

© А.И. Чернявина, Н.А. Козиолова, М.В. Суровцева

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера»
МЗ РФ

г. Пермь, Россия

ОЦЕНКА СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Аннотация. Целью работы явилось изучение особенностей сосудистого ремоделирования у 32 больных стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК), осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–III ФК со сниженной фракцией выброса. Установлено, что более высокий уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных ХСН на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) ассоциируется с наибольшей тяжестью течения ХСН. Сосудистое ремоделирование у больных ХСН ишемической этиологии со сниженной фракцией выброса достоверно более выражено по мере увеличения тяжести ХСН, оцениваемой по ФК ХСН, шкале ШОКС, тесту 6-минутной ходьбы и частоте сердечных сокращений (ЧСС).

Ключевые слова: стабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса, сосудистое ремоделирование, N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

© A. Chernyavina, N. Koziolova, M. Surovtseva

Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner

Perm, Russia

EVALUATION OF VASCULAR REMODELING IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH LOW EJECTION FRACTION

Abstract. The goal of the investigation was to study the peculiarities of vascular remodeling in 32 patients with stable angina complicated by chronic heart failure (CHF) of II-IV functional classes (FC) and low ejection fraction (EF). It was estimated that a higher level of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in ischemic CHF patients was associated with the most severe CHF course. Vascular remodeling in ischemic CHF with low ejection fraction was reliably more evident according to CHF severity (evaluated by FC of CHF, "SECC" scale, heart rate and 6-minute walking test).

Key words: stable angina, chronic heart failure, ejection fraction, vascular remodeling, N-terminal fragment of brain natriuretic peptide.

Введение. Во всем мире смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает первое место среди болезней человека. В

настоящее время в кардиологии сложилась концепция единого сердечно-сосудистого континуума, под которой понимают развитие ССЗ от факторов риска до развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Составляющими континуума являются дисбаланс эндотелиальной системы и процессы сердечно-сосудистого ремоделирования. Под дисфункцией эндотелия понимают дисбаланс эндотелиальных факторов, регулирующих процессы гемостаза, пролиферации и сосудистый тонус. Процессы сердечно-сосудистого ремоделирования включают в себя пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и изменение межклеточного матрикса с развитием фиброза [1], в результате чего нарушаются физические свойства артериальной системы. Пролиферация гладкомышечных клеток сосудов наряду с повышением коллагенообразованием ведет к увеличению артериальной жесткости и повышению скорости пульсовой волны (СПВ). В ряде исследований определяется значение матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов в развитии сосудистого ремоделирования у больных ХСН [2].

Таким образом, структурно-функциональные изменения сосудистой стенки играют важную роль в патогенезе ХСН. Изучение состояния магистральных артерий при ХСН в настоящее время остается малоизученным вопросом. В литературе встречаются самые разноречивые данные о диагностической значимости оценки упругости артериальной стенки при ХСН [3]. Имеются исследования, указывающие на то, что СПВ в плече-лодыжечном сегменте более информативна при ХСН. Ряд исследований указывает на парадоксальное снижение СПВ при снижении АД и скорости кровотока при ХСН. Единичны исследования по оценке СПВ в зависимости от типа и выраженности дисфункции миокарда левого желудочка при ХСН. Единичны исследования СПВ в зависимости от тяжести ХСН (только по клинике). Не найдено исследований по оценке СПВ у

больных ХСН ишемической этиологии в зависимости от уровня мозгового натрийуретического пептида.

Процессы сосудистого ремоделирования неразрывно связаны с ремоделированием сердца, т.к. они увеличивают постнагрузку левого желудочка, с развитием его гипертрофии и процессами адаптивного и дезадаптивного ремоделирования. Нами ранее оценивалось сосудистое ремоделирование у больных ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ [4], а также были описаны особенности изменения структуры и функции артериальной стенки в зависимости от типа и тяжести дисфункции ЛЖ [5]. Однако остается малоизученным вопрос об особенностях сосудистого ремоделирования у больных ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ. Изучение механизмов сосудистого ремоделирования при ХСН с систолической дисфункцией позволит оптимизировать лечение данной категории пациентов.

Цель исследования – изучение особенностей сосудистого ремоделирования у больных ХСН ишемического генеза со сниженной фракцией выброса (ФВ).

Материалы и методы. Объем наблюдения составил 90 больных стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК), осложненной ХСН II–III ФК. В ходе исследования была отобрана когорта больных (32 человека) стабильной стенокардией II–III ФК, осложненной ХСН II–III ФК со сниженной фракцией выброса.

Критериям включения в исследование являлись: возраст от 30 до 65 лет; стабильная стенокардия II–III ФК, подтвержденная клинически или с помощью диагностических тестов; ХСН II–III ФК, подтвержденная, как минимум, двумя критериями из следующих: клинические признаки, дисфункция миокарда левого желудочка (ЛЖ) по эхокардиографии (ЭхоКГ), увеличение уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) более 400 пг/мл согласно Рекомендациям

Европейского общества кардиологов (2008); получение информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования явились: острый коронарный синдром; сердечная недостаточность неишемической этиологии; вторичная стенокардия; клинически значимые сопутствующие заболевания и состояния, требующие постоянного агрессивного лечения; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания.

Тяжесть ХСН оценивалась по клинической симптоматике, толерантности к физической нагрузке, ЭхоКГ и лабораторным показателям ХСН. Оценка клинической симптоматики сердечной недостаточности производилась по шкале ШОКС (Шкала Оценки Клинического Состояния) в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.). С целью оценки физической толерантности и также объективизации функционального статуса больных ХСН использовался тест 6-минутной ходьбы.

Эхокардиографическое исследование проводилось на приборе «Aloka CV 70» (Siemens, Германия), оценивались тип дисфункции и ремоделирование миокарда ЛЖ. Для лабораторной оценки ХСН проводилось определение уровня NT-proBNP в сыворотке крови. Для лабораторной оценки ХСН проводилось определение уровня NT-proBNP в сыворотке крови методом хемифлюоресцентного анализа с применением реактива фирмы «Hoffmann la Roche» (Швейцария) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США).

Для выявления особенностей сосудистого ремоделирования у пациентов со сниженной ФВ проводилась оценка структуры и функции артериальной стенки: проводилась лабораторная оценка состояния коллагенового матрикса артерий и объемная сфигмография на приборе VaSera VS-1000 (Fucuda Denshi, Япония), являющимся сфигмоманометром и сфигмографом. Оценивались информативность и клиническое значение следующих показателей: СПВ по сосудам преимущественно эластического

типа справа и слева (R-PWV, L-PWV), СПВ по сосудам мышечного типа (B-PWV); сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI1); СПВ в каротидно-фemorальном сегменте (КФС), лодыжечно-плечевой индекс давления справа и слева (R-ABI, L-ABI); СПВ аорты (PWV) и СПВ сонной артерии (C-PWV); индекс усиления систолического артериального давления (АД) – индекс аугментации (R-AI – показатель плечевой плетизмограммы, C-AI – показатель сфигмограммы на сонной артерии), контурный анализ формы пульсовой волны (RB-, LB-, RA-, LA-UT).

Для оценки состояния коллагенового матрикса артерий у пациентов в сыворотке крови исследовались уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ I типа (TIMP-1) методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы «Bio Source EUROPE S.A.» (Бельгия) на анализаторе Stat Fax 303 (Awareness Technology, США) и уровень С-концевого телопептида коллагена I типа (СТР-1) методом иммуноферментного анализа с помощью оригинальных наборов фирмы «Nordic Bioscience Diagnostics» (Дания) на анализаторе Stat Fax 303 (Awareness Technology, США).

Изученные количественные параметры представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, где σ – среднее стандартное отклонение. Статистический анализ результатов произведен с применением критерия Стьюдента для сравнения количественных признаков в двух группах. Для оценки различий качественных признаков использовались критерии χ^2 – квадрат и точный критерий Фишера (для групп, содержащих менее 100 наблюдений). Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Для множественного сравнения групп при ненормальном распределении применялся критерий Крускала-Уоллеса с поправкой Бонферрони $p/3$. Достоверными считались различия при $p < 0,017$.

Для корреляционного анализа применялись коэффициент корреляции Пирсона (r), поскольку в исследовании имела место линейная связь

количественных признаков. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0; BIOSTAT; Microsoft Excel XP.

Результаты. Для проведения оценки сосудистого ремоделирования всех больных ХСН ишемической этиологии со сниженной фракцией выброса, разделили на 3 группы (тертили) в зависимости от уровня NT-proBNP. Первую группу составили 8 (25,0 %) больных с уровнем NT-proBNP 0–125 нг/мл; вторую группу – 15 (46,9 %) больных с уровнем NTproBNP 125–700 нг/мл; третью группу – 9 (28,1 %) больных с уровнем NT-proBNP > 700 нг/мл (рис. 1).

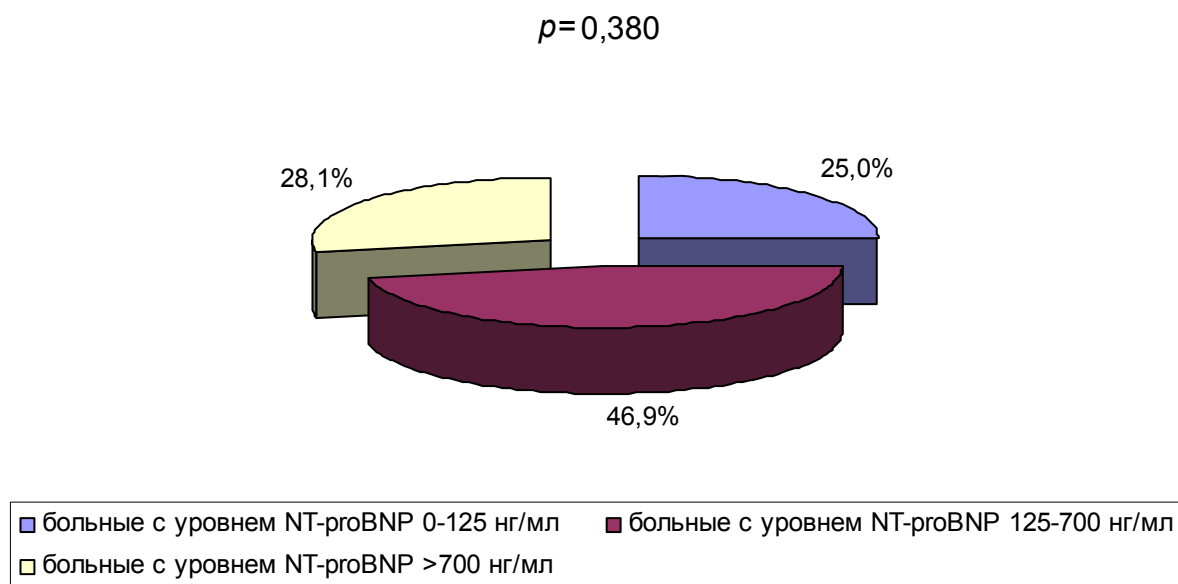


Рис. 1. Структура хронической сердечной недостаточности у больных со сниженной фракцией выброса в зависимости от уровня NT-proBNP

Возрастной состав групп достоверно не различался ($p_{mg} = 0,58$) – пациенты первой тертили имели средний возраст $53,5 \pm 2,6$ года; пациенты второй тертили – $57,2 \pm 7,5$ лет; средний возраст пациентов третьей тертили $54,6 \pm 7,4$ лет ($p_{1-2} = 0,19$; $p_{2-3} = 0,42$; $p_{1-3} = 0,69$) (табл.1).

Достоверного различия по количеству мужчин между группами не выявлено (табл. 1). При оценке анамнестических данных достоверных различий между группами по частоте встречаемости сахарного диабета (СД)

и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) не получено ($p_{mg} = 0,60$ и $0,86$ соответственно) (табл. 1). Пациенты с повышенной массой тела преобладали во всех группах, но в среднем индекс массы тела (ИМТ) достоверно между группами не различался ($p_{mg} = 0,82$). По количеству курильщиков терции также достоверно не различались (табл. 1). Данные анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний между группами не различались (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии со сниженной фракцией выброса в зависимости от уровня NT-proBNP (n = 32)

Показатель	1 терциль (n = 8)	2 терциль (n = 15)	3 терциль (n = 9)	p_{mg}^*	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}
Пол, абс. м/ж	6/2	5/10	7/2	0,42	0,47	0,41	0,75
Возраст, лет	$53,5 \pm 2,6$	$57,2 \pm 7,5$	$54,6 \pm 7,4$	0,58	0,19	0,42	0,69
Курение, абс./ %	2/25,0	4/26,7	2/22,2	0,98	0,68	0,78	0,65
ИМТ, кг/м ²	$30,4 \pm 1,5$	$28,0 \pm 5,8$	$26,8 \pm 6,9$	0,82	0,57	0,87	0,37
Гипертоническая болезнь, абс./ %	7/87,5	12/80,0	7/77,8	0,99	0,85	0,79	0,84
Перенесенный инфаркт миокарда, абс./ %	4/50,0	8/53,3	6/66,7	0,93	0,77	0,97	0,96
СД, абс./ %	1/14,3	1/7,1	0/0	0,60	0,74	0,77	0,99
ХОБЛ, абс./ %	4/50	5/33,3	3/33,3	0,86	0,92	0,67	0,99
ФК стенокардии	$2,38 \pm 0,48$	$2,50 \pm 0,53$	$2,80 \pm 0,45$	0,38	0,59	0,17	0,08
ФВ, %	$51,3 \pm 2,6$	$50,2 \pm 4,1$	$43,8 \pm 7,1$	0,33	0,83	0,17	0,71

Уровни систолического АД справа и слева между группами достоверно не различались ($p_{mg} = 0,49$ и $0,79$ соответственно) (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика уровней АД у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии со сниженной фракцией выброса в зависимости от уровня NT-proBNP (n = 32)

Показатель	1 терциль (n = 8)	2 терциль (n = 15)	3 терциль (n = 9)	p_{mg}^*	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}
Систолическое АД справа, мм рт.ст	128,3 ± 8,8	135,9 ± 13,2	137,7 ± 28,8	0,492	0,310	0,862	0,993
Систолическое АД слева, мм рт.ст	131,8 ± 9,7	135,2 ± 12,3	139,8 ± 28,3	0,791	0,354	0,602	0,250
Диастолическое АД справа, мм рт.ст	80,9 ± 9,1	82,6 ± 13,1	87,3 ± 12,0	0,653	0,369	0,471	0,140
Диастолическое АД слева, мм рт.ст	81,8 ± 6,6	82,3 ± 8,7	85,1 ± 12,6	0,432	0,470	0,758	0,185

Пациенты в терцилях достоверно различались по клинической симптоматике ХСН, оцениваемой по среднему ФК ХСН и среднему количеству баллов по шкале ШОКС в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.) ($p_{mg} = 0,013$ и $0,013$ соответственно). Так, у больных третьей терции средний ФК ХСН – $2,90 \pm 0,22$ был значительно выше, чем у больных второй – $2,56 \pm 0,32$ ($p_{2-3} = 0,010$) и первой – $2,13 \pm 0,25$ терцилей ($p_{1-3} < 0,001$). При сравнении второй и первой терцилей также выявлены достоверные различия ($p_{1-2} = 0,003$). По шкале ШОКС в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.) среднее количество баллов у больных с уровнем NT-proBNP 0–125 пг/мл было достоверно меньше, чем у больных с уровнем NT-proBNP 125–700 пг/мл и уровнем NT-proBNP > 700 пг/мл: $4,16 \pm 0,06$ против $5,08 \pm 0,97$ ($p_{1-2} = 0,015$) и против $6,35 \pm 0,78$ ($p_{1-3} < 0,001$); вторая и третья группы также достоверно различались ($p_{2-3} = 0,003$) (рис. 2).

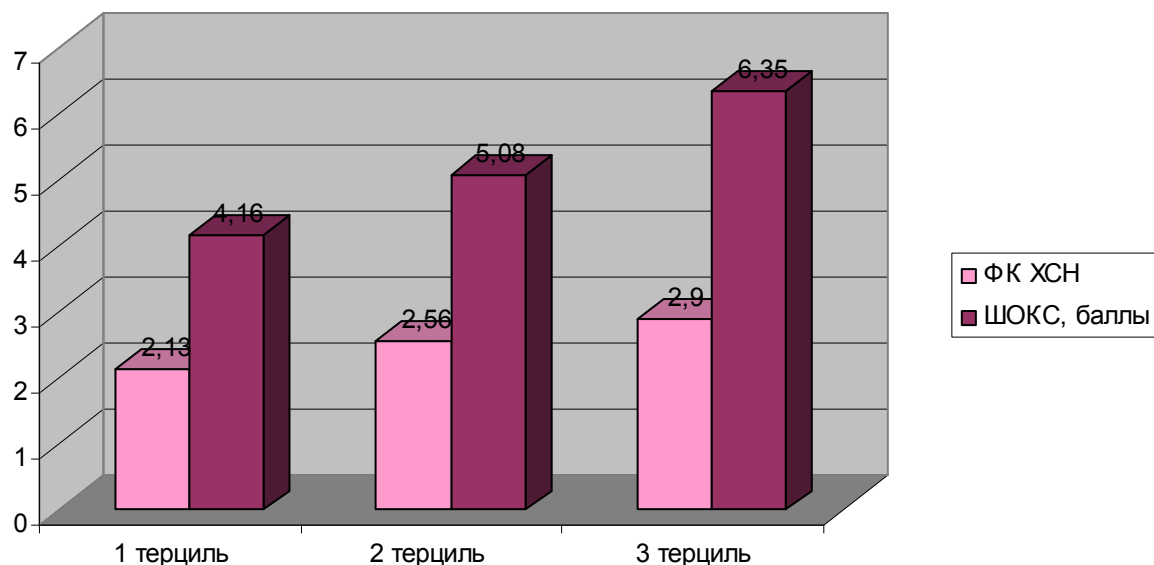


Рис. 2. Клиническая характеристика ХСН ишемической этиологии со сниженной ФВ в зависимости от уровня NT-proBNP

Пациенты в терцилях также достоверно различались и по средней дистанции по тесту 6-минутной ходьбы ($p_{mg} = 0,008$). У пациентов первой группы средняя дистанция 6-минутной ходьбы составила $385,5 \pm 14,3$ м, у пациентов второй группы – $346,5 \pm 38,7$ м ($p_{1-2} = 0,013$), у пациентов третьей группы – $305,6 \pm 35,6$ ($p_{1-3} < 0,001$); при сравнении второй и третьей групп также выявлены достоверные различия ($p_{2-3} = 0,016$). Средняя частота сердечных сокращений достоверно различалась в группах ($p_{mg} = 0,002$): в первой группе – $63,9 \pm 4,3$ ударов в минуту – она была достоверно меньше, чем во второй – $69,2 \pm 4,5$ ударов в минуту ($p_{1-2} = 0,005$) и третьей – $74,9 \pm 1,9$ ударов в минуту – группах ($p_{1-3} < 0,001$). При сравнении второй и третьей групп выявлены достоверные различия ($p_{2-3} = 0,003$) (табл.3).

Таблица 3

Характеристика ЧСС и толерантности к физической нагрузке у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии со сниженной фракцией выброса в зависимости от уровня NT-proBNP (n = 32)

Показатель	1 терциль (n = 8)	2 терциль (n = 15)	3 терциль (n = 9)	p_{mg}^*	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}
Тест 6-минутной ходьбы, м	$385,5 \pm 14,3$	$346,5 \pm 38,7$	$305,6 \pm 35,6$	0,008	0,013	0,016	< 0,001
ЧСС, уд/мин	$63,9 \pm 4,3$	$69,2 \pm 4,5$	$74,9 \pm 1,9$	0,002	0,005	0,003	< 0,001

При оценке сосудистого ремоделирования у больных ХСН ишемической этиологии со сниженной ФВ выявлены различные данные. Так, были выявлены статистически достоверные различия между группами по СПВ по сосудам эластического типа справа ($p_{mg} = 0,012$). В первой группе СПВ справа – $12,90 \pm 1,09$ м/с была достоверно меньше, чем во второй группе – $14,42 \pm 1,18$ м/с ($p_{1-2} = 0,008$) и в третьей группе – $16,47 \pm 2,19$ м/с ($p_{1-3} = 0,001$); при сравнении второй и третьей групп также получены достоверные различия ($p_{2-3} = 0,007$). СПВ слева между группами достоверно не различалась ($p_{mg} = 0,021$). При этом она достоверно была больше при сравнении первой и второй групп: $12,95 \pm 1,19$ м/с против $14,78 \pm 1,78$ м/с ($p_{1-2} = 0,012$) и первой и третьей групп: $12,95 \pm 1,19$ м/с против $16,27 \pm 2,30$ м/с ($p_{1-3} = 0,002$). При сравнении второй и третьей групп достоверных различий не выявлено ($p_{2-3} = 0,090$) (рис. 3). СПВ по сосудам мышечного типа между терцилями также достоверных различий не имела ($p_{mg} = 0,220$) (рис. 3).

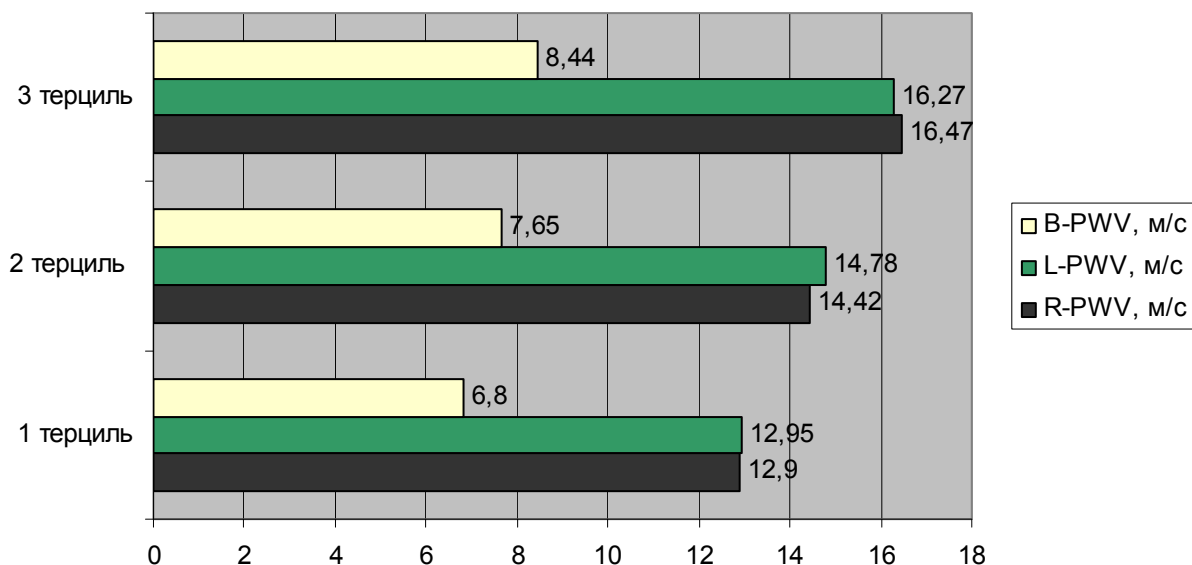


Рис. 3. Характеристика СПВ в различных сегментах у больных со сниженной фракцией выброса в зависимости от уровня NT-proBNP

При сравнении СПВ в каротидно-фemorальном сегменте (КФС) выявлены значимые различия между группами ($p_{mg} = 0,004$). Она оказалась достоверно больше в третьей группе – $16,30 \pm 7,30$ м/с, чем во второй – $9,98 \pm 1,11$ м/с ($p_{2-3} = 0,003$) и первой – $7,13 \pm 3,80$ м/с – группах ($p_{1-3} = 0,006$). Первая и вторая группы также значимо различались ($p_{1-2} = 0,012$) (рис. 4).

Выявлены также достоверные различия между группами по индексу CAVI1 ($p_{mg} = 0,001$): в первой группе он составил $7,80 \pm 0,80$, во второй группе – $9,55 \pm 1,30$ ($p_{1-2} = 0,002$), в третьей группе – $11,53 \pm 1,88$ ($p_{1-3} < 0,001$). При сравнении второй и третьей терцилей также выявлены достоверные различия ($p_{2-3} = 0,006$) (рис. 4).

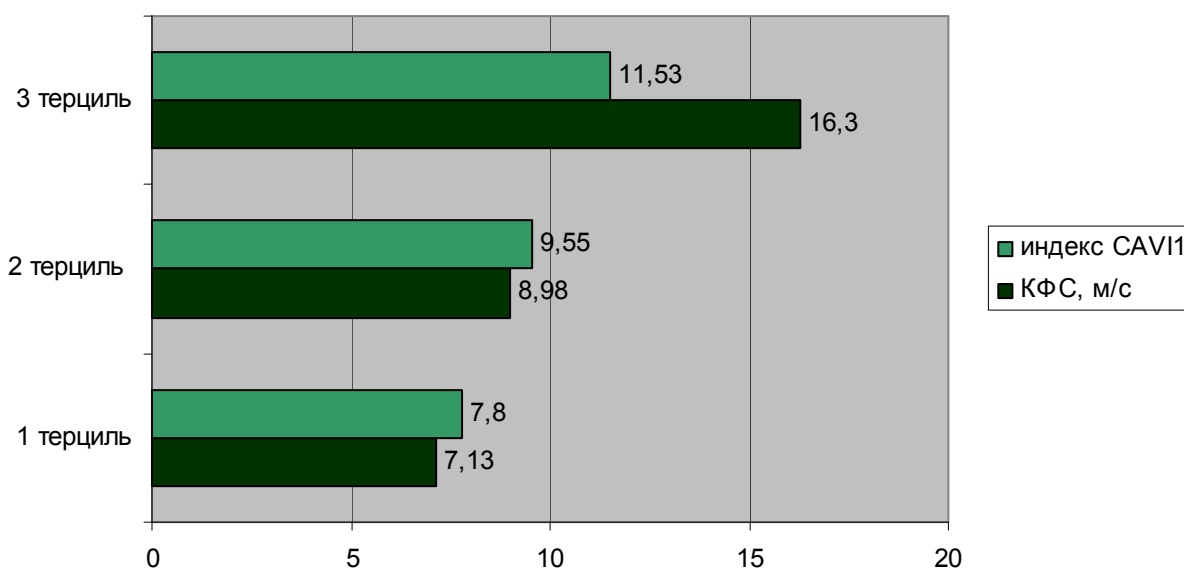


Рис. 4. Характеристика каротидно-фemorальной СПВ в различных сегментах и индекса CAVI1 у больных со сниженной ФВ в зависимости от уровня NT-proBNP

Пациенты в группах значительно различались по СПВ аорты и сонной артерии ($p_{mg} = 0,016$ и $0,008$ соответственно): $5,85 \pm 3,04$ м/с против $10,13 \pm 3,92$ м/с ($p_{1-2} = 0,014$) и против $14,33 \pm 3,70$ м/с ($p_{1-3} < 0,001$); $0,45 \pm 0,33$ м/с против $1,05 \pm 0,64$ м/с ($p_{1-2} = 0,022$) и против $2,80 \pm 1,56$ м/с ($p_{1-3} < 0,001$) соответственно. Вторая и третья группы также достоверно различались ($p_{2-3} = 0,017$ и $< 0,001$ соответственно) (табл. 4).

Таблица 4

Характеристика СПВ сонной артерии и аорты у больных со сниженной фракцией выброса в зависимости от уровня NT-proBNP (n = 32)

Показатель	1 терциль (n = 8)	2 терциль (n = 15)	3 терциль (n = 9)	p_{mg}^*	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}
PWV, м/с	$5,85 \pm 3,04$	$10,13 \pm 3,92$	$14,33 \pm 3,70$	0,016	0,014	0,017	$< 0,001$
C-PWV, м/с	$0,45 \pm 0,33$	$1,05 \pm 0,64$	$2,80 \pm 1,56$	0,008	0,022	0,006	$< 0,001$

Индексы аугментации: C-AI и R-AI в терцилях значимо различались ($p_{mg} = 0,014$ и $0,008$ соответственно). В первой терцили они составили $1,06 \pm 0,20$ и $1,09 \pm 0,04$ соответственно, что достоверно меньше, чем во второй терцили – $1,53 \pm 0,45$ и $1,42 \pm 0,33$ ($p_{1-2} = 0,011$ и $0,011$ соответственно) и третьей терцили – $2,26 \pm 0,92$ и $1,88 \pm 0,49$ ($p_{1-3} = 0,003$ и $< 0,001$).

соответственно). При сравнении второй и третьей терцилей также выявлены достоверные различия ($p_{2-3} = 0,016$ и $0,012$ соответственно) (рис. 5).

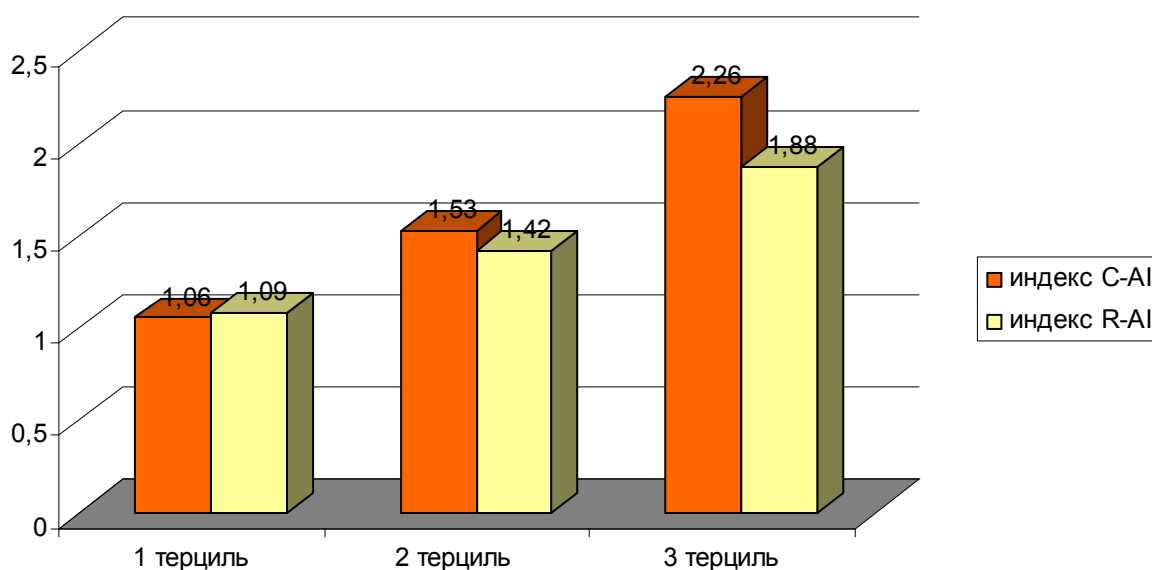


Рис. 5. Характеристика индексов аугментации у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии со сниженной фракцией выброса в зависимости от уровня NT-proBNP

Лодыжечно-плечевые индексы справа и слева между группами не различались ($p_{mg} = 0,256$ и $0,298$ соответственно) (табл. 5). При проведении контурного анализа пульсовой волны (RB-UT, LB-UT, RA-UT, LA-UT) получены достоверные различия между группами ($p_{mg} = 0,004$; $0,007$; $0,013$ и $0,005$ соответственно). Время подъема пульсовой волны на правой и левой руках в первой группе составило $193,8 \pm 15,1$ мс и $185,8 \pm 8,1$ мс соответственно, что было значительно меньше, чем во второй группе – $207,5 \pm 7,3$ мс и $201,8 \pm 10,9$ мс ($p_{1-2} = 0,007$ и $0,002$ соответственно) и достоверно меньше, чем в третьей группе – $233,7 \pm 29,9$ мс и $221,0 \pm 24,4$ мс ($p_{1-3} = 0,004$ и $0,001$ соответственно). Вторая и третья группы также достоверно различались ($p_{2-3} = 0,003$ и $0,014$ соответственно). Время подъема пульсовой волны на правой и левой голених также значительно различалось при сравнении первой и второй групп: $149,7 \pm 19,7$ мс и $146,8 \pm 18,5$ мс против $178,0 \pm 22,7$ мс и $173,3 \pm 23,3$ мс ($p_{1-2} = 0,007$ и $0,011$ соответственно) и второй и третьей групп: $178,0 \pm 22,7$ мс и $173,3 \pm 23,3$ мс против $199,0 \pm 10,0$

мс и $199,3 \pm 24,0$ мс ($p_{2-3} = 0,016$ и $0,016$ соответственно). При сравнении первой и третьей групп также выявлены достоверные различия ($p_{1-3} < 0,001$ и $< 0,001$) (табл. 5).

Таблица 5

Характеристика стенотического поражения у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии со сниженной фракцией выброса в зависимости от уровня NT-proBNP (n = 32)

Показатель	1 терциль (n = 26)	2 терциль (n = 20)	3 терциль (n = 12)	p_{mg}^*	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}
R-ABI	$1,13 \pm 0,06$	$1,07 \pm 0,21$	$1,03 \pm 0,27$	0,256	0,172	0,643	0,077
L-ABI	$1,05 \pm 0,13$	$1,02 \pm 0,09$	$1,08 \pm 0,05$	0,298	0,521	0,081	0,530
RB-UT, мс	$193,8 \pm 15,1$	$207,5 \pm 7,3$	$233,7 \pm 29,9$	0,004	0,007	0,003	0,004
LB-UT, мс	$185,8 \pm 8,1$	$201,8 \pm 10,9$	$221,0 \pm 24,4$	0,007	0,002	0,014	0,001
RA-UT, мс	$149,7 \pm 19,7$	$178,0 \pm 22,7$	$199,0 \pm 10,0$	0,013	0,007	0,016	$< 0,001$
LA-UT, мс	$146,8 \pm 18,5$	$173,3 \pm 23,3$	$199,3 \pm 24,0$	0,005	0,011	0,016	$< 0,001$

При оценке состояния коллагенового матрикса гладкомышечного слоя артерий (СТР-1, TIMP-1) получены достоверные различия ($p_{mg} = 0,010$ и $0,006$). У пациентов с уровнем NT-proBNP 0-125 пг/мл выявлены достоверно более высокий уровень СТР-1 – $0,90 \pm 0,71$ и достоверно более низкий уровень TIMP-1 – $134,5 \pm 78,6$, чем у пациентов с уровнем NT-proBNP 125-700 пг/мл – $0,35 \pm 0,08$ нг/мл и $221,1 \pm 74,5$ нг/мл ($p_{1-2} = 0,006$ и $0,016$ соответственно) и у пациентов с уровнем NT-proBNP >700 пг/мл – $0,23 \pm 0,09$ нг/мл и $315,5 \pm 101,3$ нг/мл ($p_{1-3} = 0,013$ и $< 0,001$ соответственно). Уровни СТР-1 и TIMP-1 во второй и третьей группах также значительно различались ($p_{2-3} = 0,003$ и $0,015$ соответственно) (табл. 6).

Таблица 6

Характеристика коллагенового матрикса артерий у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии со сниженной фракцией в зависимости от уровня NT-proBNP (n = 32)

Показатель	1 терциль (n = 26)	2 терциль (n = 20)	3 терциль (n = 12)	p_{mg}^*	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}
СТР-1, нг/мл	$0,90 \pm 0,71$	$0,35 \pm 0,08$	$0,23 \pm 0,09$	0,010	0,006	0,003	0,013
ТИМР-1, нг/мл	$134,5 \pm 78,6$	$221,1 \pm 74,5$	$315,5 \pm 101,3$	0,006	0,016	0,015	< 0,001

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены обратные, средней степени зависимости, достоверные связи между уровнем NT-proBNP и уровнем СТР-1 ($r = -0,41$; $p = 0,025$). Также уровень СТР-1 достоверно коррелировал с ФК ХСН ($r = -0,72$; $p < 0,001$). Кроме того, была выявлена прямая связь между уровнем NT-proBNP и уровнем ТИМР-1 ($r = 0,47$; $p = 0,011$) и между уровнем ТИМР-1 и ФК ХСН ($r = 0,57$; $p = 0,020$). NTpro-BNP также достоверно коррелировал со СПВ в каротидно-фemorальном сегменте ($r = 0,37$; $p = 0,038$), СПВ аорты ($r = 0,55$; $p = 0,002$), СПВ сонной артерии ($r = 0,79$; $p < 0,001$), с индексом CAVI1 ($r = 0,44$; $p = 0,027$) и индексами аугментации: R-AI ($r = 0,75$; $p < 0,001$) и C-AI ($r = 0,84$; $p < 0,001$).

Обсуждение. По итогам работы было отмечено, что более высокий уровень NT-proBNP у больных ХСН на фоне ИБС ассоциируется с наибольшей тяжестью течения ХСН. Данное заключение не противоречит результатам других исследователей, утверждающих, что уровень натрийуретических пептидов зависит от тяжести систолической дисфункции [6].

Кроме того, по результатам работы уровень NT-proBNP прямо коррелирует с выраженностью сосудистого ремоделирования. Поэтому, учитывая, что уровень натрийуретических пептидов и их фрагментов прямо коррелирует с тяжестью систолической дисфункции [6] можно

предположить, что и жесткость артерий будет зависеть от систолической функции.

Увеличение жесткости артерий у пациентов с более выраженной систолической дисфункцией ЛЖ связано, вероятно, с большей активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и впоследствии с более тяжелым оксидантным стрессом и эндотелиальной дисфункцией. Ангиотензин II (АТ-II) способствует повышенному образованию свободных радикалов кислорода – супероксиданионов, накопление которого в тканях стенки сосуда создает состояние так называемого окислительного (оксидантного) стресса, запускающего или усиливающего многие реакции атерогенеза [7]. Кроме того, усиление выработки катехоламинов и альдостерона ведет к синтезу эндотелина-1, способствующего неблагоприятному ремоделированию сердечно-сосудистой системы. АТ-II и катехоламины стимулируют гипертрофию гладкомышечного слоя и пролиферацию соединительнотканых элементов сосудов, альдостерон стимулирует размножение фибробластов, синтез коллагеновых волокон на фоне активации эндотелина-1 [8].

По литературным данным уровень NT-proBNP прямо зависит от оксидантного стресса, и чем он выраженнее, тем выше уровень NT-proBNP. Поэтому вполне оправдан тот факт, что по мере нарастания уровня NT-proBNP более выражены процессы сосудистого ремоделирования, что и было получено в нашей работе.

В процесс ремоделирования вовлечены клеточные и экстрацеллюлярные факторы, вначале провоцирующие изменения архитектоники и геометрии, а затем нарушение функций. Одним из важнейших звеньев изменения структуры сосудов является система эндогенного коллагенолиза, включающая семейство ферментов деградации экстрацеллюлярного матрикса – матриксных металлопротеиназ (ММП), и

факторы их естественного эндогенного регулирования – тканевые ингибиторы (TIMP).

Представляет большой интерес полученная в работе связь между уровнем NT-proBNP у больных ХСН ишемической этиологии и ингибитором разрушения коллагенового матрикса сосудов и продуктом деградации коллагена 1 типа (TIMP-1 и СТР-1). Данное соотношение позволяет объединить натрийуретические пептиды и систему сердечно-сосудистого коллагенолиза в единую патогенетическую цепь.

Исследования взаимосвязи системы натрийуретических пептидов и системы коллагенолиза до сих пор носят преимущественно экспериментальный характер. Существуют данные о препятствии BNP ремоделированию сердца и сосудов за счет ингибирования активности РААС, систем цитокинов и матриксных металлопротеиназ. Однако это касается С-типа BNP, который обладает антимитогенным действием в отношении эндотелиальных, гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов. Данных о влиянии NT-proBNP на систему коллагенолиза не найдено.

Данные последних экспериментальных исследований демонстрируют участие ММП и их ингибиторов в РААС регуляции сердечно-сосудистых процессов. Общеизвестно, что АТ-II является важным медиатором сосудистого ремоделирования, опосредованного через рецепторы к ангиотензину I типа [9]. Однако этот путь не является единственным в реализации патологических влияний АТ-II. Влияние АТ-II также может быть реализовано через патогенетический путь ядерно-клеточной активации цитокинами и факторами роста JAK-STAT. Воздействие на сигнальную систему JAK-STAT ангиотензином-II увеличивает концентрацию активатор-протеина-1 и нуклеарного фактора-кВ, что ведет к усилению экспрессии ТИМП [9].

Также в эксперименте было показано снижение активности ММП в фибробластах в ответ на стимуляцию альдостероном *in vitro* [10].

Таким образом, существует как прямое, так и косвенное влияние АТ-II на индукцию ММП и TIMP-1 в гладкомышечном слое артериальной стенки в ходе развития ХСН. Также подтверждена взаимосвязь между процессом ремоделирования сердца и сосудов, опосредованным эффектами РААС, и функциональным состоянием системы коллагенолиза.

В предыдущих работах нами были показаны непосредственные связи между ФВ ЛЖ и показателями, отражающими состояние коллагенового межклеточного матрикса артериальной стенки (СТР-1, TIMP-1)[5]. При этом процессы коллагенообразования были достоверно более выражены у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. Эта зависимость объяснялась также действием АТ-II и влиянием альдостерона. Учитывая большую роль в процессах перестройки сердца и сосудов ангиотензина II и альдостерона, изучение уровней этих гормонов у больных ХСН можно считать весьма перспективным направлением.

Выводы

Таким образом, развитие сосудистого ремоделирования у больных ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ является патогенетически обоснованным, являясь ее осложнением и фактором ее прогрессирования. Сосудистое ремоделирование у таких больных проявляется как изменением структуры, так и нарушением функции артерий. При этом процесс перестройки сосудистой стенки неразрывно связан с ремоделированием миокарда ЛЖ.

Ремоделирование сосудистой стенки у больных ХСН ишемической этиологии со сниженной ФВ по мере увеличения уровня NT-proBNP характеризуется достоверным увеличением жесткости сосудистой стенки (R-PWV, КФС, CAVI1), снижением ее эластичности (PWV в аорте, СПВ сонной артерии при уровне NT-proBNP >125 пг/мл) и растяжимости (R-AI, C-AI), нарушением коллагенового матрикса гладкомышечного слоя артерий (СТР-1, TIMP-1) и прогрессированием стенотического поражения артериальной

стенки (RB-UT, LB-UT, RA-UT, LA-UT) независимо от уровня АД, представительства и выраженности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Сосудистое ремоделирование у больных ХСН ишемической этиологии со сниженной фракцией выброса достоверно более выражено по мере увеличения тяжести ХСН, оцениваемой по ФК ХСН, шкале ШОКС, тесту 6-минутной ходьбы и ЧСС.

Список литературы:

1. *Хежева Ф.М.* Металлопротеиназная активность и ее связь с массой миокарда и диастолической дисфункцией сердца у больных артериальной гипертонией: автореф. ... дис... канд. мед. наук. – М., 2008. – 24 с.
2. *Buralli S., Dini F.L., Ballo P. et al.* Circulating matrix metalloproteinase-3 and metalloproteinase-9 and tissue Doppler measures of diastolic dysfunction to risk stratify patients with systolic heart failure // *Am J Cardiol.* – 2010. – Vol. 105 (6). P. 853–856.
3. *Tartiere J.M., Logeart D., Safar M.E. et al.* Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure // *J Hum Hypertens.* – 2006. – Vol. 20 (3). – P. 213–219.
4. *Козиолова Н.А., Чернявина А.И., Суровцева М.В., Ельцова М.А.* Оценка сосудистого ремоделирования у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от выраженности хронической сердечной недостаточности // *Сердечная недостаточность.* – 2010. – Vol. 2 (58). – P. 83–88.
5. *Козиолова Н.А., Чернявина А.И., Суровцева М.В., Ельцова М.А.* Состояние структуры и функции артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от уровня фракции выброса левого желудочка // *Сердечная недостаточность.* – 2011. – Vol. 6 (68). – P. 350–354.
6. *Parekh N., Maisel A.S.* Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function and diastolic heart failure // *Curr Opin Cardiol.* – 2009. – Vol. 24 (2). – P. 155–160.
7. *Forstermann U.* Nitric oxide and oxidative stress in vascular diseases // *Pflugers Arch.* – 2010. – Vol. 459 (6). – P. 923–939.
8. *An S.J., Boyd R., Zhu M. et al.* NADPH oxidase mediates angiotensin II-induced endothelin-1 expression in vascular adventitial fibroblasts // *Cardiovasc. Res.* – 2007. Vol. 75 (4). – P. 702–709.
9. *Jones C.B., Sane D.C., Herrington D.M.* Matrix metalloproteinases. The review of their structure and role in acute coronary syndromes // *Cardiovasc Res.* – 2003. – Vol. 59 (4). – P. 812–823.

10. Tyagi S.C., Lewis K., Pikes D. et al. Stretch-induced membrane-type matrix metalloproteinase and tissue plasminogen activator in cardiac fibroblast cell // *J Cell Physiol.* – 1998. – Vol. 176. – P. 374–382.

REFERENCES

1. Khezheva F.M. *Metalloproteinaznaya aktivnost' i ee svyaz' s massoy miokarda i diastolicheskoy disfunktsiyei serdtsa u bol'nykh arterial'noy gipertoniei* [Metal-protein activity and its connection with myocardium mass and diastolic function of the heart in patients with arterial hypertension. Abstract of a Candidate of Medical Science Thesis] *avtoreferat dis... kand. med. nauk.* Moscow, 2008, 24 p.

2. Buralli S., Dini F.L., Ballo P. et al. Circulating matrix metalloproteinase-3 and metalloproteinase-9 and tissue Doppler measures of diastolic dysfunction to risk stratify patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol.* 2010; 105 (6): 853-856.

3. Tartiere J.M., Logeart D., Safar M.E. et al. Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure. *J Hum Hypertens.* – 2006. – Vol. 20 (3). pp. 213–219.

4. Koziolova N.A., Chernyavina A.I., Surovtseva M.V., El'tsova M.A. Otsenka sosudistogo remodelirovaniya u bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa v zavisimosti ot vyrazhennosti khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. *Serdechnaya nedostatochnost'* [Heart failure]. – 2010. – Vol. 2 (58). PP. 83–88.

5. Koziolova N.A., Chernyavina A.I., Surovtseva M.V., El'tsova M.A. Sostoyanie struktury i funktsii arterial'noy stenki u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu ishemicheskoy etiologii v zavisimosti ot urovnya fraktsii vybrosa levogo zheludochka. *Serdechnaya nedostatochnost'. Heart failure.* – 2011. Vol. 6 (68), pp. 350–354.

6. Parekh N., Maisel A.S. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function and diastolic heart failure. *Curr Opin Cardiol*] 2009; 24 (2): 155-160.

7. Forstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular diseases. *Pflugers Arch.* – 2010. – Vol. 459 (6). Pp. 923–939.

8. An S.J., Boyd R., Zhu M. et al. NADPH oxidase mediates angiotensin II-induced endothelin-1 expression in vascular adventitial fibroblasts. *Cardiovasc. Res.* 2007; 75 (4): 702-709.

9. Jones C.B., Sane D.C., Herrington D.M. Matrix metalloproteinases. The review of their structure and role in acute coronary syndromes. *Cardiovasc Res.* 2003. – Vol. 59 (4), pp. 812–823.

10. Tyagi S.C., Lewis K., Pikes D. et al. Stretch-induced membrane-type matrix metalloproteinase and tissue plasminogen activator in cardiac fibroblast cell. *J Cell Physiol* 1998, Vol. 176: pp. 374-382.

Чернявина Анна Ивановна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, ул. Подлесная, 6, телефон: 89048458770, e-mail: anna_chernyavina@list.ru;

Козиолова Наталья Андреевна – декан, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия, 614097 г. Пермь, ул. Подлесная, 6, телефон: раб. (342) 222-71-13, факс (342) 222-71-13, e-mail: koziolova@inbox.ru;

Суровцева Майя Васильевна – доцент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава России, 614097, г. Пермь, ул. Подлесная. д.6, телефон: 89026489220, e-mail: morosko@perm.ru.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации», Пермь, 614990, ул. Петropавловская, 26.

Chernyavina Anna Ivanovna – Candidate of Medical Science, teaching assistant of the department of inner diseases of the pediatric and dental faculties, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner, Perm, Podlesnaya street, 6, tel. 89048458770, e-mail: anna_chernyavina@list.ru;

Koziolova Natalya Andreevna – Doctor of Medical Science, professor, head of the department of inner diseases of the pediatric and dental faculties, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner, Russia, 614097, Perm, Podlesnaya street, 6, tel. (342) 222-71-13, fax (342) 222-71-13, e-mail: koziolova@inbox.ru;

Surovtseva Maiya Vasilyevna – associate professor of the department of inner diseases of the pediatric and dental faculties, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner, Russia, 614097, Perm, Podlesnaya street, 6, tel. 89026489220, e-mail: morosko@perm.ru.

Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner, 614990, Perm, Petropavlovskaya street 26.