.ru

Козилова Наталья Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А.Вагнера. E-mail: nakoziolova@mail.ru

Чернявина Анна Ивановна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А.Вагнера. E-mail: anna_chernyavina@list.ru

Шатунова Ирина Михайловна – канд. мед. наук, врач высшей категории, зав. кардиологическим кабинетом поликлиники ОАО «Газпром». E-mail: shatirim@rambler.ru

Введение

Данные крупных эпидемиологических исследований продемонстрировали, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является независимым фактором риска возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) у больных с артериальной гипертензией (АГ), в том числе инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, желудочковых нарушений ритма и внезапной кардиальной смерти, а также приводит к возрастанию сердечно-сосудистой летальности в 2,3 раза [1]. Актуальным представляется изучение особенностей структурно-функциональной перестройки миокарда у пациентов с АГ в сочетании с коморбидной патологией, и прежде всего с ИБС. Исследования последних лет показывают, что прогноз у таких больных во многом определяется степенью вовлечения в патологический процесс органа-мишени – сердца [2, 3].

Известно, что функциональное состояние левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с АГ и ИБС определяется как наличием гипертрофии кардиомиоцитов, так и постинфарктным ремоделированием структуры ЛЖ (представительством рубцовой ткани, распространенность «спящего миокарда» и т.п.) [4]. Данных о вкладе степени выраженности ГЛЖ в процессы изменения функционирования ЛЖ недостаточно. Установлено, что процессы ремоделирования сердца затрагивают не только клеточные, но и внеклеточные элементы: межклеточный матрикс, фибробласты, макрофаги, тучные клетки и коронарные сосуды [5, 6].

При ИБС в сочетании с АГ происходит сдвиг динамического равновесия между процессами синтеза и деградации коллагена, в результате чего увеличивается доля межклеточного матрикса, развивается интерстициальный и периваскулярный фиброз. В ряде работ показано, что показателями ранних изменений коллагенового матрикса миокарда ЛЖ могут служить сывороточные маркеры фиброза миокарда, такие как матриксные металлопротеиназы (ММП) и их ингибиторы [7]. Следовательно, изучение роли ГЛЖ в развитии и прогрессировании ремоделирования миокарда ЛЖ у больных с ИБС в сочетании с АГ является актуальной и перспективной задачей, решение которой позволит подтвердить значимость не только гипертрофии кардиомиоцитов, но и степень ее выраженности как в сердечно-сосудистой перестройке, так и в формировании негативного прогноза.

Цель исследования: изучить параметры структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у больных со стабильной стенокардией в сочетании с АГ в зависимости от выраженности ГЛЖ.

Материал и методы

Обследованы 90 больных со стабильной стенокардией в сочетании с АГ и ГЛЖ. Критериями включения в исследование являлись возраст больных от 30 до 65 лет,

наличие АГ, подтвержденной по данным амбулаторных карт и офисному уровню артериального давления согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2004), наличие стабильной стенокардии II–III функционального класса (ФК), подтвержденной клинически и с помощью диагностических тестов (велоэргометрия или суточное мониторирование электрокардиографии), наличие ГЛЖ по данным эхокардиоскопии при использовании прибора Aloka CV 70 (Siemens, Германия) и индексе массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) >125 г/м² для мужчин и более 110 г/м² для женщин согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2003 г.), получение информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования явились острый коронарный синдром, вторичная стенокардия, мерцательная аритмия, митральный стеноз, митральная и аортальная регургитация выше 2-й степени, тахикардия более 100 уд/мин в покое, желудочковые нарушения ритма высоких градаций (Lown), онкологические заболевания, острые воспалительные и инфекционные заболевания, деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия. Средний возраст больных составил 56 ± 5 лет, среди них было 53 (58,8%) мужчины и 37 (41,1%) женщины. Продолжительность стенокардии среди обследованных составила $7,2 \pm 2,2$ года, средний ФК – $2,25 \pm 0,36$. Инфаркт миокарда в анамнезе выявлен у 34 (37,7%) больных. Стаж АГ составил в среднем $7,4 \pm 1,9$ года. Средняя степень АГ – $2,5 \pm 0,04$. Для определения ИММЛЖ рассчитывали ММЛЖ по формуле R.Devereux, N.Reichek (1977, 1985). ИММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, которую определяли по формуле D.Dubois (1975 г.). Для оценки геометрии ЛЖ рассчитывали индекс относительной толщины стенок (ОТС) миокарда ЛЖ по отношению суммы толщины задней стенки и ТМЖП в диастолу к конечному диастолическому размеру. Выделяли нормальную геометрию ЛЖ при $ОТС < 0,42$, концентрическое ремоделирование ЛЖ (нормальный ИММЛЖ и $ОТС > 0,42$), концентрическую ГЛЖ (увеличение ИММЛЖ и $ОТС > 0,42$), эксцентрическую ГЛЖ (увеличение ИММЛЖ при нормальной ОТС) согласно рекомендациям РМОАГ и ВНОК (2004 г.).

По стандартной методике определялись показатели систолической функции ЛЖ: конечные систолический (КСО) и диастолический объем (КДО) в мл, конечные систолический (КСР) и диастолический размер (КДР) в см, фракция выброса (ФВ) в процентах по L.Teicsholz, ударный объем (УО) в мл, ударный индекс (УИ) в мл/м², сердечный индекс (СИ) в л/мин/м², среднее давление легочной артерии

Таблица 1. Показатели систолической функции ЛЖ у обследованных больных по терциям (n=90)

Показатель	1-я терция (n=44)	2-я терция (n=27)	3-я терция (n=19)	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}	P_{mg}
ФВ, %	60,2±6,1	59,3±7,4	57,8±8,4	0,780	0,852	0,877	0,805
КДР ЛЖ, мм	53,2±0,5	54,0±0,9	56,3±0,8	0,130	0,050	0,015	0,019
КСР ЛЖ, мм	36,6±0,5	38,7±1,0	39,9±0,9	0,066	0,205	0,011	0,017
КСО ЛЖ, мл	59,5±12,9	63,9±7,1	65,2±8,4	0,225	0,671	0,344	0,566
КДО ЛЖ, мл	136,2±17,4	140,4±5,5	145,5±8,7	0,111	0,765	0,223	0,402
УО, мл	80,0±5,9	77,4±6,3	74,8±7,8	0,671	0,348	0,054	0,324
УИ, мл/м ²	35,1±4,5	32,7±3,9	31,3±4,1	0,068	0,099	0,016	0,023
СИ, л/мин/м ²	2,5±0,4	2,9±0,8	3,0±0,5	0,031	0,635	0,012	0,019
СДЛА, мм рт. ст.	19,1±3,1	20,7±3,0	20,3±4,2	0,766	0,475	0,155	0,807
ЛП, мл	43,8±9,3	46,0±11,5	47,9±10,2	0,091	0,932	0,009	0,107

Таблица 2. Показатели структурного состояния ЛЖ по данным эхокардиоскопии среди обследованных по терциям (n=90)

Показатель	1-я терция (n=44)	2-я терция (n=27)	3-я терция (n=19)	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}	P_{mg}
ОТС ЛЖ, у.е.	0,46±0,04	0,47±0,08	0,48±0,06	0,045	0,122	0,008	0,016
ТМЖП в диастолу, мм	10,2±1,1	11,7±1,9	13,4±1,1	0,033	0,039	<0,001	<0,001
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, абс./%	44/100	0/0	0/0	<0,001	-	<0,001	<0,001
Концентрическая ГЛЖ, абс./%	0/0	21/77,7	15/78,9	<0,001	0,847	<0,001	<0,001
Эксцентрическая ГЛЖ, абс./%	0/0	6/22,3	4/21,1	<0,001	0,781	<0,001	0,013

Таблица 3. Показатели диастолической функции ЛЖ по данным ТМДП и спектра легочного венозного потока среди обследованных по терциям (n=90)

Показатель	1-я терция (n=44)	2-я терция (n=27)	3-я терция (n=19)	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}	P_{mg}
Пик E, см/с	54,6±10,9	60,3±14,4	80,4±15,3	0,122	0,022	0,009	0,015
Пик A, см/с	79,5±13,1	72,7±11,9	70,6±10,4	0,066	0,246	0,085	0,267
E/A	0,76±0,1	0,72±0,16	1,2±0,4	0,752	0,002	0,004	0,001
DT, мс	213,5±50	205,2±39,2	203±50	0,408	0,788	0,605	0,723
IVRT, мс	133,7±42,0	119,6±23,7	105±29,1	0,030	0,077	0,001	0,011
SV, см/с	42,6±10,2	39,7±7,9	38,1±10,6				
DV, см/с	48,6±12,6	48,9±10,1	50,3±8,1				
TR, мс	128,5±21,8	135,4±22,1	140,0±29,6	0,238	0,161	0,097	0,145

(СДЛА) в мм рт. ст. и объем левого предсердия (ЛП) в мл. Для оценки диастолической функции миокарда ЛЖ проводилась оценка трансмитрального диастолического потока (ТМДП) и потока в легочных венах.

При оценке ТМДП определяли следующие показатели: максимальную скорость раннего диастолического наполнения (E), максимальную скорость предсердной систолы (A), соотношение E/A, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT), время изоволюмического расслабления (IVRT). В зависимости от показателей митрального кровотока выделяли следующие варианты диастолической дисфункции: гипертрофический (уменьшение ниже возрастной нормы E/A и/или удлинение DT, и/или удлинение IVRT), рестриктивный (резкое преобладание E над A, соотношение E/A выше возрастной нормы и/или укорочение DT, и/или укорочение IVRT), псевдонормальный кровотока – при нормальных значениях E/A, DT, IVRT. Последний тип дифференцировали от нормального с помощью анализа венозного легочного спектра, в котором преобладал ретроградный ток крови в систему легочных вен, что увеличивало скорость и продолжительность волны венозного легочного спектра, которая превышала продолжительность волны митрального кровотока. При оценке спектра легочного венозного потока определяли следующие показатели: систолический (SV, см/с) и диастолический (DV, см/с) анте-

градные потоки, продолжительность диастолического ретроградного потока (TR, мс).

Для оценки состояния коллагенового матрикса миокарда ЛЖ определялись уровень С-концевого телопептида проколлагена 1-го типа (СТР-1) методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы Nordic Bioscience Diagnostics (Дания) и уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (TIMP-1) методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы Bio Source EUROPE S.A. (Бельгия) на анализаторе Stat Fax 303 (Германия). Референсные значения TIMP-1 составляли 111–138 нг/мл, а СТР-1 у мужчин – 0,115–0,748 нг/мл, у фертильных женщин – 0,112–0,738, у женщин в постменопаузе – 0,142–1,351 нг/мл. Также проводилось определение уровня миокардиального стресса по данным показателя N-терминального концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови методом хемилюминесцентного анализа с применением реактива фирмы Hoffman la Roche (Швейцария) на хемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000 (Бельгия). Пороговое значение NT-proBNP для пациентов моложе 75 лет составляло 125 пг/мл.

В зависимости от степени выраженности ГЛЖ, определенной по ИММЛЖ, обследуемые были разделены на 3 терции: в 1-ю вошли пациенты с нормальным значением ИММЛЖ<125 г/м² для мужчин, менее 110 г/м² –

Рис. 1. Уровень TIMP-1 в сыворотке крови у обследованных по терциям (n=90).

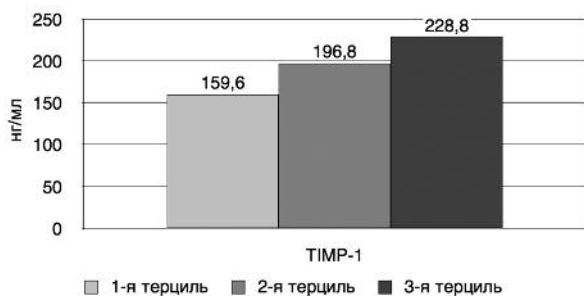
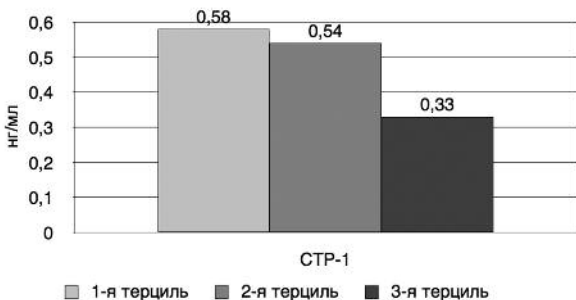


Рис. 2. Уровень СТР-1 в сыворотке крови у обследованных по терциям (n=90).



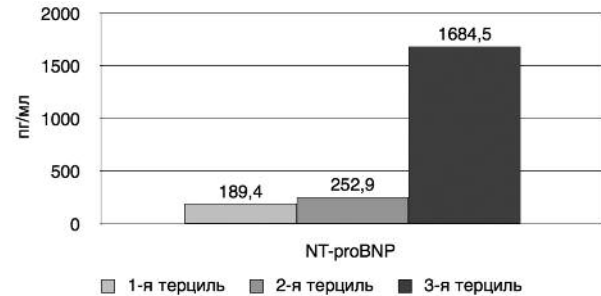
для женщин, у которых определялось концентрическое ремоделирование ЛЖ; во 2-ю – пациенты с ИММЛЖ >125<150 г/м² у мужчин и ИММЛЖ >110<140 г/м² у женщин; в 3-ю – пациенты с ИММЛЖ >150 г/м² у мужчин и более 140 г/м² у женщин.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 6.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение и среднеквадратичное отклонение среднего (M±sdd). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (число обследованных) и частота проявления признака в процентах. Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для ряда данных гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. Для статистического сравнительного анализа данных 3 групп при нормальном распределении использовали параметрические методы: для количественных показателей – однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для качественных показателей – критерий χ^2 . Сравнение 3 групп при ненормальном распределении по количественному показателю было проведено с помощью критерия Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони $p/3$, по качественному признаку – при помощи критерия χ^2 . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующий об отсутствии значимых различий или факторных влияний, принимали равным $p \leq 0,017$. Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень $p < 0,05$.

Результаты

При анализе основных параметров геометрии ЛЖ у всех обследованных определялось увеличение ММЛЖ до $245,1 \pm 14,2$ г, ИММЛЖ – до $122,4 \pm 25,1$ г/м². В зависи-

Рис. 3. Уровень NT-proBNP в сыворотке крови у обследованных по терциям (n=90).



мости от ИММЛЖ в 1-ю терцию вошли 44 (48,8%) человека, во 2-ю – 27 (30,0%), в 3-ю – 19 (21,2%).

При анализе клинико-анамнестических данных пациентов выявлено, что больные между терциями достоверно отличались по возрасту ($p_{\text{mg}} = 0,001$) и продолжительности АГ ($p = 0,012$). Выявлены значительные отличия между терциями по среднему ФК стабильной стенокардии ($p_{\text{mg}} = 0,016$). Пациенты между терциями достоверно не отличались по полу, индексу массы тела, частоте курения, общему холестерину, продолжительности стенокардии, частоте инфаркта миокарда в анамнезе, сопутствующим заболеваниям, среднему офисному систолическому и диастолическому артериальному давлению, структуре и дозированию препаратов для лечения АГ и ИБС.

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая, средней степени зависимость между ИММЛЖ и возрастом пациентов ($r = 0,422$; $p < 0,001$), и продолжительностью гипертонической болезни ($r = 0,388$; $p = 0,033$). Также значение ИММЛЖ достоверно коррелировало с ФК стабильной стенокардии ($r = 0,497$; $p = 0,03$).

При анализе показателей систолической функции ЛЖ достоверных различий между терциями не было выявлено (табл. 1).

Имела место лишь тенденция увеличения КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, СИ, объема ЛП, снижения УИ по мере нарастания ИММЛЖ без достоверных изменений объемных показателей ЛЖ, ФВ ЛЖ и СДЛА.

При анализе основных параметров структурного состояния ЛЖ выявлены достоверные различия между терциями по ТМЖП в диастолу ($p_{\text{mg}} < 0,001$) и частоте разных вариантов геометрии в зависимости от ОТС ($p_{\text{mg}} = 0,016$); табл. 2.

ИММЛЖ достоверно коррелировал с ТМЖП в диастолу ($r = 0,629$; $p < 0,001$), при этом выявлены прямая и средней степени зависимости связь. При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая, средней степени зависимости связь между ИММЛЖ и ОТС ЛЖ ($r = 0,621$; $p = 0,008$).

Оценка показателей диастолической функции ЛЖ выявила у пациентов 3-й терции преобладание псевдонормального типа диастолической дисфункции ЛЖ, которое характеризовалось достоверным увеличением пика Е – $80,4 \pm 15,3$ см/с в 3-й терции против $54,6 \pm 10,9$ см/с в 1-й терции и $60,3 \pm 14,4$ см/с во 2-й терции ($p_{1-3} = 0,009$, $p_{2-3} = 0,022$, $p_{\text{mg}} = 0,015$), достоверным увеличением соотношения Е/А – $1,2 \pm 0,4$ в 3-й терции против $0,76 \pm 0,1$ в 1-й терции и $0,72 \pm 0,16$ во 2-й терции ($p_{1-3} = 0,004$; $p_{2-3} = 0,002$, $p_{\text{mg}} < 0,001$); табл. 3.

У больных 1 и 2-й терций преобладал 1-й тип диастолической дисфункции ЛЖ. Также по мере увеличения ГЛЖ достоверно в большей степени уменьшался показатель IVRT: $105 \pm 29,1$ мс в 3-й терции

против $133,7 \pm 42,0$ мс в 1-й терции и $119,6 \pm 23,7$ во 2-й терции ($p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,077$, $p_{mg}=0,011$). Показатели спектра кровотока по легочным венам не имели достоверных различий между терциями. ИММЛЖ достоверно коррелировал с показателем Е/А ($r=0,521$; $p<0,001$), при этом выявлена прямая, средней степени зависимости связь. При проведении корреляционного анализа была выявлена обратная, средней степени зависимости связь между ИММЛЖ и показателем IVRT ($r=-0,603$; $p=0,005$).

Анализ уровня сывороточных маркеров нарушениями коллагенолиза в миокарде ЛЖ показал достоверные различия между терциями: уровень ТИМР-1 в 1-й терции составил $159,6 \pm 29,7$ нг/мл и был достоверно ниже, чем у пациентов 2-й – $196,8 \pm 82,8$ нг/мл и 3-й терции – $228,8 \pm 77,4$ нг/мл ($p_{1-2}=0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{mg}=0,016$); рис. 1. Показатель ТИМР-1 во 2-й и 3-й терциях достоверно не различался ($p_{2-3}=0,317$).

СТР-I в 3-й терции составил $0,33 \pm 0,10$ нг/мл, что достоверно меньше, чем в 1-й – $0,58 \pm 0,24$ нг/мл – и во 2-й терции – $0,54 \pm 0,17$ нг/мл ($p_{1-3}<0,001$, $p_{2-3}=0,004$, $p_{mg}=0,011$); рис. 2. Показатель СТР-I в 1-й и 2-й терциях достоверно не различался ($p_{1-2}=0,025$).

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая, средней степени зависимости достоверная связь между ИММЛЖ и уровнем ТИМР-1 ($r=0,551$; $p=0,02$). Обнаружена обратная, средней степени зависимости достоверная связь между ИММЛЖ и уровнем СТР-I ($r=-0,631$; $p<0,001$).

По уровню NT-proBNP в сыворотке крови больные также достоверно различались между терциями ($p_{mg}=0,010$). В 3-й терции NT-proBNP составил $1684,5 \pm 1496,2$ пг/мл, что достоверно больше, чем в 1-й – $189,4 \pm 140,0$ пг/мл ($p_{1-3}=0,008$) и во 2-й терциях – $252,9 \pm 175,0$ пг/мл ($p_{2-3}=0,01$); рис. 3. Показатель NT-proBNP в 1-й и 2-й терциях достоверно не различался ($p_{1-2}=0,396$).

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая, средней степени зависимости достоверная зависимость между ИММЛЖ и уровнем NT-proBNP ($r=0,405$; $p=0,041$).

Обсуждение

По результатам нашего исследования установлено, что по мере увеличения ГЛЖ, оцененной по уровню ИММЛЖ, у больных со стабильной стенокардией в сочетании с АГ достоверно нарастает тяжесть диастолической дисфункции с развитием хронической сердечной недостаточности и проявляется тенденция к увеличению размеров ЛЖ с преобладанием концентрической и увеличением частоты эксцентрической ГЛЖ при сохраненной ФВ ЛЖ. Хорошо известно, что ГЛЖ ассоциируется с развитием диастолической дисфункции как у больных АГ, так и у пациентов с ИБС [8]. Однако нарастание тяжести диастолической дисфункции по мере увеличения ИММЛЖ при сочетании АГ и ИБС – противоречивый факт и зависит от состояния систолической функции ЛЖ [9]. Изменение функционального состояния ЛЖ у больных с ИБС и АГ может развиваться по разным сценариям. Так, в ряде литературных источников было отмечено, что при снижении ФВ ЛЖ на фоне концентрической ГЛЖ прогрессирует диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ, сопровождающаяся его дилатацией [10, 11]. Механизмами таких изменений считаются уменьшение пассивной растяжимости стенок желудочка за счет увеличения их толщины, повышение ригидности и нарушение активной миорелаксации, обусловленное изменениями архитектоники миокарда. При сохра-

ненной ФВ ЛЖ гипертрофия миоцитов, гиперплазия фибробластов и увеличение продукции коллагена при более длительном процессе также приводят к развитию глобальной дисфункции ЛЖ, характеризующейся его неадекватным наполнением, несмотря на высокое диастолическое артериальное давление [12]. При этом нормальная и даже высокая ФВ ЛЖ не в состоянии увеличить УО, который прогрессивно снижается вследствие уменьшения КДО ЛЖ [13]. Длительное повышение давления наполнения ЛЖ приводит также к увеличению давления в ЛП. ГЛЖ ассоциируется с дисфункцией миоцитов: удлинение миоцитов в результе «склеивания» конец в конец приводит к дилатации ЛЖ, что ведет к диастолической, а затем и к систолической дисфункции ЛЖ [14].

По данным проведенной работы, в качестве механизма возникновения и прогрессирования ремоделирования миокарда ЛЖ рассматривается перестройка коллагена его межклеточного матрикса. У больных со стабильной стенокардией и АГ в сочетании с ГЛЖ преобладают процессы неблагоприятного коллагенообразования [15, 16]. Так, в последнем обзоре С. Marchesi и соавт. было показано, что MMP-2, MMP-9 и TIMP-1 являются индикаторами сердечно-сосудистого ремоделирования у больных АГ [17]. Из проколлагена 1-го типа образуется коллаген 1-го типа, накопление которого увеличивает жесткость миокарда за счет перестройки экстрацеллюлярного матрикса (сердечно-сосудистое ремоделирование). Под действием MMP коллаген 1-го типа разрушается с образованием продуктов его деградации (СТР-1). У больных с ГЛЖ увеличивается активность TIMP-1, который ингибирует MMP. Это ведет к снижению деградации коллагена с уменьшением количества СТР-1 и повышению коллагенообразования, что и было получено в нашей работе.

Кроме того, в нашем исследовании обнаружена связь между увеличением ГЛЖ и нарастанием уровня NT-проBNP. По литературным данным, у больных АГ уровень NT-проBNP прямо зависит от типа ГЛЖ и уровня ИММЛЖ [18]. Чем выше ИММЛЖ, тем выше NT-проBNP.

У больных с ИБС уровень NT-проBNP определяется выраженностью систолической дисфункции миокарда ЛЖ [19]. Вероятно, поэтому по мере нарастания ИММЛЖ и тенденции увеличения размеров ЛЖ по терциям у обследуемых больных продемонстрировано достоверное увеличение уровня миокардиального стресса по данным динамики NT-проBNP. Полученные данные согласуются с рядом других исследований [20].

Выводы

Увеличение ИММЛЖ у больных со стабильной стенокардией в сочетании с АГ при сохраненной ФВ ЛЖ ассоциируется с нарастанием тяжести диастолической дисфункции и формированием дилатации ЛЖ с преобладанием концентрической и увеличением частоты эксцентрической ГЛЖ. Степень выраженности ГЛЖ у больных со стабильной стенокардией в сочетании с АГ находится в прямой зависимости от уровня TIMP-1 и обратной зависимости от уровня СТР-1 в сыворотке крови. По мере увеличения ИММЛЖ нарастает уровень NT-проBNP, динамика которого может быть расценена как индикатор сердечно-сосудистого ремоделирования или как критерий развития хронической сердечной недостаточности с сохраненной ФВ.

Литература

1. Berkin KE, Ball SG. Essential hypertension: the heart and hypertension. *Hypertension* 2001; 86: 467–75.
2. Desai CS, Ning H, Lloyd-Jones DM. Competing cardiovascular outcomes associated with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Heart* 2012; 98 (4): 330–4.
3. Salvetti M, Muesan ML, Painsi A et al. Left ventricular hypertrophy and renal dysfunction during antihypertensive treatment adversely affect cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *J Hypertens* 2012; 30 (2): 411–20.
4. Vilabur G, Juan-Babot O, Peña E et al. Molecular and cellular mechanisms involved in cardiac remodeling after acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2011; 50 (3): 522–33.
5. Dixon JA, Spinale FG. Myocardial remodeling: cellular and extracellular events and targets. *Annu Rev Physiol* 2011; 73: 47–68.
6. Gajarsa JJ, Kloner RA. Left ventricular remodeling in the post-infarction heart: a review of cellular, molecular mechanisms, and therapeutic modalities. *Heart Fail Rev* 2011; 16 (1): 13–21.
7. Briasoulis A, Tousoulis D, Papageorgiou N et al. Novel therapeutic approaches targeting matrix metalloproteinases in cardiovascular disease. *Curr Top Med Chem* 2012; 12 (10): 1214–21.
8. Galderisi M. Diagnosis and management of left ventricular diastolic dysfunction in the hypertensive patient. *Am J Hypertens* 2011; 24 (5): 507–17.
9. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF et al. Early echocardiographic predictors of increased left ventricular end-diastolic pressure three months after myocardial infarction in rats. *Med Sci Monit* 2012; 18 (7): BR253–8.
10. Krishnamoorthy A, Brown T, Ayers CR et al. Progression from normal to reduced left ventricular ejection fraction in patients with concentric left ventricular hypertrophy after long-term follow-up. *Am J Cardiol* 2011; 108 (7): 997–1001.
11. Milani RV, Drazner MH, Lavie CJ et al. Progression from concentric left ventricular hypertrophy and normal ejection fraction to left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2011; 108 (7): 992–6.
12. Faul C. Fibroblast growth factor 23 and the heart. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21 (4): 369–75.
13. Andersen MJ, Ersbøll M, Bro-Jeppesen J et al. Exercise hemodynamics in patients with and without diastolic dysfunction and preserved ejection fraction after myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2012; 5 (4): 444–51.
14. Moon J, Rim SJ, Cho JI et al. Left ventricular hypertrophy determines the severity of diastolic dysfunction in patients with nonvalvular atrial fibrillation and preserved left ventricular systolic function. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32 (8): 540–6.
15. Fontana V, Silva PS, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension. *Clin Chim Acta* 2012; 413 (7–8): 656–62.
16. Benjamin MM, Khalil RA. Matrix metalloproteinase inhibitors as investigative tools in the pathogenesis and management of vascular disease. *EXS* 2012; 103: 209–79.
17. Marchesi C, Dentali F, Nicolini E et al. Plasma levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012; 30 (1): 3–16.
18. Irmanski R, Barylski M, Banach M et al. The concentration of atrial and brain natriuretic peptide in patients with idiopathic hypertension. *Med Sci Monit* 2007; 13 (10): CR449–56.
19. Elmas E, Brueckmann M, Lang S et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide is a useful indicator for the detection of impaired left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2008; 128 (2): 244–9.
20. Zhong-Ling Z, Jing-Yuan M. Research Advances in B-type Natriuretic Peptide and Its Clinical Application in the Patients with Cardiovascular Diseases. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2012; 34 (2): 183–9.