

АНАЛИЗ МАРКЁРОВ ПОВЫШЕННОГО РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Суровцева М. В.¹, Козиолова Н. А.¹, Чернявина А. И.¹, Шатунова И. М.²

Цель. Провести анализ маркеров внезапной кардиальной смерти (ВКС) у больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от степени выраженности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

Материал и методы. Обследовано 90 больных стабильной стенокардией II–III функционального класса в сочетании с АГ и ГЛЖ. Оценивали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), показатели variability ритма сердца (SDNN, HRVti, CVBP); среднесуточные показатели ЧСС, интервалов QT, QTc и его дисперсию (QTds), наличие желудочковой эктопической активности, среднесуточные показатели АД, уровень сывороточных маркеров коллагена миокарда и N-терминального фрагмента предсердного натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Результаты. У всех больных зарегистрирована сохраненная ФВ ЛЖ без достоверных различий между терцилиями. По мере нарастания ИММЛЖ было отмечено достоверное увеличение общего количества желудочковых экстрасистол (ЖЭ) за сутки ($p_{mg} < 0,001$) и среднего количества парных ($p_{mg} = 0,008$) и политопных ЖЭ на одного больного ($p_{mg} = 0,011$), уменьшение variability ритма сердца по динамике показателя SDNN ($p_{mg} = 0,004$), увеличение среднесуточного пульсового АД ($p_{mg} = 0,003$), увеличение уровня тканевого ингибитора матриксных ме1 аллопротеиназ I типа ($p_{mg} = 0,017$) и NT-proBNP ($p_{mg} = 0,010$), снижение C-концевого телопептида проколлагена I типа ($p_{mg} = 0,011$).

Заключение. Степень тяжести ГЛЖ у больных стабильной стенокардией в сочетании с АГ и сохраненной ФВ ЛЖ ассоциируется с большими представителем и выраженностью маркеров ВКС: возрастом желудочковой эктопической активности, более низкой variability ритма сердца, увеличением среднесуточного пульсового АД, повышением уровня NT-proBNP и сывороточных маркеров фиброза миокарда, что предполагает развитие высокого риска ВКС по мере прироста ИММЛЖ.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, маркеры внезапной смерти.

¹ ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера» Минздравсоцразвития России, Пермь; ² Поликлиника ОАО «ГАЗПРОМ», Москва, Россия.

Суровцева М. В. – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Козиолова Н. А. – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Чернявина А. И. – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Шатунова И. М. – к. м. н., врач высшей категории, заведующая кардиологическим кабинетом поликлиники.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nakoziolova@mail.ru

АГ – артериальная гипертензия, ВКС – внезапная кардиальная смерть, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЖЭ – желудочковая экстрасистола, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ППТ – площадь поверхности тела, САД – систолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭКГ – электрокардиограмма, NT-proBNP – N – терминальный фрагмент предсердного натрийуретического пептида, СТР-I – C-концевой телопептид проколлагена I типа, ТИМР-I – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ I типа.

Рукопись получена 01.08.2012
Принята к публикации 10.09.2012

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 52–57

Несмотря на успехи в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, частота внезапной кардиальной смерти (ВКС), по данным эпидемиологических исследований, остается высокой и составляет 1 на 1000 среди взрослого населения старше 35 лет и 1 на 100000 среди детей и подростков [1]. Причинами такой неблагоприятной статистики является не только недостаточная эффективность немедикаментозных и лекарственных мер в ее профилактике, но и трудности в стратификации риска развития ВКС среди больных, имеющих множественные факторы риска и коморбидную патологию [2]. АГ с формированием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), особенно в сочетании с ишемией миокарда, является независимым предиктором развития ВКС [3]. По мере увеличения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) риск ВКС может возрастать [4]. Высокая желудочковая эктопическая активность, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) как в покое, так и при нагрузке, показатели среднесуточной вари-

бельности ритма сердца и дисперсии интервала QT, систолическая дисфункция миокарда левого желудочка, по данным ряда исследований и рекомендаций, представлены как возможные предикторы ВКС у больных АГ и ИБС. Взаимосвязь представленных маркеров ВКС с ГЛЖ известна, но их значимость по мере увеличения ИММЛЖ изучена недостаточно.

С целью оптимизации снижения ВКС с учетом этиологии и других факторов влияния на риск ее развития продолжается изучение дополнительных механизмов, которые при подтверждении их значимости могут внести определенный вклад в решение проблемы ВКС.

Так, в ряде последних исследований большое внимание уделяется генетическим детерминантам развития ВКС [5]. У больных ИБС в качестве потенциальных маркеров ВКС оцениваются иммуногистохимические маркеры – такие, как С5b-9, фибронектин, миоглобин, тропонины, а также омега-3-индекс в эритроцитах, натрий-уретический пептид и другие.

Таблица 1

Виды желудочковых нарушений ритма сердца у обследованных по терцилям (n=90)

Показатель	1 терциль (n=44)	2 терциль (n=27)	3 терциль (n=19)	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg} [*]
Общее количество ЖЭ за сутки, Me [LQ; UQ]	309,1 [205,8;397,6]	392,2 [294,4;497,0]	401,6 [278,3;518,5]	0,022	0,082	<0,001	<0,001
Среднее количество единичных ЖЭ на одного больного, Me [LQ; UQ]	54,0 [35,7;72,6]	50,1 [30,3;70,4]	58,0 [39,1;78,8]	0,950	0,765	0,940	0,934
Среднее количество парных ЖЭ на одного больного, M±sdd	9,3±2,0	12,0±2,2	17,0±3,5	0,101	0,099	<0,001	0,008
Среднее количество политопных ЖЭ на одного больного, Me [LQ; UQ]	8,1 [1,3;16,4]	15,2 [6,4;23,2]	20,3 [9,6;32,0]	0,055	0,146	<0,001	0,011

Примечание: p_{mg}^{*} – p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Сокращение: ЖЭ – желудочковые экстрасистолы.

Кроме того, обнаружено, что в развитии ВКС может играть важную роль деформация экстрацеллюлярного матрикса миокарда за счет избыточного отложения патологического коллагена, что реализует формирование очагов высокой аритмогенной готовности. Имеются работы, в которых продемонстрирована взаимосвязь тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1) и ГЛЖ [6]. Наличие линейной зависимости между прогрессированием патологического ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса миокарда и степенью выраженности ГЛЖ является спорным и зависит от систолической функции миокарда и архитектоники кардиомиоцитов.

Поэтому анализ маркеров ВКС у больных ИБС и АГ в зависимости от степени ГЛЖ представляется актуальной и перспективной задачей, решение которой позволит внести определенный вклад в стратификацию риска ВКС и профилактику ее возникновения.

Цель исследования – провести анализ маркеров ВКС у больных стабильной стенокардией и АГ в зависимости от степени выраженности ГЛЖ.

Материал и методы

Обследовано 90 больных 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 АД, наличие стабильной стенокардии II–III функционального класса (ФК), подтвержденной клинически и с помощью диагностических тестов; наличие ГЛЖ, по данным эхокардиоскопии, при использовании прибора «Aloka CV 70» (Siemens, Германия) и ИММЛЖ > 125 г/м² для мужчин и > 110 г/м² для

женщин согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (2003), получение информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования явились: острый коронарный синдром, вторичная стенокардия, мерцательная аритмия, митральный стеноз, онкологические заболевания, острые воспалительные и инфекционные заболевания, деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия. Средний возраст больных составил 56,8±5,2 лет, среди них 58,8% (53) мужчин, 41,1% (37) женщин. Продолжительность стенокардии среди обследованных составила 7,4±2,3 года, средний ФК – 2,27±0,33. Инфаркт миокарда в анамнезе выявлен у 37,7% (34) больных. «Стаж» АГ составил 7,6±1,8 лет. Средняя степень АГ – 2,5±0,04. Для определения ИММЛЖ рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R. V. Devereux, N. Reichek (1977, 1985). ИММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ). ППТ определяли по формуле D. Dubois (1975). Также определяли систолическую функцию левого желудочка по стандартной методике с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Teicsholz. Сохраненной систолическую функцию ЛЖ считали при ФВ ЛЖ более 60%. Всем больным проводилось суточное мониторирование ЭКГ и АД с помощью аппарата «Card (X)plora» («Meditech», Венгрия) и оценивались следующие параметры: среднесуточная ЧСС; среднесуточный интервал QT (мс), скорректированный интервал QTc (мс) и среднесуточная его дисперсия QTcd, желудочковая эктопическая активность в соответствии с классификацией B. Lown и M. Wolf (1971), в модификации M. Ryan et al. (1975), параметры вариабельности ритма сердца (SDNN – стандартное отклоне-

Таблица 2

Показатели variability ритма сердца и ЧСС у обследованных по терцилям (n=90)

Показатель	1 терциль (n=44)	2 терциль (n=27)	3 терциль (n=19)	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg} [*]
SDNN, мс, M±sdd	129,8±23,4	114,3±20,7	107,0±17,6	0,166	0,589	<0,001	0,004
Me [LQ; UQ]	32,4 [21,5;40,7]	29,0 [20,8;37,6]	26,6 [19,4;38,2]	0,324	0,669	0,012	0,031
CVBP, мс, Me [LQ; UQ]	802,3 [724,5;883,0]	772,4 [674,8;887,4]	727,3 [656,4;813,2]	0,665	0,788	0,345	0,864
Среднесуточная ЧСС, ударов в минуту, M±sdd	82,1±6,0	82,6±5,4	80,8±6,9	0,489	0,356	0,711	0,817

Примечание: p_{mg}^{*} – p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Сокращения: CVBP – средневзвешенная вариация ритмограммы; ЧСС – частота сердечных сокращений; HRVti – триангулярный индекс.

ние величин всех анализируемых интервалов NN за рассматриваемый период наблюдения; HRVti – триангулярный индекс интервальной гистограммы; CVBP – средневзвешенная вариация ритмограммы), среднесуточные показатели систолического (САД), диастолического АД (ДАД), среднесуточное пульсовое АД; средние САД и ДАД за день; средние САД и ДАД за ночь. В качестве потенциальных маркеров ВКС в крови определялись маркеры коллагенолиза в миокарде. Методом иммуноферментного анализа оценивался уровень С-концевого телопептида проколлагена 1 типа (СТР-1) с помощью наборов «Nordic Bioscience Diagnostics» (Дания) и TIMP-1 с помощью наборов «Bio Source EUROPE S. A.» (Бельгия) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США). Также проводилось определение маркера миокардиального стресса – N-терминального фрагмента мозгового натрий – уретического пептида (NT – proBNP) в сыворотке крови методом хемилюоресцентного анализа с применением реактива «Hoffman la Roche» (Швейцария) на хемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000 (DPC, США).

В зависимости от степени выраженности ГЛЖ, определенной по ИММЛЖ, обследуемые были разделены на 3 терцили: в первую терциль вошли пациенты с нормальным значением ИММЛЖ – 44 человека (48,8%) при наличии концентрического ремоделирования левого желудочка по данным эхокардиоскопии; во вторую терциль – пациенты с ИММЛЖ >125<150 г/м² у мужчин и >110<140 г/м² у женщин – 27 больных (30,0%); в третью терциль – пациенты с ИММЛЖ >150 г/м² у мужчин и >140 г/м² у женщин – 19 пациентов (21,2%).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 6.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) ± и среднеквадратичное отклонение среднего (M±sdd); медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me (LQ; UQ)). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления при-

знака (количество обследованных), 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 трех групп при нормальном распределении использовали параметрические методы: для количественных показателей – однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для качественных показателей – критерий χ². Сравнение трех 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 χ² или точного критерия Фишера. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующий об отсутствии значимых различий или факторных влияний, принимали равным p≤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

Среднее значение ИММЛЖ у всех обследованных составило 124,5±14,2 г, ИММЛЖ – 122,4±25,1 г/м². При этом в первой терцили ИММЛЖ составил 118,6±18,8, во второй – 131,7±24,0, в третьей – 156,9±28,2 г/м² (p_{mg} <0,001).

При анализе клинико-anamnestических данных пациентов выявлено, что больные между терцилями достоверно отличались по возрасту (p_{mg} =0,001) и продолжительности АГ (p_{mg} =0,012). Выявлены значительные отличия между терцилями по среднему ФК стабильной стенокардии (p_{mg} =0,016). Пациенты между терцилями достоверно не отличались по полу, индексу массы тела, частоте курения, общему холестерину, продолжительности стенокардии, частоте инфаркта миокарда в анамнезе, сопутствующим

Таблица 3

Средние показатели АД в течение суток у обследованных больных по терциям (n=90)

Показатель	1 терция (n=44)	2 терция (n=27)	3 терция (n=19)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
Среднее суточное САД, мм рт.ст., $M \pm sdd$	149,6 \pm 11,6	148,0 \pm 13,0	151,2 \pm 10,1	0,718	0,475	0,570	0,743
Среднее суточное ДАД, мм рт.ст., $M \pm sdd$	81,4 \pm 7,6	81,3 \pm 6,1	81,8 \pm 5,4	0,591	0,603	0,451	0,870
Среднее суточное пульсовое АД, мм рт.ст., $M \pm sdd$	42,2 \pm 3,9	47,4 \pm 3,0	51,4 \pm 4,1	0,144	0,008	0,003	0,003
Среднее дневное САД, мм рт.ст., $M \pm sdd$	149,1 \pm 13,0	152,7 \pm 13,4	152,9 \pm 9,5	0,352	0,929	0,282	0,471
Среднее ночное САД, мм рт.ст., $M \pm sdd$	126,2 \pm 12,7	128,6 \pm 10,5	140,2 \pm 14,0	0,345	0,011	0,009	0,014
Среднее дневное ДАД, мм рт.ст., $M \pm sdd$	83,5 \pm 7,6	84,5 \pm 6,7	84,1 \pm 7,1	0,785	0,899	0,499	0,701
Среднее ночное ДАД, мм рт.ст., $M \pm sdd$	73,0 \pm 6,2	71,3 \pm 5,0	77,0 \pm 7,6	0,528	0,148	0,312	0,313

Примечание: p_{mg}^* – p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Сокращения: ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление.

заболеваниям, среднему офисному систолическому АД и диастолическому АД, структуре и дозированию препаратов для лечения АГ и ИБС. При проведении корреляционного анализа были выявлены прямая, средней степени зависимости между ИММЛЖ и возрастом пациентов ($r=0,422$; $p<0,001$) и продолжительностью ГБ ($r=0,388$; $p=0,033$). Также значение ИММЛЖ достоверно коррелировало с ФК стабильной стенокардии ($r=0,497$; $p=0,03$).

Среди всех обследованных отмечена сохраненная ФВ ЛЖ – $60,7 \pm 6,9\%$. Эта же тенденция сохранялась и по терциям без достоверных различий между ними: в первой терции ФВ ЛЖ составила $60,2 \pm 6,1\%$, во второй – $59,3 \pm 7,4\%$, в третьей – $57,8 \pm 8,4\%$ ($p_{1-2}=0,780$, $p_{2-3}=0,852$, $p_{1-3}=0,877$, $p_{mg}=0,905$).

У обследованных пациентов обнаружены достоверные различия между терциями по общему количеству желудочковых экстрасистол (ЖЭ) за сутки ($p_{mg}<0,001$), по среднему количеству парных ЖЭ на одного больного ($p_{mg}=0,008$), по среднему количеству политопных ЖЭ на одного больного ($p_{mg}=0,011$) (табл. 1).

При проведении корреляционного анализа были выявлены прямая, средней степени зависимости достоверная связь между ИММЛЖ и общим количеством ЖЭ за сутки ($r=0,407$; $p=0,033$), а также средним количеством парных ЖЭ на одного больного ($r=0,588$; $p=0,021$) и средним количеством политопных ЖЭ на одного больного ($r=0,503$; $p=0,045$).

При оценке показателей variability ритма сердца у всех больных была отмечена низкая variability ритма сердца, дальнейшее снижение которой было более выражено по мере увеличения ИММЛЖ (табл. 2).

Достоверных различий среднесуточной ЧСС между терциями не было отмечено. При проведении

корреляционного анализа выявлена прямая, средней степени зависимости достоверная связь между ИММЛЖ и SDNN ($r=0,547$; $p=0,045$). Среднесуточная ЧСС у всех обследованных составляла $81,7 \pm 5,8$ ударов в минуту.

Пациенты достоверно не различались между терциями по среднесуточным интервалам QT, QTc, QTcd ($p_{mg}=0,808$, $p_{mg}=0,934$, $p_{mg}=0,734$, соответственно) (рис.).

При оценке показателей суточного мониторинга АД обнаружены достоверные различия между терциями по средненочному САД и среднесуточному пульсовому АД (табл. 3).

Корреляционный анализ выявил прямые, средней степени зависимости, достоверные связи между ИММЛЖ и средним суточным пульсовым АД ($r=0,516$; $p=0,02$).

Анализ уровня сывороточных маркеров фиброза миокарда показал достоверные различия между терциями: уровень TIMP-1 в первой терции составил $159,6 \pm 29,7$ нг/мл и был достоверно ниже, чем у пациентов второй – $196,8 \pm 82,8$ нг/мл и третьей терции – $228,8 \pm 77,4$ нг/мл ($p_{1-2}=0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{mg}=0,017$). Показатель TIMP-1 во второй и третьей терциях достоверно не различался ($p_{2-3}=0,317$).

СТР – I в третьей терции составил $0,32$ ($0,21; 0,43$) нг/мл, что достоверно меньше, чем в первой – $0,59$ ($0,26; 0,81$) нг/мл и во второй терции – $0,55$ ($0,39; 0,71$) нг/мл ($p_{1-3}<0,001$, $p_{2-3}=0,004$, $p_{mg}=0,011$). Показатель СТР-I в первой и второй терциях достоверно не различался ($p_{1-2}=0,025$).

При проведении корреляционного анализа были выявлены прямая, средней степени зависимости, достоверная связь между ИММЛЖ и уровнем TIMP-1 ($r=0,551$; $p=0,02$). Также обнаружена обратная, сред-

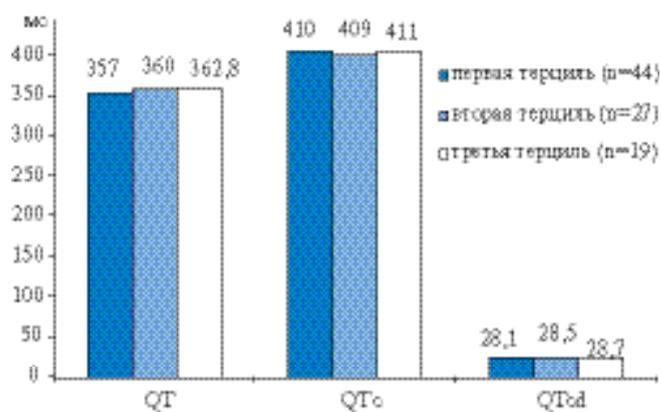


Рис. Продолжительность среднесуточных интервалов QT, QTc, QTcd у обследованных больных по терцилям (n=90).

ней степени зависимости, достоверная связь между ИММЛЖ и уровнем СТР-I ($r=-0,631$; $p<0,001$).

По уровню NT-proBNP в сыворотке крови больных также достоверно различались между терцилями ($p_{\text{mg}}=0,010$). В третьей терцили NT-proBNP составил $1671,5$ ($222,5; 2891,6$) пг/мл, что достоверно больше, чем в первой – $186,7$ ($67,1; 312,6$) пг/мл ($p_{1-3}=0,008$) и во второй терцили – $251,8$ ($124,6; 424,0$) пг/мл ($p_{2-3}=0,010$). Показатель NT-proBNP в первой и второй терцилях достоверно не различался ($p_{1-2}=0,396$). При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая, средней степени, достоверная зависимость между ИММЛЖ и уровнем NT-proBNP ($r=0,405$; $p=0,041$).

Обсуждение

В нашей работе было определено, что у всех больных, включенных в исследование, ФВ ЛЖ была нормальной и достоверно не изменялась по мере увеличения ИММЛЖ. Соответственно, представительство маркеров ВКС у больных стабильной стенокардией в сочетании с АГ мы оценивали у больных с сохраненной ФВ ЛЖ в зависимости от выраженности ГЛЖ, что является важной характеристикой представленной когорты больных. Известно, что риск ВКС зависит не только от выраженности ГЛЖ, но и связан с систолической дисфункцией левого желудочка [7]. Так, по данным E. C. Stecker et al., риск ВСК увеличивался по мере снижения ФВ ЛЖ в диапазоне низких значений, а при сохраненной ФВ зависел от наличия других факторов риска ВКС [8].

В работе получена закономерность увеличения желудочковой эктопической активности по мере возрастания ИММЛЖ. Наши данные согласуются с исследованием J. Kunisek et al., которые показали, что частота желудочковых аритмий не зависит от типа ремоделирования левого желудочка, а связана со степенью выраженности ГЛЖ у больных АГ [9]. Более

того, есть данные о том, что антагонисты альдостерона могут подавлять желудочковую эктопическую активность и одним из механизмов такого действия предполагается регресс ГЛЖ при их приеме. Возможно, такими же эффектами обладают ингибиторы ангиотензинпревращающего эффекта и антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Известно, что риск ВКС увеличивается в большей степени при комбинации ЖЭ и высокой ЧСС. В нашем исследовании не было получено зависимости ЧСС от ИММЛЖ, но у 86,7% больных зарегистрировано ЧСС в покое 80 и более ударов в минуту, что также является негативным фактором риска ВКС. Нами также установлено, что по мере увеличения ИММЛЖ достоверно снижается вариабельность ритма сердца по динамике показателя SDNN. Взаимосвязь ГЛЖ с изменением вариабельности ритма сердца установлена и не вызывает сомнений. В литературе нами не было найдено зависимости показателей вариабельности ритма сердца от роста ИММЛЖ. Тем не менее, есть сведения о том, что регресс ГЛЖ на фоне антигипертензивной терапии у больных АГ приводит к увеличению вариабельности ритма сердца и, в том числе, показателя SDNN [10]. Наличие эктопической желудочковой активности и снижение вариабельности ритма при ГЛЖ связывается с непосредственным изменением электрофизиологических свойств миокарда вследствие его гипертрофии и фиброза, а также опосредованно – за счет снижения коронарного резерва, систолической и диастолической дисфункции, активации симпатической нервной системы. Среди электрофизиологических параметров значительную роль в развитии ВКС играет удлинение интервала QTc (более 440 мс), увеличение его дисперсии QTcd (более 50 мс), а также продолжительности комплекса QRS [11]. В нашей работе не было выявлено достоверных различий по этим показателям между терцилями. Вероятно, отсутствие взаимосвязи между представленными электрофизиологическими параметрами и ИММЛЖ связано с тем, как предполагают J. Klimas et al. на примере экспериментальных животных, что пролонгация интервала QTc и его дисперсии зависит не столько от ММЛЖ, сколько от уровня АД [12]. В нашем исследовании больные по терцилям не отличались по среднесуточным показателям АД, за исключением пульсового АД.

Действительно, в ряде исследований отмечена связь ВКС с уровнем САД и пульсового АД у гипертензивных больных. Так, при увеличении САД более 145 мм рт.ст. риск ВКС увеличивается в 2,04 раза, а при увеличении пульсового АД на 10 мм рт.ст. риск сердечно – сосудистой смерти увеличивается на 19% среди жителей США и на 29% – среди жителей европейских стран [13].

В нашей работе установлено, что, по мере нарастания ИММЛЖ, достоверно увеличивается уровень

ТМР-1 и снижается уровень СТР-I. Наши данные согласуются с результатами исследования М. Franz et al., которые показали обратную взаимосвязь: по мере увеличения ТМР-1 и снижения матриксных металлопротеиназ нарастает степень ГЛЖ [14]. Увеличение уровня NT-проBNP представлено в ряде работ не только как критерий сердечной недостаточности, но и как стабильный показатель тяжести поражения миокарда у больных АГ, который прямо коррелирует с маркерами воспаления и оксидативного стресса и может использоваться в качестве мониторингового показателя на фоне антигипертензивного лечения [15].

Литература

1. Myerburg R.J., Junttila M.J. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation* 2012; 125 (8):1043–52.
2. Erbel R., Budoff M. Improvement of cardiovascular risk prediction using coronary imaging: subclinical atherosclerosis: the memory of lifetime risk factor exposure. *Eur Heart J* 2012; 33 (10):1201–13.
3. Barison A., Vergaro G., Pastormerlo L.E. et al. Markers of arrhythmogenic risk in hypertensive subjects. *Curr Pharm Des* 2011; 17 (28):3062–73.
4. Paoletti E., Specchia C., Di Maio G. et al. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (7):1829–34.
5. Lahtinen A.M., Noseworthy P.A., Havulinna A.S. et al. Common Genetic Variants Associated with Sudden Cardiac Death: The FinSCDgen Study. *PLoS One* 2012; 7 (7): e41675.
6. 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.
7. Reinier K., Dervan C., Singh T. et al. Increased left ventricular mass and decreased left ventricular systolic function have independent pathways to ventricular arrhythmogenesis in coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2011; 8 (8):1177–82.
8. Stecker E.C., Vickers C., Waltz J. et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (6):1161–6.
9. Kunisek J., Zaputović L., Mavrić Z. et al. Influence of the type and degree of left ventricular hypertrophy on the prevalence of ventricular arrhythmias in patients with hypertensive heart disease. *Med Klin (Munich)* 2008; 103 (10):705–11.
10. Wang H.B., Shi Q., Zhang C. Effects of heart rate variability and smoothness index on the reversal of hypertensive left ventricular hypertrophy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2011; 91 (12):832–5.
11. Kurl S., Mäkilä T.H., Rautaharju P. et al. Duration of QRS complex in resting electrocardiogram is a predictor of sudden cardiac death in men. *Circulation* 2012; 125 (21):2588–94.
12. Klimas J., Stankovicova T., Kyselovic J., Bacharova L. Prolonged QT interval is associated with blood pressure rather than left ventricular mass in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 2008; 30 (7):475–85.
13. Laukkanen J.A., Jennings J.R., Kauhanen J. et al. Relation of systemic blood pressure to sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 2012; 110 (3):378–82.
14. Franz M., Berndt A., Altendorf-Hofmann A. et al. Serum levels of large tenascin-C variants, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in concentric versus eccentric left ventricular hypertrophy. *Eur J Heart Fail* 2009 Nov; 11 (11):1057–62.
15. Roselló-Lleti E., Calabuig J. R., Morillas P. et al. Variability of NT-proBNP and its relationship with inflammatory status in patients with stable essential hypertension: a 2-year follow-up study. *PLoS One* 2012; 7 (2): e31189.

Markers of increased risk of sudden cardiac death in patients with stable angina and arterial hypertension: association with the progression of left ventricular hypertrophy

Surovtseva M. V.¹, Koziolova N. A.¹, Chernyavina A. I.¹, Shatunova I. M.²

Aim. To analyse the markers of sudden cardiac death (SCD) in patients with stable angina and arterial hypertension (AH), in regard to the progression of left ventricular hypertrophy (LVH).

Material and methods. In total, 90 patients with Functional Class II–III stable angina, AH, and LVH were examined. The following parameters were assessed: left ventricular myocardial mass index (LVMMI), left ventricular ejection fraction (LVEF), heart rate variability (HRV) parameters (SDNN, HRV, CBBP); mean 24-hour HR levels, QT and QTc intervals, QT dispersion (QTds), ectopic ventricular activity; mean 24-hour blood pressure (BP) levels; levels of serum markers of myocardial collagenolysis and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP).

Results. In all participants, LVEF was preserved, without significant difference between the tertiles. The increase in LVMMI was linked to a significant increase in the total number of ventricular extrasystoles (VE) over 24 hours ($p < 0,001$) and the mean number of paired ($p < 0,008$) and polytopic ($p < 0,011$) VE per patient; reduced HRV, based on the SDNN dynamics ($p = 0,004$); increased mean 24-hour pulse BP ($p = 0,003$); elevated

levels of tissue inhibitors of matrix metalloproteinase-1 ($p = 0,017$) and NT-proBNP; and decreased levels of procollagen type I C-terminal telopeptide ($p = 0,011$).

Conclusion. In patients with stable angina, AH, and preserved LVEF, the LVH progression is associated with an increased number of SCD markers: increased ventricular ectopic activity, reduced HRV, increased mean 24-hour BP, and elevated levels of NT-proBNP and serum markers of myocardial fibrosis, which confirms the increase in the risk of SCD in parallel to the increase in the LVMMI.

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 52-57

Key words: stable angina, arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, sudden death markers.

¹Academician E. A. Vagner Perm State Medical Academy, Perm; ²Gazprom Polyclinic, Moscow, Russia.