

УДК: 616.12-00972:616.-053.9

**Ю.В.Пархоменко, Ю.Ю.Кофман, М.В.Чистякова
ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ
СЕРДЦА И ЭНДОТЕЛИЯ У ГЕРОНТОЛОГИ-
ЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ
СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ ПРИ
ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В. Говорин)

Резюме. В исследование были включены 53 больных (старческого и среднего возраста) со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК и признаками ХСН. Всем проводилась тканевая допплер-ЭхоКГ (ТДЭхоКГ), изучалось содержание метаболитов NO в сыворотке крови, изучалась сосудов двигателная функция эндотелия. Результаты исследования показали, что у геронтологических больных имеется значительно более тяжелая дисфункция миокарда левого и правого желудочков в сравнении с пациентами среднего возраста, которая проявляется более тяжелыми нарушениями глобальной сократимости, более выраженным нарушениями диастолического наполнения желудочков. А также нарушениями эндокринной функции эндотелия с образованием высокой концентрации NO. Нарушениями механизмов регуляции тонуса сосудов с угнетением эндотелий-зависимой вазодилатации.

Интерес к проблеме хронической сердечной недостаточности (ХСН) у лиц пожилого и старческого возраста обусловлен широкой распространённостью данной патологии, её ведущей роли в структуре сердечно-сосудистой и общей смертности, а также стойкой тенденции к старению населения [1,2].

Увеличение с возрастом распространенности факторов риска и сопутствующих заболеваний, заставляет относить пожилых и старых пациентов к группам высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [1].

При артериальной гипертензии у лиц старших возрастных групп большое внимание уделяется изучению структурно-функциональных изменений левого желудочка (ЛЖ), которые характеризуются развитием гипертрофии, диастолической и систолической дисфункции миокарда с последующим формированием ХСН. При этом симптомы ХСН чаще обусловлены не снижением систолической функции ЛЖ, а изменением диастолической жёсткости миокарда вследствие ги-

пертрофии с нарушением функционального взаимодействия желудочек сердца [5].

В литературе также имеются сведения, что возможным механизмом развития ХСН у лиц старших возрастных групп может служить эндотелиальная дисфункция. Многочисленные исследования доказали, что эндотелий - это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно - сосудистых заболеваний, в том числе и ХСН, при развитии ХСН эндотелиальная дисфункция приводит к избыточной вазоконстрикции, повышению постнагрузки, гипоперфузии периферических органов, снижению переносимости физической нагрузки [3,6,8,9,10]. В настоящее время в кардиологии эндотелий рассматривается в качестве терапевтической мишени, поскольку установлено, что восстановление нормальной функции эндотелия может тормозить развитие кардиоваскулярных заболеваний [11].

Цель настоящего исследования - изучить выраженность систолической и диастолической дисфункции сердца и эндотелиальной дисфункции у геронтологических больных со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК) с признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материалы и методы. Исследование было проведено у 53 человека. Все пациенты были распределены на 3 группы: первую (контрольную) группу - составили 12 практически здоровых человека. Вторую группу составили 13 больных среднего возраста со стабильной стенокардией напряжения II-III Ф. КЛ. Третью 28 больных старческого возраста со стабильной стенокардией напряжения II-III Ф КЛ и признаками ХСН. Средний возраст пациентов, входящих в 1 группу, составил $48 \pm 3,1$ года, 2 группу - $56,3 \pm 2,8$ года, 3 - $81 \pm 2,3$ года. Критериями исключения были такие заболевания, как: сахарный диабет, постоянная форма мерцательной аритмии, хроническая обструктивная болезнь лёгких.

Оценивали показатели функции эндотелия. С целью исследования нитроксидпродуцирующей функции эндотелия определяли содержание нитрита/нитрата в сыворотке крови по методу Голикова П.П. (2000) [4]. Исследование состояния эндотелия проводили с помощью ультразвукового аппарата "Xario" модель SSA-660A 2004г. (Япония) по методу D.S. Seiermajer (1992). Плечевая артерия локализовалась в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба на правой конеч-

ности. При изучении функции эндотелия использовались пробы с реактивной гиперемией в ответ на увеличивающийся поток крови (эндотелийзависимая реакция). Ультразвуковым способом измерялась толщина слоя интима-медиа общей сонной артерии.

Исследование методом тканевой миокардиальной допплер-эхокардиографии проводилось по стандартной методике на аппарате "Xario" в допплеровском режиме, в пульсовом, и в режиме двухмерного цветного допплеровского картирования. Глобальная продольная систолическая и диастолическая функции ЛЖ оценивались по тканевому допплеровскому спектру, зарегистрированному от фиброзных колец митрального клапана, в области свободной стенки правого желудочка и межжелудочковой перегородки. В каждом тканевом допплеровском спектре оценивали максимальные скорости пиков Sm, Em, Am, отношение Em/Am. Оценивались показатели диастолической функции сердца в норме и при различных типах диастолических нарушений [7,12].

Результаты и их обсуждение. Анализ данных показал, что содержание нитритов (NO_2) в сыворотке крови во 2 группе было достоверно меньше, чем в группе контроля на 21%. В 3 группе данный показатель больше, чем в контроле на 36%, $p<0,05$. Содержание нитратов (NO_3) плазмы крови во 2 группе было ниже показателей контрольной группы на 29% соответственно. При сравнении указанного показателя с 3 группой он увеличивался по сравнению с контролем на 44%, $p<0,05$. Суммарное количество метаболитов NO (NOx) во 2 группе статистически значимо уменьшалось по сравнению с 1 группой на 30%. При сравнении указанного показателя с 3 группой он был на 32% выше, чем в контрольной группе, $p<0,05$ (результаты представлены в таблице 1).

Таким образом, наибольшее содержание нитритов, нитратов и суммарное количество метаболитов NO, оказалось в группах геронтологических больных. У больных среднего возраста выявлено снижение нитроксидпродуцирующей

Таблица 1
Состояние нитроксидпродуцирующей функции эндотелия

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа
NO_2	$5,2\pm0,2$	$4,12\pm0,02$	$7,1\pm0,31$
NO_3	$21,26\pm0,9$	$16,4\pm3,2^*$	$31,8\pm3,5^*$
NOx	$26,79\pm0,8$	$20,5\pm4,24^*$	$38,9\pm4,2^{*\#}$

Примечания: * - достоверные различия с контролем ($p<0,05$); # - достоверные различия со 2 группой ($p<0,05$).

функции эндотелия по сравнению с контрольной группой и с группами геронтологических больных.

При исследовании сосудодвигательной функции эндотелия у всех пациентов, было получено качественное изображение ПА, что позволило оценить диаметр сосуда, скорость кровотока, и рассчитать эндотелий зависимую вазодилатацию.

При анализе исходного диаметра ПА он был выше у больных среднего возраста, чем в контроле на 6%. У геронтологических больных на 27% соответственно по сравнению с контрольной группой. Подобные изменения, когда в группе больных диаметр плечевой артерии в покое достоверно больше, чем в контроле, по всей видимости, имеют компенсаторное значение и, возможно, способствуют нормализации кровотока на фоне увеличения его скорости. Тем более что скорость кровотока во 2 и 3 группах была выше, чем в контрольной группе (на 10,2% и 9% соответственно), $p<0,05$. Вероятно, это свидетельствует об усилении влияния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и активации симпатоадреналовой системы на фоне нарушения нитроксидпродуцирующей функции эндотелия.

Таким образом, по диаметру ПА и скорости кровотока до проведения пробы наблюдались достоверные отличия в зависимости от возраста пациентов.

При проведении пробы с реактивной гиперемией (эндотелий зависимая реакция) увеличение диаметра к исходному было достоверно меньше во 2 и 3 группах по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). Результаты представлены в таблице 2.

При оценке эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в группе геронтологических больных выявлено достоверное снижение данного показателя на 16% по сравнению с группой больных среднего возраста ($p<0,05$).

Во 2 группе при пробе с РГ имел место 1 случай парадоксальной реакции плечевой артерии, а в 3 группе у 24% больных в ответ на компрессионную пробу вместо дилатации имела место вазоконстрикция. Эти данные, возможно, могут свидетельствовать о более выраженной дисфункции эндотелия.

Нами было изучено изменение скорости кровотока при проведении пробы с реактивной гиперемией, так у больных 2 группы скорость была выше, чем в контрольной группе на 9%, а у больных в 3 группе скорость оказалась ниже, чем в

Таблица 2

Некоторые ультразвуковые показатели плечевой артерии в покое и при проведении пробы с реактивной гиперемией

	1 группа	2 группа	3 группа
Do	4,0±0,06	4,25±0,02#	5,1±0,03
Vo	18,6±1,88	20,5±0,5*	20,3±0,3*
D1	4,6±0,05	4,5±0,31*#	5,26±0,33*#
V1	39,2±0,66	43±0,62*	21,9±1,23*
□D	0,6±0,1	0,2±0,1	0,1±0,1
ЭЗВД %	15±3,21	5±2,5	3±2,9

Примечания: Do- исходный диаметр плечевой артерии; Vo-исходная скорость кровотока; D1-диаметр плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией; V1-скорость плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией; □D - изменение диаметра плечевой артерии на реактивную гиперемию; эзвд- эндотелийзависимая вазодилатация.

* - достоверные различия с контролем ($p<0,05$); # - достоверные различия со 2 группой ($p<0,05$).

контроле на 45%. Таким образом, показатели скорости потока при проведении ПРГ достоверно различались, у больных среднего возраста, по всей видимости, имеют компенсаторное значение, а у геронтологических больных декомпенсированное значение.

Наряду с этим, измерение слоя интима-медиа у всех исследуемых групп показало, что толщина слоя в контрольной группе оказалась равной $0,72\pm0,18$ мм, во - 2 - $0,75\pm0,04$ мм, в 3 группе - $0,87\pm0,07$ мм, ($p>0,05$). Это позволяет предположить, что обнаруженные изменения реакций сосудистой стенки у лиц среднего возраста формируются до развития выраженных морфологических изменений сосудистой стенки.

При сравнении ультразвуковых показателей плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией с состоянием нитроксидпродуцирующей функции эндотелия выявлено, что для старых больных параметры меняются однозначно. Увеличивается концентрация NO и увеличивается диаметр сосуда. Избыток NO увеличивает периферическую вазодилатацию.

При исследовании состояния систолической функции Sm выявлено достоверное ее снижение в ЛЖ и ПЖ в одном направлении по мере прогрессирования заболевания. Так во 2 и 3 группах для ЛЖ данный показатель меньше, чем в группе контроля на 7% и 8% соответственно. Для ПЖ данный показатель достоверно не отличался между группами, но был меньше, чем в контроле на 8%. Показатели диастолической функции ЛЖ и ПЖ, ранняя диастолическая скорость волны Em, также достоверно различалась, и снижалась по

Таблица 3

Состояние систолической и диастолической функции ЛЖ и ПЖ у больных со стабильной стенокардией II-III Ф. КЛ и признаками ХСН

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа
МЖП			
Sm	5,3±1,3	4,95±1,4	4,96±1,2
Em	5,4±2,8	4,15±1,2	3,9±2,3
Am	3,8±2,3	5,1±1,9	4,89±1,9#
Em/Am	1,42	0,8	0,8
Свободная стенка ПЖ			
Sm	7,5 ±2,3	6,9±1,8*	6,9±2,1#
Em	7,4±3,3	5,9±2,8	4,94±3,1
Am	6,8±2,9	7,2±2,7	6,63±2,3*
Em/Am	1,08	0,8	0,75

Примечание: систолическая волна Sm и две диастолические волны Em и Am, локализуемые в области свободной стенки правого желудочка (ПЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), на равном расстоянии между эндо- и миокардом.

* - достоверные различия с контролем ($p<0,05$); # - достоверные различия со 2 группой ($p<0,05$).

мере прогрессирования заболевания для ЛЖ во 2 и 3 группах по сравнению с 1 группой на 24% и 28% соответственно, для ПЖ на 21% и 34% соответственно. При изучении поздней диастолической скорости ЛЖ и ПЖ волны Am у пациентов изучаемых групп с контрольной группой выявлено статистически достоверное увеличение во 2 и 3 группе для ЛЖ на 34% и 29%, для ПЖ на 6% и 2% соответственно. Отношение Em/Am у больных 2 и 3 групп для ЛЖ достоверно не отличалось между группами и было ниже, чем в контроле на 25%, для ПЖ на 30% и 44% соответственно (результаты представлены в таблице 3).

Анализируя продолжительность каждой волны, было отмечено увеличение времени замедления диастолической волны Em для левого и правого желудочек у больных 2 и 3 групп в сравнении с контрольной группой.

Кроме того, скорость Sm была значительно ниже на тех сторонах митрального кольца, которые соответствовали стенкам ЛЖ с нарушенной регионарной сократимостью.

Более выраженное угнетение диастолической и сократительной функции миокарда желудочков у геронтологических больных с признаками ХСН и наличием высокой концентрации NO плазмы крови можно объяснить прямым повреждающим действием NO на кардиомиоциты и периферические ткани организма человека, модулированием активности нейрогуморальной системы, функции эндотелия и ряда других факторов. Доказанным является тот факт, что NO индуцирует процесс запрограммированной гибели кар-

Таблица 4

Взаимосвязь показателей нитроксидпродуцирующей функции эндотелия и систолической и диастолической функции левого желудочка в группах пациентов среднего и старческого возраста

Признаки	Коэффициент корреляции
Sm 3 гр. - NO ₂	0,35
NO ₃ - Sm 3 гр.	0,65
Sm 3 гр. - NO ₃	0,34
NOx - Em 3 гр.	-0,35
NOx - Em 3 гр.	-0,40
NO ₂ 2 гр. - D1 3 гр.	0,75
NOx 1 гр. - V1cm/c 3 гр.	-0,43
NO ₂ 1 гр. - V1cm/c 2 гр.	0,38
NOx 1 гр. - Do ПА 2 гр.	0,75

Примечание: в таблице приведены только статистически значимые коэффициенты корреляции при $p < 0,05$.

диомиоцитов (апоптоз). Так, у больных с признаками ХСН снижение количества жизнеспособных кардиомиоцитов в результате их апоптоза приводит к нарушению диастолической и систолической функции миокарда и прогрессированию заболевания.

Учитывая, что нарушение эндотелиальной дисфункции может приводить к изменению систолической и диастолической функции левого и правого желудочков, был проведён корреляционный анализ для установления наличия и характера взаимосвязей между указанными показателями. Имелась слабая взаимосвязь между показателями нитроксидпродуцирующей функции эндотелия в контрольной группе с показателями скорости плечевой артерии (после проведённой пробы с реактивной гиперемией) у больных среднего возраста. Кроме этого, выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между скоростью (до и после пробы с реактивной гиперемией), диаметром (после пробы с реактивной гиперемией) и нитроксидпродуцирующей функцией эндотелия у геронтологических и больных среднего возраста (результаты представлены в таблице 4).

Полученные данные позволяют предположить, что изменения в системе систолической и диастолической функции желудочков неразрывно связаны с изменениями со стороны эндотелия. У больных со стабильной стенокардией напряжения II-III Ф КЛ при развитии ХСН выявлена дисфункция эндотелия, патогенетически взаимосвязанная с нарушением систолической и диастолической функции желудочков сердца, исследованная методом ТДЭхоКГ.

Выводы: 1. У больных со стабильной стенокардией напряжения II-III Ф. КЛ при развитии ХСН выявлено существенное нарушение механизмов регуляции тонуса сосудов, проявляющееся увеличением исходного диаметра плечевой артерии, увеличением скорости кровотока и процента ее прироста, диаметра сосуда и парадоксального снижения скорости, утолщением слоя интима-медиа; причем эти изменения более выражены у больных старших возрастных групп.

2. У геронтологических больных со стабильной стенокардией напряжения II-III Ф. КЛ при развитии ХСН выявлено образование высокой концентрации NO, у больных среднего возраста низкой концентрации NO. При корреляционном анализе выявлена зависимость скоростных показателей и диаметра плечевой артерии от показателей нитроксидпродуцирующей функции эндотелия.

3. У больных со стабильной стенокардией напряжения II-III Ф КЛ при развитии ХСН происходит нарушение систолической и диастолической функции левого и правого желудочков по мере прогрессирования заболевания и увеличения возраста.

4. У геронтологических больных со стабильной стенокардией напряжения II-III Ф. КЛ и признаками ХСН выявлена зависимость диастолической дисфункции левого желудочка от концентрации оксида азота и снижения систолической функции левого желудочка от показателя чувствительности плечевой артерии (коэффициенты корреляции 0,55-0,75).

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т. Национальные Рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) / Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, М.Г. Глезер и др. // Сердечная недостаточность. - 2006. - Том 7 №2. - С. 52-66.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. К вопросу о классификации хронической сердечной недостаточности на рубеже веков // Сердечная недостаточность.- 2000. - №3. - С 1-7.
3. Возрастные особенности сосудодвигательной функции эндотелия при ишемической болезни сердца / А.А. Кициева, Т.Т. Коган, Г.В. Новикова и др.// ИОРМЖ-3003.- №1. - С. 12-16.
4. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (Nox) в сыворотке крови // Вопр. Биomed. химии.- 2004а. - №1. - С. 79-85.
5. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочка у больных артериальной гипертонией и воз-

-
- можности её коррекции / В.Р.Вебер, М.П. Рубанова, С.В. Жмайлова и др. // Журнал сердечной недостаточности. - 2005. - Том 6. № 3. - С. 107-109.
6. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца у геронтологических больных / Л.И. Кательницкая, А.А. Кициева, Л.А. Хаишев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2003. - №2 (6). - С. 19-24.
 7. Продольная глобальная и сегментарная функции левого желудочка у больных гипертонической болезнью по данным тканевой допплер-эхокардиографии / Е.Н. Павлюкова, О.В. Гусева, В.В. Поддубный // Кардиология. - 2003.- №8.- С. -45-48.
 8. Старение эндотелия сосудов человека и атеросклероз / О.П. Ильинская // Клиническая геронтология. -2002. - №6. - С. 51-54.
 9. Состояние эндотелия и оксида азота при сердечной недостаточности / В.С. Задионченко, И.В. Нестеренко, О.И. Холодкова и др. // Российский кардиологический журнал. - 2005. - №1 (51).- С. 80-87.
 10. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза / И.В. Зотова, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. - 2002. - №4. - С. 58-64.
 11. Crespo MJ, Escobales N, Rodriguesargent C. Endothelial dysfunction in the San Juan hypertensive rat - possible role of the nitric oxide synthase // J Cardiovasc Pharmacol -1996. - №327. -P. 802-808.
 12. Garsia - Fernandez M.A. Doppler tissue imaging // Rev Port Cardiol. - 2001.-№20: Suppl 1:33-47.