

На правах рукописи

ПЛОХОВА ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА

**ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЛИЦ РАЗНОГО ВОЗРАСТА В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР ЛЕЙКОЦИТОВ**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2015

Работа выполнена в отделе изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России

Научный руководитель:

д.м.н., профессор

Ольга Николаевна Ткачева

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель научно-диспансерного отдела
НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
г. Москва

Фаиль Таипович Агеев

доктор медицинских наук,
заведующий отделением функциональной
диагностики ФГБУ «Центральная клиническая
больница с поликлиникой» Управления делами
Президента Российской Федерации,
г. Москва

Михаил Николаевич Алехин

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2015г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.016.01 при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3) и на сайте www.gnicpm.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2015г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Киселева Наталия Васильевна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|-----------|--|
| АГ | – артериальная гипертония |
| АД | – артериальное давление |
| АО | – абдоминальное ожирение |
| ДАД | – диастолическое артериальное давление |
| ДНК | – дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ЗСЛЖ | – задняя стенка левого желудочка |
| ИММ | – индекс массы миокарда |
| ИМТ | – индекс массы тела |
| КДО | – конечно-диастолический объем |
| КДР | – конечно-диастолический размер |
| КСО | – конечно-систолический объем |
| КСР | – конечно-систолический размер |
| ЛЖ | – левый желудочек |
| МЖП | – межжелудочковая перегородка |
| НТГ | – нарушение толерантности к глюкозе |
| ОТС | – относительная толщина стенки |
| ОХС | – общий холестерин |
| ПЦР | – полимеразная цепная реакция |
| ССЗ | – сердечно-сосудистые заболевания |
| САД | – систолическое артериальное давление |
| СД | – сахарный диабет |
| СИ | – сердечный индекс |
| ТГ | – триглицериды |
| ФВ | – фракция выброса |
| ФУ | – фракция укорочения |
| ХСЛВП | – холестерин липопротеинов высокой плотности |
| ХСЛНП | – холестерин липопротеинов низкой плотности |
| ЧСС | – частота сердечных сокращений |
| ЭКГ | – электрокардиограмма |
| ЭхоКГ | – эхокардиография |
| A' | – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в позднюю диастолу |
| DT | – время замедления раннего диастолического наполнения |
| IVRT | – время изоволюмического расслабления |
| E' | – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу |
| E/A | – отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнений |
| E'/A' | – отношение скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю и позднюю диастолу |
| NCEP ATP | – National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel |
| NT-proBNP | – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида |
| PV S/D | – отношение скоростей систолического и диастолического антеградных потоков в легочных венах |
| PV Ar | – скорость ретроградного потока в легочных венах |
| PV t Ar | – продолжительность ретроградного потока в легочных венах |

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Возраст является значимым фактором риска ССЗ. Распространенность ССЗ с возрастом увеличивается, и они остаются основной причиной смерти у пожилых людей (Воробьева О.Д., 2012). Согласно III-ей Национальной образовательной программе по холестерину (NCEP ATR III, 2002) фактором риска ССЗ считается возраст >45 лет у мужчин и >55 лет у женщин. Однако механизм влияния возраста на возникновение ССЗ не ясен. Не у всех лиц старше этого возраста развиваются ССЗ, а тяжесть и клинические проявления различны. Причиной могут быть субклинические изменения структуры и функции сердечно-сосудистой системы с возрастом, снижающие ее адаптивные возможности и предрасполагающие к развитию ССЗ (Lakatta EG, 2003). В связи с чем, является важным определение признаков, позволяющих оценивать биологический возраст и проводить стратификацию риска ССЗ.

К настоящему времени накоплены данные о возрастных изменениях структуры и функции ЛЖ, нередко противоречивые (Kaku K, 2011; Leibowitz D, 2012). Основным методом исследования является ЭхоКГ. Одной из современных ультразвуковых технологий, позволяющих оценивать деформацию миокарда, является методика двухмерного отслеживания пятнистых структур (Алехин М.Н., 2011). Высказана гипотеза, что данная методика может стать более чувствительной к оценке связанных с возрастом изменений сократительной функции миокарда ЛЖ.

В поиске маркеров возрастных изменений ЛЖ было отмечено, что с возрастом у людей без ССЗ наблюдается повышение уровня NT-proBNP в пределах референсных значений (Fradley MG, 2011). Это стало предпосылкой изучения NT-proBNP в качестве маркера возраст-ассоциированной дисфункции ЛЖ.

Предметом современных исследований является изучение возрастных изменений на клеточном и молекулярно-генетическом уровне (Анисимов В.Н., 2008). Одна из признанных теорий клеточного старения связана с укорочением длины теломер – повторяющихся последовательностей нуклеотидов на концах хромосом. Известно, что длина теломер лейкоцитов уменьшается с увеличением возраста человека и может претендовать на роль маркера биологического возраста (Aviv A, 2009; Steenstrup T, 2013). Более короткие теломеры обнаружены у лиц с ССЗ (Fitzpatrick AL, 2007), факторами сердечно-сосудистого риска (Fuhrquist F, 2012), а также связаны с увеличением смертности от сердечно-сосудистых причин (Epel ES, 2008). Длина теломер в лейкоцитах отражает изменение длины теломер в других тканях (Daniali L, 2013). Хотя миокард относится к медленно пролиферирующим

тканям, получены доказательства о наличии популяции обновляющихся кардиомиоцитов, в которых с течением времени наблюдается уменьшение длины теломер и признаки клеточного старения (Kajstura J, 2012). Остается неясным, связаны ли параметры структуры и функции миокарда ЛЖ с клеточным старением посредством укорочения длины теломер, и может ли длина теломер лейкоцитов претендовать на роль маркера возрастных изменений в сердце.

Цель исследования. Изучить показатели структуры и систолической, диастолической функций миокарда ЛЖ, уровень NT-proBNP в зависимости от длины теломер лейкоцитов у лиц разного возраста без клинических проявлений ССЗ.

Задачи исследования

1. Изучить наличие и характер связи параметров структуры и систолической, диастолической функций миокарда ЛЖ с длиной теломер лейкоцитов у лиц разного возраста без клинических проявлений ССЗ.

2. Исследовать параметры деформации, ротации и скручивания ЛЖ с использованием ультразвуковой методики отслеживания пятнистых структур в зависимости от возраста и длины теломер лейкоцитов у лиц без клинических проявлений ССЗ.

3. Оценить связь уровня NT-proBNP с возрастом, показателями ЭхоКГ и длиной теломер лейкоцитов у лиц без клинических проявлений ССЗ.

4. Определить связь показателей структуры и функций миокарда ЛЖ с факторами сердечно-сосудистого риска в зависимости от длины теломер лейкоцитов у лиц без клинических проявлений ССЗ.

Научная новизна. Впервые изучена связь параметров структуры и систолической, диастолической функций миокарда ЛЖ с длиной теломер лейкоцитов у лиц разного возраста без клинических проявлений ССЗ. Впервые показано, что длина теломер вносит независимый вклад в наличие диастолической дисфункции миокарда ЛЖ. Выявлено, что лица с длинными теломерами имеют меньшее нарушение диастолической функции ЛЖ, чем лица с короткими теломерами, несмотря на наличие факторов сердечно-сосудистого риска.

Возрастные изменения миокарда ЛЖ были впервые исследованы с помощью ультразвуковой методики отслеживания пятнистых структур. Впервые изучена связь показателей деформации, ротации и скручивания ЛЖ с длиной теломер лейкоцитов. Впервые оценена связь уровня NT-proBNP с длиной теломер лейкоцитов. Результаты данной работы демонстрируют необходимость проведения проспективных

исследований для подтверждения влияния коротких теломер на функцию миокарда ЛЖ и развитие ССЗ.

Практическая значимость работы. Результаты настоящей работы позволили оценить ЭхоКГ параметры структуры и систолической, диастолической функций миокарда ЛЖ, уровень NT-proBNP и длину теломер лейкоцитов в качестве маркеров биологического возраста. Исследованы показатели ультразвуковой методики оценки деформации миокарда в диагностике возрастных изменений сократительной функции ЛЖ.

Результаты исследования позволяют рассматривать длину теломер лейкоцитов в качестве раннего маркера изменений миокарда ЛЖ, обусловленных биологическим возрастом и использовать ее в разработке персонализированного подхода к первичной профилактике ССЗ.

Внедрение. Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела изучения процессов старения и возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России.

Апробация диссертации прошла 18 декабря 2014 г. на заседании апробационной комиссии ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в т.ч. 5 статей — в журналах, включенных в перечень ВАК РФ. Основные положения диссертации доложены на I Московской научно-практической конференции по гериатрии и геронтологии (Москва, 2014).

Автор работы стал победителем конкурса молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики, в результате которого было присуждено право получения стипендии Президента Российской Федерации.

Основные положения, выносимые на защиту

– Короткие теломеры связаны с увеличением риска диастолической дисфункции ЛЖ у лиц без клинических проявлений ССЗ. Нарушение диастолической функции у лиц с факторами сердечно-сосудистого риска менее выражено при наличии длинных теломер.

– Параметры структуры и систолической функции ЛЖ, уровень NT-proBNP не связаны с длиной теломер лейкоцитов.

– Ультразвуковая методика оценки деформации миокарда позволяет определять возраст-ассоциированные изменения сократительной функции ЛЖ. Короткие теломеры связаны с увеличением риска повышения скручивания ЛЖ у лиц без клинических проявлений ССЗ.

Объем и структура диссертации. Диссертация представлена на 144 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, четырех глав, включающих: обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов; выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, состоящего из 18 отечественных и 214 зарубежных источников, а также одного приложения. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 14 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено одномоментное исследование. После скрининга были включены 303 человека обоих полов в возрасте 23-91 года без клинических проявлений ССЗ. Скрининг включал в себя два этапа. На *первом этапе* собирали анамнез, изучали медицинскую документацию, проводили объективный осмотр. Лица, имеющие симптомы или анамнез ССЗ и тяжелых соматических заболеваний, не включались в исследование. АГ диагностировали при повышении АД (САД ≥ 140 мм рт.ст., ДАД ≥ 90 мм рт.ст.) на 2-х визитах с интервалом 1 мес. (согласно рекомендациям Российского медицинского общества по АГ и ВНОК, 2010г.). Наличие 2 и 3 степени АГ, прием антигипертензивной терапии были критериями исключения. При соответствии уровня АД требованиям исследования начинали второй этап скрининга.

На *втором этапе* скрининга оценивали ЭКГ, клинический, биохимический анализы крови, результаты перорального глюкозотолерантного теста. С целью исключения ишемии миокарда выполнялась проба с физической нагрузкой – тредмил-тест по протоколу BRUCE (SCHILLER). Лица, имеющие значимые отклонения в анализах крови, нарушения ритма и проводимости по данным ЭКГ, положительную пробу с физической нагрузкой исключали из исследования. У всех участников оценивали факторы сердечно-сосудистого риска, такие как АГ, дислипидемия, ожирение, курение, гипергликемия натощак и/или НТГ, СД. Всем обследуемым, которые соответствовали критериям включения/исключения по итогам скрининга, проводились основные методы исследования.

Лабораторные исследования. *Определение длины теломер.* Длину теломер определяли в лейкоцитах на геномной ДНК. ДНК была выделена из 300 мкл периферической крови с ЭДТА стандартным методом при помощи набора реагентов

«ДНК-Экстран». В ходе анализа методом ПЦР в реальном времени оценивалось количество ДНК с теломерной последовательностью в геноме. Параллельно проводили ПЦР в реальном времени к однокопийному участку геномной ДНК. Отношение количеств теломерной и однокопийной матриц пропорционально длине теломер. Для каждого образца были выполнены три повторности теломерной реакции и три повторности контрольной реакции. Рассчитывалась разница циклов порогов амплификации теломер и однокопийного гена и из них – относительное значение длины теломер, выраженное в условных единицах (Cawthon, R.M, 2002).

Уровень NT-proBNP (пг/мл) в плазме крови с ЭДТА определяли двухступенчатым хемилюминесцентным иммуноанализом на парамагнитных микрочастицах с помощью оптической системы Architect i System (АВБОТТ i 2000).

Инструментальные исследования. *Трансторакальную ЭхоКГ* выполняли всем участникам исследования по стандартной методике на приборе Philips iE-33 (Нидерланды). Определяли параметры структуры, систолической и диастолической функций ЛЖ с помощью доплеровского исследования трансмитрального потока, легочного венозного потока, тканевой миокардиальной доплерографии. ИММ ЛЖ рассчитывался в двумерном режиме по формуле «площадь-длина». Одновременно определяли ОТС и тип ремоделирования миокарда.

Ультразвуковая методика отслеживания пятнистых структур. Количественный анализ деформаций миокарда проводили на рабочей станции QLAB (Software Release 8.1.2, Philips). Оценивались глобальная продольная (далее – продольная деформация), радиальная и циркулярная систолические деформации, параметры ротации и скручивания ЛЖ в систолу. Для анализа продольной деформации ЛЖ последовательно обрабатывали изображения в 4-х, 2-х камерных позициях и по длинной оси ЛЖ. Значение продольной деформации высчитывалось автоматически по 17 сегментам ЛЖ. Для оценки радиальной и циркулярной деформации использовали изображения по короткой оси ЛЖ на уровне базального отдела. Получали усредненное значение по 6 сегментам.

Для определения параметров ротации и скручивания ЛЖ проанализированы изображения ЛЖ по короткой оси на уровне основания и верхушки. После оценки качества отслеживания и обработки были получены параметры деформации, ротации и их кривые. Скручивание ЛЖ вычислялось как разница между апикальной и базальной ротациями ЛЖ и выражалось в градусах. Изображения, имеющие плохое качество отслеживания, были исключены из анализа. Оценивались внутри- и межисследовательская воспроизводимости у 20 случайно выбранных пациентов.

Методы статистического анализа. Данные обрабатывали и анализировали с помощью статистической системы SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Результаты представлены в % для качественных переменных и в виде $M \pm SD$ – для количественных. Для сравнения средних по независимым выборкам использовался t-критерий Стьюдента при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения. Частота распространения признаков по группам сравнивалась при помощи точного двустороннего критерия Фишера. Проводились корреляционный анализ (корреляции Пирсона, Спирмена), линейный регрессионный анализ с построением регрессионных моделей. Применяли множественный регрессионный и логистический регрессионный анализ. Различие считалось достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика участников исследования

Обследованы 303 человека. Средний возраст всех участников $51,47 \pm 0,76$ лет. Средний возраст женщин ($n=199$, 34%) составил $53,24 \pm 13,78$ лет, средний возраст мужчин ($n=104$, 66%) — $48,10 \pm 12,03$ лет (рисунок 1).

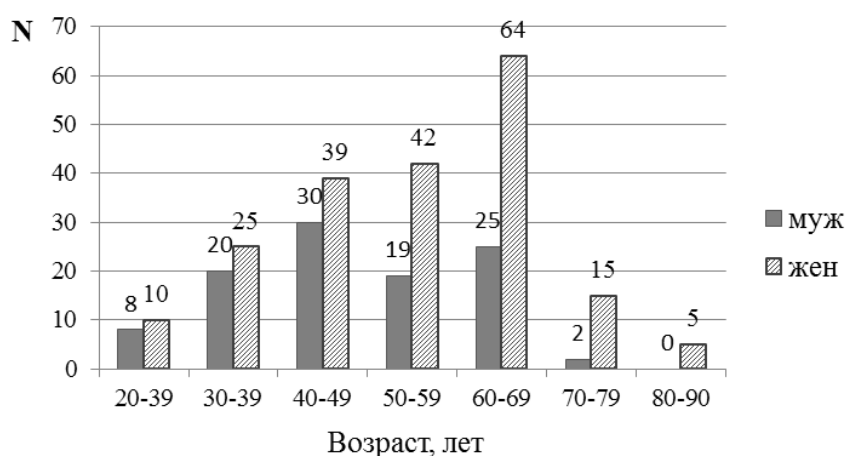


Рис. 1 Количество участников исследования в зависимости от возраста и пола

У всех участников оценивались факторы сердечно-сосудистого риска. АГ 1 степени была выявлена у 127 (42%) человек. Повышение САД и/или ДАД (140/90-159/99 мм рт.ст.) наблюдалось на 1-ом визите у 25% ($n=76$). Средний ИМТ всех участников равен $27,37 \pm 0,3$ кг, а среднее значение окружности талии составило $89,6 \pm 0,88$ см. Ожирение выявлено у 72 (24%) человек, а АО – у 166 (55%) лиц. Курили 58 (19%) участников. Были обнаружены нарушения липидного и углеводного обменов. Средний уровень ОХС составил $5,65 \pm 0,07$ ммоль/л, ХСЛНП – $3,85 \pm 0,06$ ммоль/л, ХСЛВП – $1,22 \pm 0,02$ ммоль/л, ТГ – $1,29 \pm 0,05$ ммоль/л. Повышенный уровень ОХС был зафиксирован у 200 (66%) пациентов, ХСЛНП – у 209 (69%), ТГ – у 57 (19%), а сниженный уровень ХСЛВП – у 106 (35%) пациентов. В результате 73%

(n=221) имели дислипидемию. Средний уровень глюкозы натощак в среднем был равен $5,75 \pm 0,08$ ммоль/л, уровень глюкозы через 2 ч - $5,7 \pm 0,12$ ммоль/л. Гипергликемия натощак была отмечена у 67 (22%) человек, а нарушение толерантности к глюкозе – у 24 (10%). СД диагностирован у 50 (16%) человек.

Изучение структуры и функции миокарда ЛЖ в зависимости от возраста

Возраст >45 лет у мужчин и >55 лет у женщин был взят в качестве критерия для формирования двух возрастных групп: младшего – группа 1 (n=144) и старшего возраста – группа 2 (n=159). Средний возраст в группе 1 – $40,88 \pm 8,74$ лет, а в группе 2 – $61,07 \pm 8,53$ лет. В старшей возрастной группе доля мужчин была выше – 41% (n=66) vs 26% (n=38) ($p < 0,01$), чаще наблюдались АГ – 32,1% (n=51) vs 17,4% (n=25) ($p = 0,003$), АО – 63% (n=91) vs 47% (n=67) ($p = 0,005$), нарушения липидного и углеводного обменов, в т.ч. СД – 26% (n=42) vs 5% (n=8) ($p < 0,001$).

Учитывая большее число факторов риска у лиц группы старшего возраста, которые способны влиять на параметры миокарда ЛЖ, из анализа были исключены лица с сочетанием ≥ 2 -х факторов сердечно-сосудистого риска. Допускалось наличие лишь 1 фактора риска как в группе лиц младшего, так и старшего возрастов (группа 1А и 2А соответственно). В ~ 60% случаев таким фактором риска была дислипидемия. Случаи СД среди лиц двух групп отсутствовали (таблица 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика лиц без факторов сердечно-сосудистого риска в двух возрастных группах*

| Показатель | Группа 1А n=82 | Группа 2А n=52 | p |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|---------|
| Возраст (лет) | $38,43 \pm 8,74$ | $62,70 \pm 9,41$ | < 0,001 |
| Мужской пол, % (n) | 23 (19) | 37 (19) | 0,099 |
| САД (мм рт. ст.) | $113,31 \pm 10,07$ | $119,67 \pm 12,20$ | 0,001 |
| ДАД (мм рт. ст.) | $72,84 \pm 8,41$ | $73,79 \pm 7,11$ | 0,502 |
| АГ, % (n) | 1,2 (1) | 3,9 (2) | 0,330 |
| ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) | $23,89 \pm 4,06$ | $25,30 \pm 2,99$ | 0,021 |
| Ожирение, % (n) | 3,7 (3) | 3,9 (2) | 0,955 |
| АО, % (n) | 24 (20) | 39 (20) | 0,088 |
| Дислипидемия, % (n) | 55 (45) | 60 (31) | 0,590 |
| Гипергликемия натощак, % (n) | 1,2 (1) | 1,9 (1) | 0,750 |
| НТГ, % (n) | 3,8 (3) | 6,5 (3) | 0,495 |
| Курение, % (n) | 2,4 (2) | 1,9 (1) | 0,840 |

Примечание: * допускалось наличие только 1 фактора риска

В этих группах оценивали *параметры структуры миокарда ЛЖ*. В старшей возрастной группе в сравнении с младшей наблюдается большая толщина миокарда ЛЖ при нормальных значениях ИММ, в то время как размеры и объемы ЛЖ меньше в группе 2А. Такие изменения, вероятно, обуславливают большие значения ОТС и преобладание концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ в группе лиц старшего возраста (таблица 2).

Таблица 2

Сравнение параметров структуры ЛЖ в двух возрастных группах у лиц без факторов сердечно-сосудистого риска*

| Показатель | Группа 1А n=82 | Группа 2А n=52 | p |
|---|-------------------|-------------------|--------|
| Толщина МЖП (см) | 0,97±0,08 | 1,12±0,07 | <0,001 |
| Толщина ЗСЛЖ (см) | 0,87±0,07 | 0,97±0,08 | <0,001 |
| ИММ ЛЖ (г/м ²) | 79,46±9,36 | 81,69±12,82 | 0,282 |
| КДР ЛЖ (см) | 4,81±0,29 | 4,44±0,28 | <0,001 |
| КСР ЛЖ (см) | 2,69±0,18 | 2,34±0,21 | <0,001 |
| КДО ЛЖ (мл) | 90,44±10,33 | 72,88±10,57 | <0,001 |
| КСО ЛЖ (мл) | 35,0±4,68 | 24,83±5,08 | <0,01 |
| ОТС | 0,38±0,03 | 0,47±0,04 | <0,001 |
| Концентрическое ремоделирование ЛЖ, % (n) | 4,9 (4) | 88,5 (46) | <0,001 |
| Концентрическая гипертрофия ЛЖ, % (n) | 1,2 (1) | 3,9 (2) | 0,333 |
| Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, % (n) | 1,2 (1) | 0 (0) | 0,213 |

*Примечание:** допускалось наличие только 1 фактора риска

Получены тесные корреляционные связи возраста с толщиной МЖП, ЗСЛЖ и ОТС ($r=0,53$, $r=0,52$, $r=0,73$; $p<0,001$ соответственно), с КДР и КСР ($r=-0,38$, $r=-0,45$; $p<0,001$ соответственно). ИММ ЛЖ имел слабую связь с возрастом ($r=0,18$; $p<0,01$). У лиц старшего возраста увеличение толщины миокарда наблюдалось чаще в базальном сегменте МЖП. Часто встречался S-образный изгиб МЖП. Причиной возрастного ремоделирования миокарда, по-видимому, является гибель кардиомиоцитов с последующим замещением их соединительной тканью и компенсаторной гипертрофией оставшихся клеток. Такие изменения позволяют сохранить и даже увеличивать толщину стенок ЛЖ, но не достаточны для увеличения его массы.

При оценке *систолической функции ЛЖ* было выявлено, что ФВ и ФУ выше в старшей возрастной группе, а СИ – ниже (в пределах референсных значений) (таблица 3). Получена корреляционная связь возраста с ФВ, ФУ ($r=0,33$, $r=0,21$; $p<0,001$ соответственно) и СИ ($r=-0,73$; $p<0,001$). Увеличение ФВ и ФУ, вероятно, связано с уменьшением размеров и объемов ЛЖ у лиц старшего возраста. Причиной

снижения СИ может быть снижение средней ЧСС, эффективности механизма Франка-Старлинга и увеличение продолжительности систолы у лиц старшего возраста.

Таблица 3

Сравнение параметров систолической и диастолической функций ЛЖ в двух возрастных группах у лиц без факторов сердечно-сосудистого риска*

| Показатель | Группа 1А n=82 | Группа 2А n=52 | Р |
|----------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| ФУ (%) | 44,10±2,40 | 47,37±2,59 | <0,001 |
| ФВ (%) | 61,34±2,10 | 66,14±2,99 | <0,001 |
| СИ (л/мин/м ²) | 3,99±0,82 | 2,60±0,60 | <0,01 |
| Е/А | 1,32±0,19 | 0,92±0,21 | <0,001 |
| IVRT (мс) | 68,88±8,49 | 87,88±14,97 | <0,001 |
| DT (мс) | 169,49±17,27 | 205,25±33,73 | <0,001 |
| Е' lat. (см/сек) | 13,27±2,31 | 9,35±2,16 | <0,001 |
| А' lat. (см/сек) | 9,53±1,45 | 10,56±2,05 | <0,01 |
| Е/Е' lat. | 5,62±1,42 | 6,51±1,41 | <0,05 |
| Е'/А' lat. | 1,41±0,25 | 0,91±0,24 | <0,001 |
| PV S/D | 0,93±0,19 | 1,23±0,19 | <0,01 |
| PV Ar (см/сек) | 26,96±3,68 | 31,09±5,32 | <0,05 |
| PV t Ar (мс) | 98,96±19,35 | 117,25±24,80 | <0,001 |

Примечание:* допускалось наличие только 1 фактора риска

В отношении *диастолической функции ЛЖ* выявлен ряд изменений (таблица 3). Снижение Е/А <0,8 в группе лиц старшего возраста было у 72% (n=112), повышение IVRT >90 мс – у 49% (n=76), а DT >220 мс наблюдалось в 37% (n=57) случаев, что характерно для нарушения расслабления миокарда. Выявлена корреляционная связь возраста с Е/А, IVRT и DT (r=-0,65; r=0,67; r=0,52, p<0,001 соответственно). При оценке венозного легочного спектра в группе 2А чаще наблюдалось повышение PV S/D >1,0 (в 79%), увеличение PV Ar и PV t Ar (в пределах референсных значений), что обусловлено нарушением наполнения ЛЖ в раннюю диастолу.

По данным тканевого доплера 78% лиц старшей возрастной группы имели снижение lateral Е'<10 см/с и Е'/А'<1,0. У 15% лиц с нормальными показателями трансмитрального потока данным методом была выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ (Е/Е' ≤ 8, что исключало псевдонормализацию). Получена корреляционная связь возраста с Е', Е'/А' и Е/Е' (r=-0,59, r=-0,67; r=0,38; p<0,001 соответственно). Причиной изменений диастолической функции ЛЖ у лиц старшего возраста, по-видимому, являются нарушение активного расслабления, снижение «эластической отдачи», а также уменьшение податливости миокарда ЛЖ.

Оценка показателей деформации миокарда ЛЖ в зависимости от возраста и сопоставление данных с результатами стандартной ЭхоКГ

Ультразвуковая методика отслеживания пятнистых структур выполнена 231 участнику исследования. 72 (24%) человека были исключены из анализа ввиду плохого качества изображения. Коэффициент вариации во внутри- и межисследовательском анализе для продольной деформации составил 7,5% и 8,3%, для радиальной – 10,6% и 11,7%, а для циркулярной – 8,4% и 8,9% соответственно, для базальной ротации - 9,2% и 9,5%, для апикальной - 6,7% и 8,5% соответственно, для скручивания ЛЖ - 7,1% и 6,9% соответственно. У лиц старшего возраста значения продольной и циркулярной деформаций были меньше, а значения радиальной деформации, ротации и скручивания ЛЖ - больше (таблица 4).

Таблица 4

Сравнение показателей деформации, ротации и скручивания ЛЖ в двух возрастных группах у лиц без факторов сердечно-сосудистого риска*

| Показатель | Группа 1 n=101 | Группа 2 n=130 | p |
|----------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| Продольная деформация (%) | -17,07±1,70 | -14,22±0,91 | <0,001 |
| Циркулярная деформация (%) | -16,83±2,11 | -14,79±1,69 | <0,01 |
| Радиальная деформация (%) | 20,71±5,25 | 29,67±8,24 | <0,001 |
| Базальная ротация ЛЖ (°) | -2,82±0,82 | -3,15±0,83 | <0,05 |
| Апикальная ротация ЛЖ (°) | 2,71±1,01 | 5,31±1,51 | <0,001 |
| Скручивание ЛЖ (°) | 5,33±1,46 | 8,46±1,79 | <0,001 |

Примечание: *допускалось наличие только 1 фактора риска

На значения этих показателей могут влиять факторы сердечно-сосудистого риска. После исключения лиц с сочетанием ≥ 2 -х факторов риска в старшей возрастной группе также наблюдалось снижение продольной деформации – -14,37±0,94% vs -17,95±1,46% (p<0,001) и увеличение радиальной – 34,18±7,91% vs 19,77±5,55% (p<0,001). При этом средние значения циркулярной деформации были сопоставимы в двух группах – -16,51±4,07% vs -17,33±5,65% (p>0,05). Базальная и апикальная ротация, скручивание ЛЖ были также значимо выше в группе 2А.

Выявлена тесная корреляционная связь возраста с продольной (r=0,87, p<0,001), циркулярной (r=0,58, p<0,01) и радиальной (r=0,64, p<0,001) деформациями, апикальной (r=0,81, p<0,001) и базальной ротацией (r=-0,42, p<0,001), скручиванием ЛЖ (r=0,82, p<0,001) (рисунок 2).

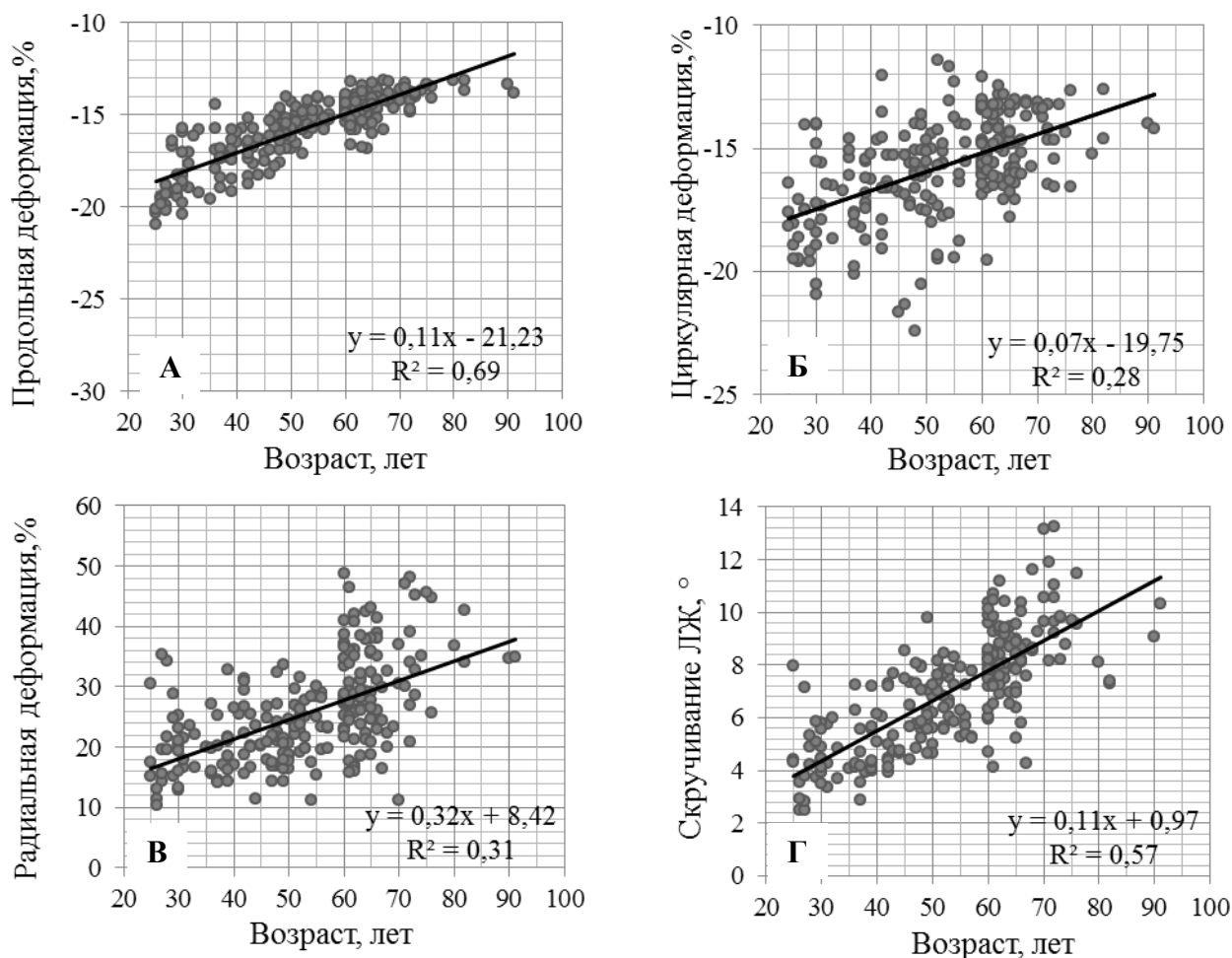


Рис. 2 Линейная регрессионная модель, отражающая связь возраста с продольной (А), циркулярной (Б) и радиальной (В) деформациями, скручиванием ЛЖ (Г)

По результатам многомерного регрессионного анализа возраст – достоверный предиктор изменения продольной деформации ($\beta=0,120$, $p<0,001$) и скручивания ЛЖ ($\beta=0,125$, $p<0,001$). Снижение продольной деформации, увеличение скручивания ЛЖ у лиц без ССЗ и факторов сердечно-сосудистого риска следует считать возрастными изменениями миокарда ЛЖ. Такие изменения могут быть обусловлены нарушением сократительной способности субэндокардиальных мышечных волокон с возрастом из-за более раннего появления в них фиброза, уменьшения плотности β -адренорецепторов и снижения синтеза сократительных белков.

Взаимосвязь показателей деформации ЛЖ с параметрами стандартной ЭхоКГ. Увеличение отрицательных значений продольной деформации связано с повышением толщины МЖП ($r=0,42$, $p<0,001$), ЗСЛЖ ($r=0,14$, $p<0,05$), ОТС ($r=0,59$, $p<0,001$) и концентрическим ремоделированием миокарда ЛЖ ($r=0,37$, $p<0,001$). Скручивание ЛЖ связано с увеличением толщины МЖП ($r=0,44$, $p<0,001$), ОТС ($r=0,62$, $p<0,001$), концентрическим ремоделированием ($r=0,31$, $p<0,01$) и гипертрофией миокарда ЛЖ.

Все изучаемые показатели оценивались в систолу, поэтому их связь с параметрами систолической функции ЛЖ очевидна. Получена корреляционная связь СИ с продольной ($r=-0,66$, $p<0,001$), радиальной ($r=-0,44$, $p<0,001$) деформациями, апикальной ротацией ($r=-0,63$, $p<0,001$) и скручиванием ($r=-0,65$, $p<0,001$) ЛЖ. С ФВ наиболее тесная связь получена для продольной деформации ($r=-0,33$, $p<0,001$), апикальной ротации ($r=0,31$, $p<0,001$) и скручивания ($r=0,34$, $p<0,001$) ЛЖ. Вероятно, увеличение скручивания ЛЖ у лиц старшего возраста способствует повышению ФВ, особенно в условиях меньших размеров полости ЛЖ.

Выявлена также связь с показателями диастолической функции ЛЖ. Наиболее тесные корреляционные связи получены для продольной деформации и скручивания ЛЖ. Увеличение отрицательных значений продольной деформации связано с уменьшением E/A ($r=0,58$, $p<0,001$), E'/A' ($r=0,56$, $p<0,001$), увеличением IVRT ($r=0,48$, $p<0,001$), PV S/D ($r=0,59$, $p<0,001$). Скручивание ЛЖ имеет корреляционную связь с E/A ($r=-0,64$, $p<0,001$), E'/A' ($r=-0,64$, $p<0,001$), E' ($r=-0,57$, $p<0,001$), IVRT ($r=0,61$, $p<0,001$) и DT ($r=0,53$, $p<0,001$). Продольная деформация и скручивание ЛЖ имеют высокую чувствительность в определении диастолической дисфункции ЛЖ. При этом продольная деформация оказалась снижена у 88% лиц старшего возраста, а апикальная ротация и скручивание ЛЖ были повышены у ~ 85% лиц старшего возраста еще до нарушения диастолической функции. Параметры деформации и скручивания ЛЖ, по-видимому, являются более чувствительными маркерами возрастных изменений миокарда ЛЖ, чем параметры стандартной ЭхоКГ.

Взаимосвязь возраста с длиной теломер лейкоцитов

Среднее значение относительной длины теломер лейкоцитов всех участников исследования равно $9,77\pm 0,50$ усл. ед. Значения колебались в пределах от 8,3 до 12,72 усл.ед. В старшей возрастной группе отмечаются более короткие теломеры – $9,63\pm 0,46$ усл.ед vs $9,93\pm 0,48$ усл.ед ($p<0,001$). Получена корреляционная связь длины теломер с возрастом ($r=-0,30$, $p<0,001$). В многомерной регрессионной модели длина теломер достоверно связана с возрастом ($\beta=-0,012$, $p=0,0001$) при учете пола и факторов сердечно-сосудистого риска.

Взаимосвязь показателей структуры и функции ЛЖ с длиной теломер лейкоцитов

Все обследуемые были разделены на группы коротких и длинных теломер с учетом медианного значения. Теломеры считались короткими при значении $<9,75$ усл.ед. и длинными, если $\geq 9,75$ усл.ед. Длина теломер в группе длинных теломер равна $10,11\pm 0,38$ усл.ед, в группе коротких теломер – $9,40\pm 0,31$ усл.ед ($p<0,001$)

(таблица 5). Группы старшего возраста (группа 2) длинных и коротких теломер были сопоставимы по полу – 36%, n=24 vs 45%, n=41 (p=0,28), наличию АГ – 33%, n=22 vs 32%, n=29 (p=0,85), ожирения – 29%, n=19 vs 22%, n=21 (p=0,33), курения – 15%, n=10 vs 20%, n=18 (p=0,45), дислипидемии – 20%, n=13 vs 31%, n=28 (p=0,19) и СД – 20%, n=13 vs 31%, n=28 (p=0,12) соответственно. В группе лиц младшего возраста (группа 1) с короткими теломерами достоверно чаще встречалось ожирение и СД.

Таблица 5

Сравнение параметров ЭхоКГ в группе коротких и длинных теломер у лиц разного возраста

| Показатель | Короткие теломеры (n=141) | | Длинные теломеры (n=156) | |
|----------------------------|---------------------------|------------------|--------------------------|------------------|
| | Группа 1 n=50 | Группа 2 n=91 | Группа 1 n=90 | Группа 2 n=66 |
| Возраст (лет) | 42,68±8,22 | 61,86±8,56** | 39,84±9,02 | 59,98±8,57** |
| Толщина МЖП (см) | 1,05±0,12 | 1,16±0,10** | 1,00±0,11† | 1,14±0,09** |
| Толщина ЗСЛЖ (см) | 0,91±0,08 | 1,00±0,09** | 0,88±0,08† | 0,96±0,09**† |
| ИММ ЛЖ (г/м ²) | 89,14±13,79 | 92,38±16,13 | 82,52±12,32† | 89,23±18,49* |
| КДР ЛЖ (см) | 4,94±0,37 | 4,74±0,41* | 4,86±0,29 | 4,70±0,38* |
| КСР ЛЖ (см) | 2,70±0,21 | 2,57±0,29* | 2,69±0,15 | 2,54±0,23* |
| ОТС | 0,41±0,04 | 0,47±0,05** | 0,39±0,04 | 0,45±0,04** |
| ФУ (%) | 45,23±3,07 | 45,96±3,27 | 44,66±2,75 | 45,88±3,77 |
| ФВ (%) | 62,34±2,48 | 64,01±3,44* | 62,34±2,75 | 63,76±3,19* |
| СИ (л/мин/м ²) | 3,61±0,91 | 2,65±0,52** | 3,81±0,23 | 2,83±0,76** |
| Е/А | 1,04±0,23 | 0,77±0,13** | 1,32±0,19‡ | 1,05±0,22**‡ |
| IVRT (мс) | 73,29±13,37 | 91,95±14,50** | 70,24±9,20† | 84,53±8,77**‡ |
| DT (мс) | 183,29±28,56 | 210,32±29,97** | 172,67±22,41† | 195,42±31,62**† |
| Е' lat. (см/сек) | 11,35±3,10 | 8,42±1,67** | 12,89±2,54† | 10,22±2,13**‡ |
| Е/Е' lat. | 6,23±1,95 | 6,97±1,76* | 5,84±1,21 | 6,83±1,56** |
| Е'/А' lat. | 1,14±0,34 | 0,76±0,14** | 1,39±0,27‡ | 1,05±0,26**‡ |
| PV S/D | 1,04±0,22 | 1,25±0,20** | 0,94±0,19† | 1,18±0,20**† |
| PV Ar (см/сек) | 28,38±4,72 | 32,12±5,27** | 27,76±5,09 | 30,27±4,15*† |
| PV t Ar (мс) | 107,79±21,97 | 126±27,81** | 99,68±20,25† | 123,80±26,85** |

Примечание: * достоверность различий между группами 1 и 2 с вероятностью ошибки с p<0,05; ** - с вероятностью ошибки с p<0,001; † достоверность между группами коротких и длинных теломер в пределах одной возрастной группы с вероятностью ошибки с p<0,05; ‡ - с вероятностью ошибки с p<0,001)

У лиц старшего возраста в группе коротких теломер больше толщина ЗСЛЖ, чем в группе длинных теломер. Однако нет достоверных различий в толщине МЖП, ОТС, ИММ, размерах и типах ремоделирования миокарда ЛЖ, а также в показателях

систолической функции ЛЖ. В то время как диастолическая функция ЛЖ оказалась хуже в группе коротких теломер.

У лиц младшего возраста в группе коротких теломер по сравнению с группой длинных теломер больше толщина МЖП, ИММ, чаще наблюдалось повышение ОТС – 26,5%, n=13 vs 10%, n=9 (p=0,02), что, вероятно, обусловлено большей частотой ожирения и СД в этой группе. При аналогичном сравнении у лиц без факторов риска, значения МЖП, ИММ и ОТС были сопоставимы. Различия, полученные по показателям функций ЛЖ, схожи с результатами групп старшего возраста.

Взаимосвязь длины теломер с показателями структуры ЛЖ. Выявлены корреляционные связи длины теломер с толщиной МЖП (r=-0,32, p<0,001), ЗСЛЖ (r=-0,31, p<0,001) и ОТС (r=-0,27, p<0,001). В многомерном регрессионном анализе длина теломер была предиктором изменения толщины МЖП (β =-0,028, p=0,01) и ОТС (β =-0,012, p=0,02) при учете возраста и факторов сердечно-сосудистого риска. Однако по данным логистической регрессионной модели короткие теломеры оказались не связаны с повышением толщины МЖП ($\chi^2=1,77$, p=0,18; ОШ=1,44; 95% ДИ 0,84-2,47), ЗСЛЖ ($\chi^2=0,37$, p=0,55; ОШ=1,56; 95%ДИ 0,37-6,59) и ОТС ($\chi^2=1,05$, p=0,31; ОШ=1,40; 95% ДИ 0,74-2,65) при фиксированном возрасте и поле.

Взаимосвязь длины теломер с показателями деформации миокарда ЛЖ. При сравнении групп коротких и длинных теломер у лиц старшего возраста достоверных различий параметров не наблюдалось (таблица 6).

Таблица 6

Сравнение показателей деформации, ротации и скручивания ЛЖ в группах коротких и длинных теломер у лиц разного возраста

| Показатель | Короткие теломеры (n=110) | | Длинные теломеры (n=118) | |
|----------------------------|---------------------------|------------------|--------------------------|------------------|
| | Группа 1 n=35 | Группа 2 n=75 | Группа 1 n=64 | Группа 2 n=54 |
| Возраст (лет) | 42,68±8,22 | 61,86±8,56** | 39,84±9,02 | 59,98±8,57** |
| Продольная деформация (%) | -16,42±1,40 | -14,16±0,96** | -17,41±1,77† | -14,28±0,84** |
| Циркулярная деформация (%) | 21,46±5,08 | 29,65±8,48** | 20,43±5,29 | 29,34±7,59** |
| Радиальная деформация (%) | -16,78±2,37 | -14,70±1,59* | -16,90±2,00 | -14,94±1,83* |
| Апикальная ротация ЛЖ (°) | 2,99±0,88 | 5,52±1,59** | 2,55±1,06† | 5,02±1,37** |
| Скручивание ЛЖ (°) | 6,01±1,42 | 8,65±1,90** | 4,97±1,37† | 8,23±1,61** |

Примечание: * достоверность различий между группами 1 и 2 с вероятностью ошибки с p<0,05; ** - с вероятностью ошибки с p<0,001; † достоверность между группами коротких и длинных теломер в пределах одной возрастной группы с вероятностью ошибки с p<0,05; ‡-с вероятностью ошибки с p<0,001)

Различия продольной деформации, скручивания и апикальной ротации ЛЖ у лиц младшего возраста обусловлено большей частотой ожирения и СД в группе коротких теломер. Получена корреляционная связь длины теломер с продольной ($r=-0,36$, $p<0,001$), радиальной ($r=-0,21$, $p<0,01$) и циркулярной ($r=-0,18$, $p<0,01$) деформациями, апикальной ротацией ($r=-0,39$, $p<0,001$) и скручиванием ЛЖ ($r=-0,40$, $p<0,001$). Укорочение длины теломер сопровождалось увеличением отрицательных значений продольной деформации (ухудшением) и скручиванием ЛЖ (рисунок 3).

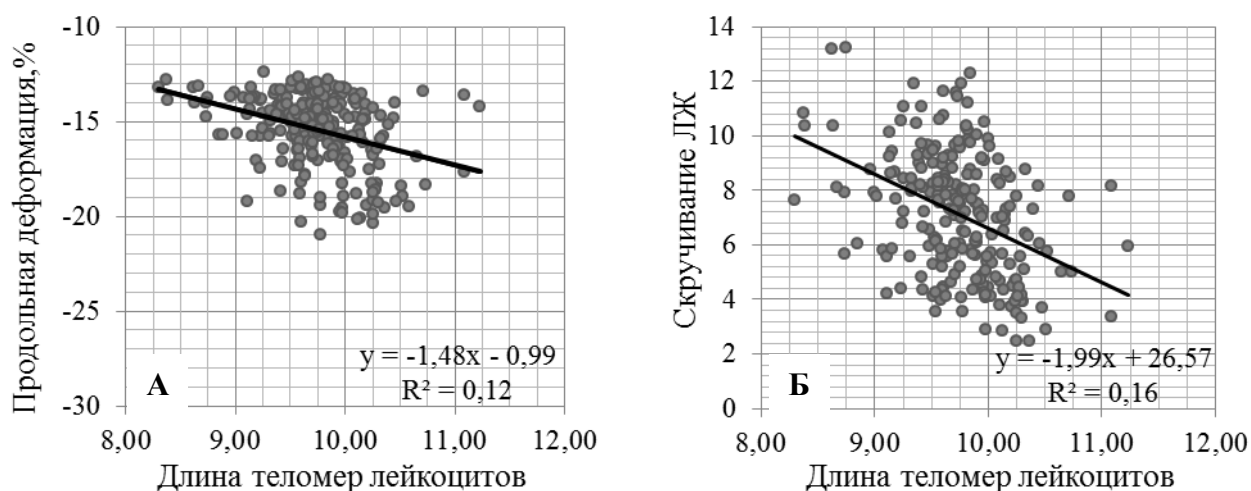


Рис. 3 Линейная регрессионная модель, отражающая связь длины теломер с продольной деформацией (А) и скручиванием ЛЖ (Б)

В многомерном регрессионном анализе длина теломер оказалась не связана с продольной деформацией ($\beta=-0,117$, $p=0,5$). Короткие теломеры ($<9,75$ усл.ед) не увеличивали риск ее снижения (ОШ=1,27; 95% ДИ 0,60-2,67). В то время как со скручиванием ЛЖ была получена достоверная связь ($\beta=-0,518$, $p=0,03$). Короткие теломеры увеличивали риск повышения скручивания ЛЖ в 2 раза ($\chi^2=3,99$, $p=0,05$; ОШ=1,96; 95% ДИ 1,01-3,79). Увеличение скручивания ЛЖ наблюдалось у 82% лиц старшего возраста с короткими теломерами. Хотя и скручивание и продольная деформация обусловлены сокращением субэндокардиальных волокон, наиболее подверженных изменению с возрастом. Возможно, изменение процессов кручения ЛЖ является более специфичным для возраста.

Взаимосвязь длины теломер с показателями систолической функции ЛЖ. Выявлена слабая корреляционная связь с ФУ ($r=-0,14$, $p<0,05$), ФВ ($r=-0,12$, $p<0,05$) и СИ ($r=0,27$, $p<0,001$). По данным многомерного регрессионного анализа длина теломер не имела достоверной связи с ФВ ($\beta=-0,255$, $p=0,49$) и СИ ($\beta=0,140$, $p=0,07$). Отсутствие связи параметров систолической функции с длиной теломер, вероятно, обусловлено небольшим разбросом их значений. Все участники имели сохранную систолическую функцию ЛЖ в покое.

Взаимосвязь длины теломер с показателями диастолической функции ЛЖ. Длина теломер имеет прямую корреляционную связь с E' ($r=0,34$, $p<0,001$) и отрицательную – с $IVRT$ ($r=-0,33$, $p<0,001$), DT ($r=-0,29$, $p<0,001$), A' ($r=-0,34$, $p<0,001$), $PV S/D$ ($r=-0,29$, $p<0,001$), $PV Ar$ ($r=-0,22$, $p<0,001$) и $PV t Ar$ ($r=-0,19$, $p=0,002$). При этом связь с E/E' отсутствовала ($p=0,18$). Повышение E/E' отражает повышение давления наполнения ЛЖ при выраженной диастолической дисфункции, которая не наблюдалась у участников исследования. Наиболее тесная корреляционная связь выявлена для E/A ($r=0,55$, $p<0,001$) и E'/A' ($r=0,46$, $p<0,001$) (рисунок 4).

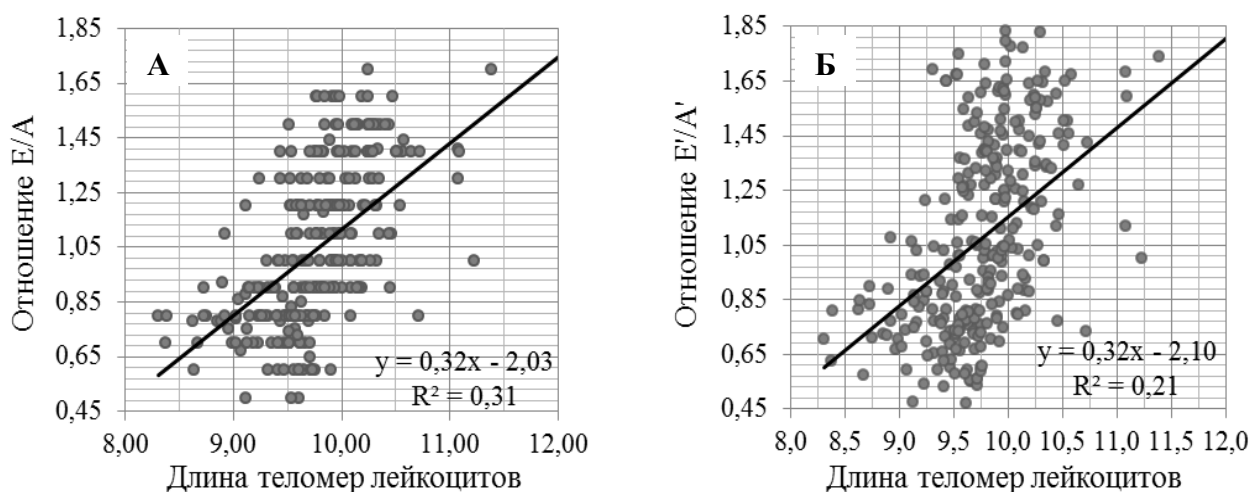


Рис. 4 Линейная регрессионная модель, отражающая связь длины теломер лейкоцитов с E/A (А) и E'/A' (Б)

Характер связи длины теломер с параметрами диастолической функции ЛЖ оценен с помощью многомерного регрессионного анализа (таблица 7).

Таблица 7

Многомерный регрессионный анализ показателей диастолической функции ЛЖ в зависимости от длины теломер лейкоцитов

| Предиктор | $\beta \pm SE$ | F | p | R^2 |
|---|--------------------|--------|--------|--------|
| Модель 1. $IVRT$ – зависимая переменная | | | | |
| Ожирение | $-0,495 \pm 1,717$ | 0,08 | 0,77 | 0,4804 |
| НТГ | $2,976 \pm 2,518$ | 1,40 | 0,24 | |
| Длина теломер | $-4,330 \pm 1,577$ | 7,54 | 0,007 | |
| Возраст | $0,619 \pm 0,056$ | 123,15 | 0,0001 | |
| Гипергликемия натощак | $4,977 \pm 2,510$ | 3,93 | 0,049 | |
| АГ | $4,867 \pm 0,0004$ | 7,20 | 0,007 | |
| Модель 2. Снижение E/A и/или E'/A' – зависимая переменная | | | | |
| Длина теломер | $-0,323 \pm 0,045$ | 50,92 | 0,0001 | 0,7040 |
| Возраст | $0,017 \pm 0,002$ | 88,96 | 0,0001 | |
| Мужской пол | $0,018 \pm 0,047$ | 0,14 | 0,71 | |
| Статус риска* | $0,185 \pm 0,05$ | 16,80 | 0,0001 | |

| Предиктор | $\beta \pm SE$ | F | p | R ² |
|---|----------------|-------|--------|----------------|
| Модель 3. Снижение E/A и/или E'/A' – зависимая переменная | | | | |
| Длина теломер | -0,255±0,062 | 53,57 | 0,0001 | 0,2715 |
| АО | 0,121±0,059 | 4,17 | 0,04 | |
| Гипергликемия натощак | 0,168±0,101 | 2,78 | 0,1 | |
| НТГ | 0,125±0,103 | 1,48 | 0,23 | |
| АГ | 0,152±0,072 | 4,48 | 0,04 | |
| Модель 4. Снижение E/A и/или E'/A' – зависимая переменная | | | | |
| Длина теломер | -0,352±0,046 | 57,88 | 0,0001 | 0,4465 |
| Возраст | 0,344±0,048 | 51,25 | 0,0001 | |
| АГ | 0,160±0,050 | 10,21 | 0,002 | |
| СД | 0,219±0,064 | 11,67 | 0,0007 | |
| Ожирение | 0,090±0,072 | 3,31 | 0,07 | |
| Модель 5. PV S/D - зависимая переменная | | | | |
| Длина теломер | -0,064±0,022 | 8,30 | 0,004 | 0,4685 |
| Возраст | 0,010±0,0009 | 133,7 | 0,0001 | |
| АО | 0,006±0,029 | 0,05 | 0,82 | |
| АГ | 0,056±0,025 | 4,76 | 0,03 | |
| Ожирение | 0,012±0,029 | 0,16 | 0,69 | |
| Мужской пол | -0,062±0,023 | 6,96 | 0,009 | |

Примечание: SE- стандартная ошибка регрессии; β – коэффициент регрессии
* статус риска - наличие АГ и/или ожирения и/или СД

В модели 2-4 в качестве зависимой переменной взят критерий диастолической дисфункции. Независимыми переменными были возраст, длина теломер и факторы сердечно-сосудистого риска. В результате длина теломер во всех моделях была достоверно действующим независимым предиктором изменения показателей диастолической функции ЛЖ.

Короткие теломеры (<9,75 усл.ед) связаны с увеличением риска нарушений диастолической функции – снижением E/A, E'/A', E', повышением IVRT (таблица 8). Увеличение длины теломер сопровождается градиентным снижением риска диастолической дисфункции. Наименьшие значения длины теломер первой четверти увеличивают риск диастолической дисфункции ЛЖ в 50 раз ($\chi^2=35,09$, $p=0,001$; ОШ=49,57; 95% ДИ 13,62-180,37), а значения второй четверти (9,50-9,74 усл.ед) – в 12 раз ($\chi^2=21,59$, $p=0,001$; ОШ=11,75; 95% ДИ 4,16-33,22). Наименьшие значения длины теломер в пределах первого квинтиля увеличивают риск диастолической дисфункции ЛЖ – снижения E/A, E'/A', E' и увеличения IVRT – в 55 раз ($\chi^2=27,78$, $p=0,001$; ОШ=55,1; 95% ДИ 12,41-244,87). У лиц старшего возраста с длиной теломер < 9,75 усл.ед диастолическую дисфункцию диагностировали в 92% случаев. В то время как у лиц старшего возраста с длиной теломер $\geq 9,75$ усл.ед – в 42%.

Логистический регрессионный анализ показателей диастолической функции ЛЖ в зависимости от наличия коротких теломер

| Зависимая переменная | χ^2 | ОШ | 95% ДИ | p |
|-------------------------|----------|-------|-------------|--------|
| E/A<0,8 | 52,07 | 24,95 | 10,41-59,77 | 0,0001 |
| E'<10 см/с | 17,65 | 4,46 | 2,22-8,96 | 0,0001 |
| E'/A'<1,0 | 45,37 | 11,99 | 5,82-24,70 | 0,0001 |
| IVRT>90 мс | 19,01 | 4,42 | 2,26-8,62 | 0,0001 |
| E/A<0,8 и/или E'/A'<1,0 | 48,90 | 20,00 | 8,64-46,32 | 0,0001 |

Примечание: ОШ - отношение шансов; ДИ-доверительный интервал

Полученные данные свидетельствуют о том, что длина теломер наряду с возрастом вносит независимый вклад в наличие диастолической дисфункции ЛЖ. Высказана гипотеза, что укорочение теломер является одним из патогенетических механизмов возрастного нарушения диастолической функции ЛЖ. Однако нельзя утверждать, что возрастные изменения миокарда напрямую связаны с репликативным старением. Причинно-следственная связь остается до конца не ясной. Возможно, укорочение теломер связано с изменением функции миокарда посредством апоптоза. Известно, что укорочение теломер в кардиомиоцитах ведет к экспрессии ингибитора роста p^{16INK4A}, накопление которого ассоциировано с апоптозом.

Еще одним потенциальным механизмом, опосредующим связь длины теломер и миокарда, может быть дисфункция митохондрий. Так, активация индуктора апоптоза p⁵³ вследствие укорочения теломер приводит к нарушению работы митохондрий и снижению синтеза аденозинтрифосфорной кислоты, что обуславливает энергетический дефицит в миокарде. На животных моделях было показано, что активация p⁵³ способствует гибели клеток, сердечной недостаточности и преждевременному старению миокарда.

Взаимосвязь уровня NT-proBNP с возрастом, параметрами ЭхоКГ и длиной теломер лейкоцитов

Среднее значение уровня NT-proBNP всех участников равно 58,62±41,64 пг/мл. Повышенным считалось значение >125 пг/мл и наблюдалось у 9% (n=30). Уровень NT-proBNP выше в старшей возрастной группе – 70,01±44,51 пг/мл в vs 46,03±34,20 пг/мл (p<0,001). Получена связь уровня NT-proBNP с возрастом ($\beta=1,508$, p<0,001).

Уровень NT-proBNP связан с увеличением толщины МЖП (r=0,26, p<0,001) и ОТС (r=0,33, p<0,001). Однако в многомерной регрессионной модели после учета возраста, пола и факторов сердечно-сосудистого риска связи NT-proBNP с ОТС не

получено ($p=0,51$). С толщиной МЖП связь была незначительной ($\beta=42,93$, $p=0,04$). Выявлена связь NT-proBNP с показателями диастолической функции – с E/A ($r=-0,30$, $p<0,001$), IVRT ($r=0,44$, $p<0,001$), DT ($r=0,30$, $p<0,001$), E' ($r=-0,34$, $p<0,001$), E'/A' ($r=-0,34$, $p<0,001$), E/E' ($r=0,22$, $p<0,001$), а также с PV S/D ($r=0,36$, $p<0,001$). В результате многомерного регрессионного анализа независимыми предикторами повышения NT-proBNP были показатели E/A ($\beta=24,45$, $p=0,02$) и IVRT ($\beta=0,550$, $p=0,01$).

Взаимосвязь NT-proBNP с длиной теломер. Не установлено достоверной связи уровня NT-proBNP с длиной теломер ($\beta=2,773$, $p=0,68$). Отсутствие связи может быть обусловлено нормальными значениями NT-proBNP у всех участников исследования. Повышение NT-proBNP, как правило, сопровождается увеличением давления наполнения ЛЖ и выраженной диастолической дисфункцией с повышением E/E', что не наблюдалось в данном исследовании. По-видимому, увеличение NT-proBNP у лиц старшего возраста в пределах референсных значений обусловлено нарушением расслабления миокарда, повышением конечно-диастолического давления и не имеет непосредственной связи с клеточным старением.

Взаимосвязь показателей структуры и функции миокарда ЛЖ с факторами сердечно-сосудистого риска в зависимости от длины теломер лейкоцитов

Получена корреляционная связь длины теломер с количеством факторов сердечно-сосудистого риска ($r=-0,20$, $p<0,001$), а также с факторами риска – АГ, ожирением, повышением ТГ, гипергликемией натощак, СД и курением. В результате многомерного регрессионного анализа достоверная связь имела место только с курением ($\beta=0,170$, $p=0,015$) и гликемией натощак ($\beta=-0,067$, $p<0,007$). Известно, что окислительный стресс и хроническое воспаление являются основными механизмами, опосредующими связь клеточного старения с факторами риска. Вероятно, длина теломер отражает суммарное бремя факторов риска, а не результат действия одного фактора. В связи с чем, длину теломер можно рассматривать в качестве маркера индивидуального темпа старения в условиях действия разных факторов.

У лиц с факторами сердечно-сосудистого риска в группе коротких теломер отмечались более выраженные изменения диастолической функции ЛЖ, чем в группе длинных теломер, несмотря на то, что группы были сопоставимы по возрасту, полу и другим факторам риска. Показатели структуры и систолической функции не имели достоверных различий. При сравнении групп длинных теломер с факторами сердечно-сосудистого риска и коротких теломер без факторов риска диастолическая функция оказалась лучше в группе длинных теломер, несмотря на достоверно большую частоту в этой группе АГ, ожирения и СД (таблица 9).

Сравнение параметров ЭхоКГ у лиц старшего возраста в группах с короткими теломерами без факторов риска и длинными теломерами с факторами риска

| Показатель | Длинные теломеры ≥ 2 факторов риска (n=47) | Короткие теломеры ≤ 1 факторов риска (n=34) | p |
|------------------|--|---|--------|
| E/A | 1,02 \pm 0,22 | 0,79 \pm 1,0 | <0,001 |
| IVRT (мс) | 85,55 \pm 8,39 | 90,65 \pm 17,31 | 0,12 |
| DT (мс) | 196,55 \pm 30,19 | 210 \pm 32,73 | 0,06 |
| E' lat. (см/сек) | 9,95 \pm 2,27 | 8,42 \pm 1,94 | 0,002 |
| E/E' lat. | 7,02 \pm 1,68 | 6,72 \pm 1,57 | 0,42 |
| E'/A' lat. | 1,01 \pm 0,28 | 0,76 \pm 0,15 | <0,001 |
| PV S/D | 1,18 \pm 0,19 | 1,26 \pm 0,18 | 0,06 |

Параметры структуры – ИММ, КДР, КСР, КДО, КСО – были выше в группе лиц с ≥ 2 факторами риска, а параметры систолической функции ЛЖ – ФВ, ФУ – ниже, несмотря на наличие длинных теломер в этой группе. Значения E/A и E'/A' в группе длинных теломер с факторами риска оказались выше, чем в группе коротких теломер, но без факторов риска как у лиц старшего (рисунок 5), так и младшего возрастов.

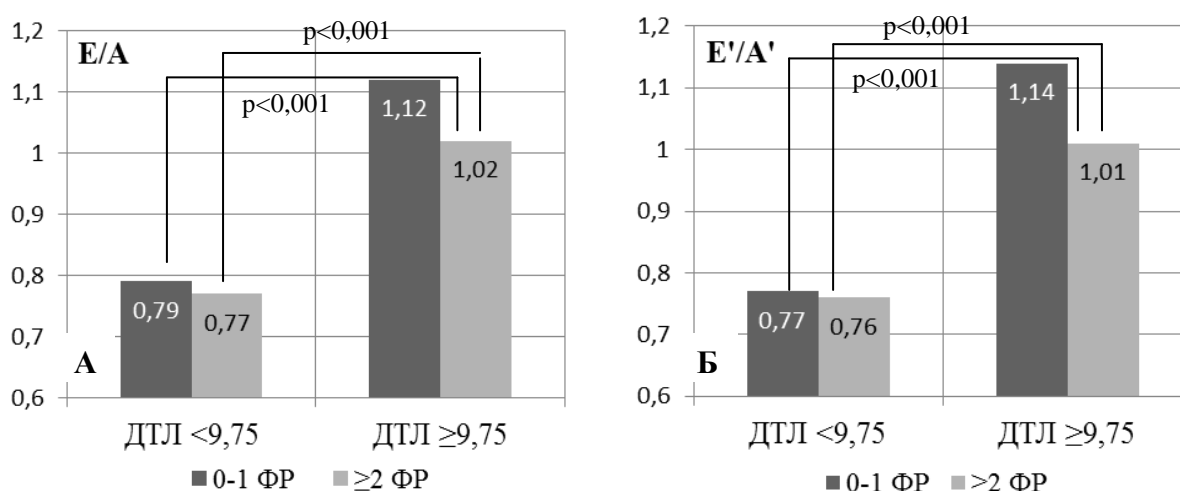


Рис. 5 Средние значения E/A (А) и E'/A' (Б) у лиц старшего возраста в зависимости от длины теломер лейкоцитов (ДТЛ) и факторов сердечно-сосудистого риска (ФР)

Возможным объяснением полученных результатов может служить то, что длинные теломеры обеспечивают больший регенераторный потенциал миокарда, меньшую гибель кардиомиоцитов вследствие апоптоза и выраженность дисфункции митохондрий. С другой стороны, если рассматривать длину теломер – как результат действия эндогенных и экзогенных факторов, то наличие более длинных теломер может указывать на меньшее состояние окислительного стресса, хронического воспаления и соответственно менее выраженные изменения миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Длина теломер вносит независимый вклад в наличие нарушений диастолической функции миокарда левого желудочка. Короткие теломеры лейкоцитов (в пределах первого квинтиля) увеличивают риск диастолической дисфункции левого желудочка в 55 раз ($\chi^2=27,78$, отношение шансов=55,1, $p=0,0001$) у лиц без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Показатели структуры (толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки, относительная толщина стенки, индекс массы миокарда, конечно-диастолический и конечно-систолический размеры) и систолической функции левого желудочка (фракция выброса, фракция укорочения, сердечный индекс), а также их возраст-ассоциированные изменения не имеют связи с длиной теломер лейкоцитов у лиц без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний.

3. Снижение глобальной продольной деформации, повышение апикальной ротации и скручивания левого желудочка в систолу по данным ультразвуковой методики отслеживания пятнистых структур у лиц старшего возраста (мужчин >45 лет и женщин >55 лет) без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний и факторов сердечно-сосудистого риска следует считать возрастными изменениями сократительной функции миокарда левого желудочка. Параметры деформации и скручивания левого желудочка изменяются у ~ 85% лиц старшего возраста без нарушения диастолической функции левого желудочка.

4. Длина теломер лейкоцитов имеет отрицательную связь со скручиванием левого желудочка ($\beta=-0,518$, $p=0,03$). Короткие теломеры связаны с повышением риска увеличения скручивания левого желудочка в 2 раза.

5. Уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида выше (в пределах референсных значений) у лиц старшего возраста, а также при нарушении диастолической функции левого желудочка (снижении отношения скоростей раннего и позднего диастолического наполнений, увеличении времени изоволюмического расслабления) у лиц без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. Однако связи уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида с длиной теломер лейкоцитов не получено ($\beta=2,773$, $p=0,68$).

6. Диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка у лиц с факторами сердечно-сосудистого риска (артериальной гипертонией, ожирением, сахарным диабетом) любого возраста менее выражена при наличии длинных теломер.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Длина теломер лейкоцитов может претендовать на роль раннего маркера диастолической дисфункции миокарда ЛЖ у лиц без клинических проявлений ССЗ.

2. Ультразвуковая методика оценки деформации миокарда ЛЖ, в частности, определение глобальной продольной деформации, параметров ротации и скручивания ЛЖ, может быть рекомендована для определения возрастных изменений сократительной функции миокарда ЛЖ у лиц без клинических проявлений ССЗ.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Акашева Д.У., Стражеско И.Д., Дудинская Е.Н., Найденко Е.В., Ткачева О.Н. Сердце и возраст (часть I): теории старения, морфологические изменения // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2013. – Т. 12. № 1. – С. 88-94.

2. Акашева Д.У., Плохова Е.В., Стражеско И.Д., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Сердце и возраст (часть II): клинические проявления старения // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2013. – Т. 12. № 4. – С. 86-90.

3. Акашева Д.У., Плохова Е.В., Стражеско И.Д., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Сердце и возраст (часть III): методы воздействия на процессы старения // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2013. – Т. 12. № 5. – С. 91-96.

4. Акашева Д.У., Плохова Е.В., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д., Кругликова А.С., Пыхтина В.С., Дудинская Е.Н., Скворцов Д.А., Егшатын Л.В., Браилова Н.В., Агальцов М.В., Озерова И.Н., Выгодин В.А., Бойцов С.А. Возрастные изменения диастолической функции миокарда левого желудочка, уровня NT-proBNP и изучение их связи с длиной теломер лейкоцитов // **Кардиология.** – 2015. – Т. 55. № 5. – С. 62-68.

5. Плохова Е.В., Акашева Д.У., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д., Дудинская Е.Н., Кругликова А.С., Пыхтина В.С., Агальцов М.В., Шарашкина Н.В., Браилова Н.В., Скворцов Д.А., Бойцов С.А. Возрастное ремоделирование миокарда левого желудочка: есть ли связь с клеточным старением? // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2015. – Т. 14. № 2. – С. 52-57.

6. Plokhova E.V., Tkacheva O.N., Akasheva D.U., Strazhesko I.D., Kruglikova A.S., Dudinskaya E.N., Boytsov S.A. Association of type 2 diabetes with leukocyte telomere length and cardiovascular aging // Abstract Supplement Heart Failure, Portugal, Lisbon, Barcelona. European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34, №1. – p.452 (P2435).

7. Akasheva D.U., Tkacheva O.N., Strazhesko I.D., Plokhova E.V., Kruglikova A.S., Dudinskaya E.N., Boytsov S.A. Age-related changes in the heart in association with

Leukocyte Telomere Length // Abstract Supplement Heart Failure, Portugal, Lisbon, Barcelona. European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34, №1. – p.452 (P2436).

8. Akasheva D.U., Tkacheva O.N., Plokhova E.V., Strazhesko I.D., Kruglikova A.S., Dudinskaya E.N., Kokshagina N.V., Gomyranova N.V., Boytsov S.A. Association of leukocyte telomere length with left ventricular diastolic dysfunction in the aging heart // Abstract book EuroPrevent, Roma, Italy. European Journal of Preventive Cardiology. – 2013. – Vol.20, №1. – S.76 (P442).

9. Plokhova E.V., Akasheva D., Tkacheva O., Strazhesko I., Kruglikova A., Pikhtina V., Dudinskaya E., Brailova N., Ozerova I., Boytsov S. Age-related changes in left ventricular structure and function and their relationship to the cellular senescence // Abstract book EuroPrevent, Netherlands, Amsterdam. European Journal of Preventive Cardiology. – 2014. – Vol.21, №1. – S.58 (P334).

10. Plokhova E.V., Akasheva D.U., Tkacheva O.N., Strazhesko I.D., Kruglikova A.S., Pikhtina V.S., Dudinskaya E.N., Ozerova I.N., Brailova N.V., Boytsov S.A. Insulin resistance is associated with cardiac aging and shorter leukocyte telomere length // Abstract Supplement ESC Congress, Spain, Barcelona. European Heart Journal. – 2014. – Vol. 35, №1. – p.277 (P1524).