

МИОКАРДИАЛЬНАЯ И ВАСКУЛЯРНАЯ ЖЕСТКОСТЬ ГИПЕРТЕНЗИВНОГО ГЕНЕЗА В ФОРМИРОВАНИИ ДИСФУНКЦИИ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ.

Савич В.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, e-mail: viktoryasawitch@yandex.ru

Особенности метаболизма экстрацеллюлярного компонента сосудов и миокарда при АГ, их сопряженность мало изучены. Поиск единых функциональных и морфологических критериев сосудистой и миокардиальной жесткости необходим для интегральной оценки как возраст-ассоциированных, так и гипертензивных изменений в системе кровообращения. В исследовании приняли участие 60 пациенток пожилого возраста. Миокардиальную дисфункцию диагностировали эхо- и доплерокардиографическим методами. О выраженности жесткости сосудистой стенки (ЖСС) судили, используя портативный диагностический прибор АнгиоСкан-01П. Исследована ферментативная активность трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР $\beta 1$), коллагена-1 типа, позволяющего судить о выраженности коллагеногенеза и регулирующих его энзимов – матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и ее тканевого ингибитора (ТИМП-1) методом иммуноферментного анализа. У пожилых больных АГ установлены признаки нарушения геометрии левого желудочка, по результатам ангиосканирования установлено повышение жесткости сосудистой стенки до $21,3 \pm 1,9$ %, достоверно превышавшее одноименный показатель пациентов группы сравнения – $11,95 \pm 1,4$ %, ($p < 0,01$). Фиброзные патологические изменения в экстрацеллюлярном соединительнотканном матриксе сердца и артериальных сосудов определяют формирование их жесткости, ремоделирования, способствующих развитию миокардиальной диастолической дисфункции и гемодинамических нарушений. Высокое сердечно-сосудистое сопряжение у больных артериальной гипертензией пожилого возраста подтверждает существенную роль процесса интерстициального фиброзирование миокарда и артериальной стенки в патогенезе их структурной перестройки и развитии сердечной дисфункции.

Ключевые слова: *внеклеточный матрикс, сосудистая жесткость, интерстициальный фиброз, ремоделирование сердца, дисфункция миокарда, артериальная гипертензия.*

MYOCARDIAL AND VASCULAR STIFFNESS OF HYPERTENSIVE ORIGIN IN THE FORMATION OF THE DYSFUNCTION AND REMODELING OF THE HEART MUSCLE.

Savich V.V.¹

¹Kursk state medical University, Ministry of health of Russia, Kursk, e-mail: viktoryasawitch@yandex.ru

The metabolism characteristics of the extracellular component of blood vessels and of the myocardium in hypertension are poorly studied. We examined 60 elderly patients. Myocardial dysfunction was diagnose by echo- and Doppler cardiography. The severity of the stiffness of the vascular wall was evaluated using a portable diagnostic device Angioscan-01P. Enzymatic activity of transforming growth factor $\beta 1$, collagen-1 type, which allows to evaluated the severity of collagenogenesis and its regulating enzymes – matrix metalloproteinase-1 and its tissue inhibitor by enzyme immunoassay were investigated. In elderly patients with hypertension were established signs of violation of the left ventricular geometry, according to the results of angioscanning, an increase in the stiffness of the vascular wall to 21.3 ± 1.9 % was found, which significantly exceeded the same indicator of patients of the comparison group – 11.95 ± 1.4 % ($p < 0.01$). Fibrous pathological changes in the extracellular connective tissue matrix of the heart and arterial vessels determine the formation of their stiffness, remodeling, contributing to the development of myocardial diastolic dysfunction and hemodynamic disorders. High cardiovascular conjugation in elderly patients with arterial hypertension confirms the significant role of the process of interstitial fibrosis of the myocardium and arterial wall in the pathogenesis of their structural adjustment and development of cardiac dysfunction.

Key words: extracellular matrix, vascular stiffness, interstitial fibrosis, cardiac remodeling, myocardial dysfunction, arterial hypertension.

Актуальность.

Широко распространенная патология сердечно-сосудистой системы в популяции РФ и других стран - артериальная гипертония существенно влияет на процессы формирования коллагена в миокарде, что в дальнейшем приводит к развитию нарушения диастолической функции и со временем – к диастолической сердечной недостаточности. Установление механизмов регуляции её прогрессирования необходимо для своевременной диагностики и функциональных нарушений в системе кровообращения, обоснованного назначения коррекционных мероприятий.

Одним из ключевых поражений органов-мишеней гипертензивного генеза считается ремоделирование артериального сосудистого русла - процесс его структурно-функциональной перестройки, сопровождающийся выраженными нарушениями не только клеточного звена сосудистой стенки, но и ее соединительно-тканного матрикса [1,2,6]. Механизмы формирования фиброзных изменений в сердце и сосудистой стенке патогенетически взаимосвязаны. Особенности метаболизма экстрацеллюлярного компонента сосудов и миокарда при АГ, их сопряженность мало изучены. Поиск единых функциональных и морфологических критериев сосудистой и миокардиальной жесткости необходим для интегральной оценки как возраст-ассоциированных, так и гипертензивных изменений в системе кровообращения [3,4].

Одним из главных результатов модификаций сердца становится трансформация соединительнотканного матрикса миокарда, в основе которой лежит нарушение обмена коллагена – соотношения коллагеногенеза и коллагенодеградации [3]. Теряя свою эластичность миокард становится жестким, что в свою очередь сопровождается нарушением сократительной и миорелаксирующей функций, с последующим развитием диастолической дисфункции, снижением систолической функции [4,5]. Фиброз миокарда — один из важнейших компонентов структурно – функциональной трансформации сердца при АГ. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) – наиболее распространенный вариант жестко-эластической трансформации миокарда, влияющий на прогноз больных АГ всех возрастных групп.

К тому же, за последнее пятилетие установлено значительное увеличение встречаемости сложного для ранней диагностики и не до конца изученного варианта хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса, что также требует дальнейших исследований патогенеза формирования ХСН с поиском доступных методов диагностики.

Цель исследования: оценить структурно-функциональные изменения стенки артериальных сосудов, миокарда левого желудочка, их соединительно-тканного матрикса у больных эссенциальной артериальной гипертонией разного возраста, определить их сопряжение в формировании сосудистой и миокардиальной жесткости, ремоделирования и сердечной дисфункции.

Методы и материалы исследования.

В исследовании приняли участие 60 пациенток пожилого возраста (средний возраст — $66 \pm 0,7$ года). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Основную группу составили 30 женщин с АГ II стадии, длительность заболевания — $17 \pm 1,06$ года, в группу сравнения включены 30 женщин аналогичного возраста с нормальным уровнем АД. Диагноз АГ и ее стадию устанавливали в соответствии с рекомендациями рабочей группы по диагностике и лечению Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (2016).

Критериями исключения из исследования служили вторичная гипертензия, тяжелые нарушения сердечного ритма, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, внутренних органов в стадии обострения, системные заболевания соединительной ткани, анемия, злокачественные новообразования.

С помощью Эхо- и доплерокардиографии с использованием УЗ-сканера «MyLab 15» (Esoate/PieMedical, Италия) в М и В-режимах по методике Американского общества по эхокардиографии (ASE) оценивали конечный систолический (КСРЛЖ), конечный диастолический размеры (КДРЛЖ) и объёмы (КСОЛЖ, КДОЛЖ) ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки (ТЗСЛЖ, ТМЖП). На основании полученных данных проведен расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), ударного объема (УО). Диастолическую функцию ЛЖ определяли по величине диастолического индекса (ДИ), как соотношение показателей, характеризующих трансмитральный диастолический поток: скоростей раннего (v_E) и позднего (v_A) диастолического наполнения ЛЖ (v_E/v_A). В норме данный показатель составляет 1–1,5. В качестве вспомогательного критерия оценки диастолической функции использовали показатель времени изоволюмического расслабления (ВИВР) ЛЖ. Глобальную систолическую функцию ЛЖ вычисляли по формуле Тейхольца. Показатель считался достаточным при значении ≥ 50 %. Последствия хронической перегрузки давлением и, как следствие, повышение артериальной жесткости рассматривали во взаимосвязи с насосной функцией сердца, именуемые, как сердечно-сосудистое сопряжение (ССС). Для оценки СССР по данным ЭхоКГ вычисляют отношение конечного систолического объема ЛЖ к ударному объему: $ССС = КСО/УО$. Допустимые значения данного маркера 0,6-1,2.

Значимое место в исследованиях в области кардиологии отведено поиску доступных маркеров миокардиального фиброза у больных АГ с последующим использованием в оценке прогноза и эффективности медикаментозного лечения. В настоящее время золотым стандартом диагностики фиброзирования миокарда признан показатель объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК) в сердечной мышце.

В клинической практике вследствие опасности осложнений и малой доступности прямого инвазивного исследования ОФИК по результатам прижизненной биопсии миокарда для суждения о его величине применяют методики косвенной оценки. В настоящей работе оценка ОФИК выполнена на основе результатов амплитудного анализа основных зубцов ЭКГ покоя в 12 отведениях и показателя ММЛЖ, рассчитанного на основе результатов эхо-КГ по формуле, предложенной J. Shirani и соавт. (1992).

Определение типа ремоделирования ЛЖ проводили согласно классификации A. Ganau и соавт. в модификации R. V. Devereux и соавт. (1992). Содержание коллагена 1-го и 3-го типа, ММП-1, ТИММП-1, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) в сыворотке крови исследовали с помощью твердофазного ИФА, основанного на количественном определении исследуемого биологического субстрата человека с помощью его послыонного связывания со специфичными антителами. Для оценки выраженности жесткости сосудистой стенки (ЖСС), возраста сосудистой системы (ВСС), индекса сосудистого стресса (ИСС), показателя сатурации и типа пульсовой волны использовали отечественный портативный диагностический прибор АнгиоСкан-01П.

Статистический анализ полученных результатов, представленных как $M \pm m$ (среднее арифметическое и его стандартная ошибка), проведен с помощью параметрических методов описательной статистики в программах MS Excel (2007) и Statistica 8.0. Для установления силы связей между исследуемыми показателями проведен корреляционный анализ по Пирсону.

Результаты исследования

В ходе исследования выполнена оценка основных Эхо-КГ параметров в исследуемых группах пациентов (Таб. 1). У больных АГ получены достоверные отличия показателей (ТЗСЛЖ, ТМЖП, ММЛЖ), отражающие изменения внутренней геометрии сердца в связи с прогрессированием гипертрофических процессов в данных отделах, выполняющих повышенную нагрузку, несмотря на отсутствие изменений величин, свидетельствующих о размерах ЛЖ. У женщин основной группы наблюдались признаки диастолической дисфункции — снижение величины ДИ и сокращение ВИВР, позволяющие судить о нарушениях растяжимости миокарда.

Таблица 1

Показатели ЭХО-КГ у больных АГ и нормотензивных лиц.

Показатель	Группа		P<
	основная (n=30)	сравнения (n=30)	
КСР, мм	33,6±0,98	36,6±0,6	0,05
КДР, мм	46,7±1,06	51,6±0,6	0,001
КСОЛЖ, мл	47,97±3,4	56,6±2,6	0,05
КДОЛЖ, мл	103,9±5,7	129,5±3,5	0,001
ТМЖП, мм	12,7±0,2	9,43±0,1	0,001
ТЗСЛЖ, мм	11,9±0,17	9,7±0,16	0,001
УО, мл	55,9±3,7	72,9±2,2	0,001
ФВ, %	53,9±2	56,3±1,1	0,1
ММЛЖ, г	273,7±10,1	226,85±5,9	0,001
ДИ, у.е	0,68±0,02	1,23±0,01	0,001
ВИВР	83,6±1,6	98,4±1,3	0,001
ССС, у.е	0,95±0,09	0,79±0,04	0,1

Для оценки выраженности фиброзных изменений сердца у всех лиц, включенных в исследование, определены концентрации сывороточных маркеров обмена коллагена (Таб. 2) и рассчитаны показатели ОФИК в миокарде. Более интенсивный процесс фиброобразования в миокарде ЛЖ установлен в анализируемой группе пожилых женщин с АГ, в пользу которого выступило достоверное увеличение содержания ОФИК в одноименной мышце – $9,04 \pm 0,5\%$, по сравнению с пациентами без склонности к гипертензии – $5,7 \pm 0,37\%$, ($p < 0,001$), что свидетельствовало о преобладании интерстициального коллагеносинтеза над коллагенолизисом. В норме данный показатель составляет 2-6%. В результате оценки типа ремоделирования сердца у нормотензивных пациентов преобладающим вариантом признана нормальная геометрия ЛЖ (63,3%). Среди пациентов основной группы превалировала концентрическая гипертрофия ЛЖ – 86,6%, в 3,4% отмечалась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ и в 10% - концентрическое ремоделирование. Следует отметить, что у пациентов, страдающих АГ, нормальная геометрия сердца не выявлена.

Таблица 2

Показатели маркеров регуляции коллагеногенеза у больных АГ и нормотензивных лиц

Показатель	Группа		P<
	основная (n=30)	сравнения (n=30)	
коллаген 1 типа, пг/мл	202,3±13,8	164,1±3,6	0,001
коллаген 1 типа, нг/мл	4,6±0,1	4,9±0,09	0,05
ТФР-β1, пг/мл	2103,4±57,6	879,7±21,9	0,001
ММП-1, нг/мл	0,510±0,03	0,143±0,003	0,001
ТИМП-1, нг/мл	155,1±3,8	138±2,3	0,1

Уровень ТФР-β1 в плазме крови у больных пожилого возраста с АГ более чем в 2 раза превышал одноименный показатель у нормотензивных пациентов, что свидетельствовало о значительном фиброзировании сердечной мышцы. Одновременно установлены достоверное увеличение концентрации высокопрочного коллагена 1-го типа ($p<0,001$) и снижении уровня эластичного коллагена 3-го типа. Данные изменения объясняют усиление жесткости соединительнотканного матрикса миокарда и выраженности интерстициального фиброза сердца, способствующего прогрессированию диастолической дисфункции.

В регуляции метаболизма коллагена так же принимает участие представитель семейства пептидов, обладающий коллагенолитической активностью – ММП-1. Ее концентрация в группе больных АГ более чем в 3,5 раза превышала активность указанного энзима у нормотензивных лиц, что, казалось бы, должно способствовать интенсивному коллагенолизису, но его прогрессирование сдерживалось эффектами ТИМП-1, повышение содержания которого слегка подавляло коллагенодеградацию и увеличение его концентрации достоверно превосходило аналогичный показатель в группе сравнения. Более точно о дисбалансе метаболизма коллагена позволяет судить индекс коллагенодеградации (ИК), рассчитываемый как соотношение концентраций ММП-1/ТИМП-1 [5]. Снижение данного показателя свидетельствует в пользу интенсивности коллагеногенеза. В группе больных АГ ИК составил $0,003\pm 0,0001$ у.е., что оказалось значительно ниже одноименного индекса нормотензивных лиц – $0,009\pm 0,0003$ у.е. ($p<0,001$).

Установлено достоверное повышение пульсового АД у больных АГ среднего - и в большей степени – пожилого возраста без значимого увеличения ЧСС, что послужило косвенным свидетельством длительной сохранности регуляции сердечной деятельности с

возрастом. Однако для определения ранних нарушений способности функционирования сердечно-сосудистой системы необходимо проведение динамических исследований данного показателя, что позволит оценить его вариабельность – величину компенсаторно-приспособительного реагирования в различных временных промежутках и ситуациях. Следует отметить, что с внедрением в амбулаторную практику ангиосканирования появилась простая и доступная методика, предоставляющая возможность регистрации вариабельности сердечного ритма и расчета на его основе нового показателя – индекса сосудистого стресса. Его величина резко увеличивалась у больных АГ пожилого возраста - $462,0 \pm 53,6$ ед. ($p < 0,01$), что в 1,7 раза превышало соответствующий показатель пациентов среднего возраста, который в свою очередь превышал уровень аналогичного параметра лиц группы сравнения.

Увеличение календарного возраста у больных сопровождалось снижением упруго-эластических свойств стенок мелких артерий и артериол из-за изменения диаметра их просвета и скорости прохождения пульсовой волны. Данные нарушения микроциркуляции индуцировали развитие гипоксических изменений в тканях организма, о чём свидетельствовало начинающееся снижение уровня сатурации до $94,7 \pm 0,5$ ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичными показателями практически здоровых людей и больных артериальной гипертонией среднего возраста.

Для полуколичественной характеристики жесткости артерий эластического типа проанализированы также типы пульсовой кривой, имеющей возрастзависимый характер. Тип кривой С указывал на сохранение эластичности сосудов, тип А – на высокую жесткость аорты, тип В – отражал начальные изменения сосудистой стенки. У больных АГ пожилого возраста преобладал тип А (80%), тип В - у 13% больных, в старческом возрасте - тип А выявлен уже у 95%, тип В зарегистрирован лишь у 5% больных. Аналогичное соотношение найдено у больных среднего возраста, лишь у 2-х обследованных (6,5%) выявлен тип С, тип В у 7 (22,5%) тип А – у 22 (71%), что, несмотря на более низкую ЖСС, свидетельствует о начинающемся постепенном снижении эластичности артерий. У практически здоровых людей среднего возраста превалировал тип В.

Установлено повышение величины сердечно – сосудистого сопряжения у лиц с АГ в сравнении с аналогичным показателем нормотензивных пациентов, что подтверждает его высокую значимость в оценке выраженности интерстициального фиброза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Корреляционным анализом в группе больных АГ установлена прямая связь между концентрацией коллагена 1 типа в сыворотке и показателем ОФИК ($r = 0,36$, $p < 0,05$), что указывает на его значимую роль в формировании миокардиальной жесткости. Определена

слабая обратная корреляционная связь между показателями ДИ и сердечно – сосудистого сопряжения у больных АГ пожилого возраста ($r = - 0,3, p < 0,01$).

Заключение. Универсальным патогенетическим механизмом фиброзирования сердечной мышцы и медиа сосудистой стенки на фоне АГ следует признать дисбаланс процесса коллагеногенеза, характеризующийся преобладанием синтеза коллагена над его деградацией.

Фиброзные патологические изменения в экстрацеллюлярном соединительнотканном матриксе сердца и артериальных сосудов определяют формирование их жесткости, ремоделирования, способствующих развитию миокардиальной диастолической дисфункции и гемодинамических нарушений.

Высокое сердечно-сосудистое сопряжение у больных артериальной гипертонией пожилого возраста подтверждает существенную роль процесса интерстициального фиброзирования миокарда и артериальной стенки в патогенезе их структурной перестройки и развитии сердечной дисфункции.

Литература:

1. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, – 2016. – Т. 15, N. 2 С. 4 - 19.
2. Дроботя Н.В., Гусейнова Э.Ш., Пироженко А.А. Современные подходы к оценке жесткости сосудистой стенки в практике врача-терапевта / под ред. С.В. Шлык – Ростов-на-Дону: РостГМУ, 2014. – 35 с.
3. Матросова И.Б., Елисеева И.В., Борисова Н.А. и др. Механизмы сосудистого ремоделирования при гипертонии и метаболическом синдроме // Клинич. медицина. – 2008. – №1. – с.45-54.
4. Медведев Н.В., Горшунова Н.К. Патогенетическое значение интерстициального фиброза в развитии миокардиальной дисфункции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией // Успехи геронтологии. - 2013. - Т.26, №1. — С.130-136.
5. Миклишанская С.В., Мазур Н.А., Шестакова Н.В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики // Медицинский совет. – 2017. - №12. - С.75-81.

6. Неинвазивная диагностика нарушений эластических свойств артериальных сосудов / О.А. Жирнова, Н.Ф. Берестень, О.Р. Пестовская, Е.Я. Богданова // Электронный журнал Angiologia.ru – 2011. – №1. – 42с.