

Взаимосвязь процессов ремоделирования сердца с дисфункцией эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью

Абдуллаева Ч. А.¹, Камилова У. К.^{1,2}

¹Ташкентская медицинская академия. Ташкент; ²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации. Ташкент, Узбекистан

Цель. Изучить взаимосвязь между процессами ремоделирования сердца и дисфункцией эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Обследованы 103 больных с постинфарктным кардиосклерозом. Все больные были разделены на 3 группы по функциональному классу (ФК) ХСН: I группу составили 28 больных с ХСН I ФК, II группу — 46 больных II ФК и III группу — 29 больных с III ФК по классификации NYHA. Всем больным проводили эхокардиографию, доплерографию плечевой артерии.

Результаты. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) приводило не только к структурной перестройке ЛЖ, сопровождаемой дилатацией полости, истончением стенок полости, снижением сократительной способности миокарда, но и к изменению геометрической формы ЛЖ. Снижение сократительной способности миокарда ЛЖ сопровождалось нарушением эндотелий-зависи-

мой вазодилатации сосудов, характеризующихся увеличением пульсативного и резистивного индексов, снижением чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига.

Заключение. У больных ХСН процессы ремоделирования сердца сопровождались ремоделированием сосудов, характеризующимся нарушением функциональных и гуморальных показателей дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ремоделирование сердца, дисфункция эндотелия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(1): 16–19
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-16-19>

Поступила 27/05-2015

Принята к публикации 29/10-2015

Relation of the heart remodeling and endothelial dysfunction in chronic heart failure patients

Abdullaeva Ch. A.¹, Kamilova U. K.^{1,2}

¹Tashkent Medical Academy. Tashkent; ²Republic Specialized Scientific-Practical Medical Center for Internal Medicine and Medical Rehabilitation. Tashkent, Uzbekistan

Aim. To study relation of the heart remodeling processes and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. Totally, 103 patients studied with post infarction cardiosclerosis. All patients selected to 3 groups by functional class (FC): I group consisted of 28 patients with CHF I FC, II — 46 patients with II FC and III — 29 patients with III FC by NYHA. All patients underwent echocardiography, dopplerography of brachial artery.

Results. Post infarction remodeling of the left ventricle (LV) led not only to structural remodeling of LV, with chamber dilation, walls thinning, contractility decrease, but to changes of LV geometry. Contractility decrease of LV myocardium followed by the disordered

endothelium-dependent vessel dilation, with increase of pulsative and resistive indexes, sensitivity decrease of brachial artery to the shift tension.

Conclusion. In CHF patients the processes of heart remodeling followed by remodeling of vessels, showing functional and humoral parameters of endothelial dysfunction.

Key words: chronic heart failure, heart remodeling, endothelial dysfunction.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(1): 16–19
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-16-19>

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ДЭ — дисфункция эндотелия, ИМ — инфаркт миокарда, ИСd — индекс диастолической сферичности, ИСs — индекс систолической сферичности, К — напряжение сдвига, КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер ЛЖ, ЛЖ — левый желудочек, МС — миокардиальный стресс, ПА — плечевая артерия, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САС — симпатико-адреналовая система, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация, D — диаметр ПА, DT — время замедления, Fs — фракция укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу, IVRT — время изоволюметрического расслабления миокарда, NO — оксид азота, Pi — пульсативный индекс, Ri — резистивный индекс, Vd — диастолическая скорость кровотока, Vs — систолическая скорость кровотока, Vcp — средняя скорость кровотока, A — скорость наполнения в систолу предсердий, E — скорость раннего диастолического наполнения предсердий, e' — максимальная скорость диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +99890-979-89-40

e-mail: umida_kamilova@mail.ru

[Абдуллаева Ч. А. — с.н.с.-исследователь, Камилова У.К.* — зам. директора по научной работе, ²профессор кафедры терапии ВОП].

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), по-прежнему, остается одним из самых распространенных, тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений всех заболеваний сердечно-сосудистой системы. Проблема распространенности ХСН становится все более актуальной год от года во всех развитых странах. Эта патология резко ухудшает качество жизни больных и в 4 раза повышает риск летального исхода: в течение года он может колебаться от 15% до 50%. Риск внезапной смерти у пациентов с ХСН в 5 раз превышает показатель у лиц без ХСН [1, 2].

ХСН — это сложный клинический процесс, вызванный различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, приводящими к систолической и/или диастолической дисфункциям миокарда желудочков. Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) также является одной из причин развития ХСН: постинфарктное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) сопровождается его структурно-функциональной перестройкой и нарушением систолической и диастолической функций [3, 4]. Ранняя диагностика ХСН и дисфункции ЛЖ, а, следовательно, и раннее начало лечения таких больных — залог успеха в профилактике смертности от ХСН [5, 6]. На ранних этапах развития дисфункции ЛЖ происходит активация нейрогуморальных систем — повышение активности симпатoadреналовой системы (САС) способствует активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и других нейрогормонов и медиаторов, включая цитокины, эндотелины, систему натрийуретических пептидов [7].

У больных с ХСН процессы ремоделирования затрагивают не только камеры сердца, но и периферические сосуды, что характеризуется ремоделированием сосудов, обусловленным дисфункцией эндотелия (ДЭ) [8, 9]. Ведущая роль в развитии последней принадлежит нарушению биодоступности эндотелий-продуцируемого оксида азота (NO), поэтому угнетение синтеза NO рассматривают как один из основных патогенетических механизмов прогрессирования ХСН. Активные формы кислорода, образующиеся при усилении окислительного стресса, могут повреждать эндотелий сосудов и снижать секрецию NO, что ведет к усугублению ДЭ, проявляющемуся усиленной вазоконстрикцией, гиперкоагуляцией и пролиферацией гладких мышечных клеток [10, 11]. Доказано, что основными маркерами ДЭ являются снижение эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов, изменение содержания в крови регуляторных пептидов: эндотелина-1, фактора Виллебранда [12, 13].

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи процессов ремоделирования сердца и ДЭ у больных с ХСН.

Материал и методы

Обследованы 103 больных мужского пола, в возрасте 40-55 лет с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС). Все больные были разделены на три группы по функциональному классу (ФК) ХСН согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца — New-York Heart association (NYHA) по данным проведения теста 6-минутной ходьбы: I группу составили 28 больных с ХСН I ФК, II группу — 46 больных с II ФК и III группу — 29 больных с III ФК. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев. В исследование не включали больных с сахарным диабетом. Эхокардиография (ЭхоКГ) была выполнена на аппарате Medison 8000 LIFE (Южная Корея), оснащенном специальным пакетом программ для записи и обработки изображений в режиме тканевого доплера трансторакальным методом в положении лежа и на левом боку в М- и В-режимах в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии (ASE). Оценивали: конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР), индексы диастолической и систолической сферичности (ИСd и ИСs), миокардиальный стресс (МС). Конечные систолический и диастолический объемы (КСО и КДО), фракцию выброса (ФВ) высчитывали по формуле Teicholz, et al. В оценке диастолической функции ЛЖ при ЭхоКГ, согласно Рекомендациям европейской ассоциации специалистов по ЭхоКГ и американского общества эхокардиографистов (2005), использовались показатели трансмитрального кровотока в импульсно-волновом доплеровском режиме, определяли максимальные скорости раннего диастолического наполнения (Е) и наполнения в систолу предсердий (А) и их соотношение (Е/А), время изоволюметрического расслабления миокарда (IVRT), время замедления (DT, мс), максимальная скорость диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (e') и соотношение Е/e'. Сосудодвигательную функцию эндотелия плечевой артерии (ПА) оценивали доплерографическим методом по методике Celemajer DS (1992) на аппарате MEDISON SONOACE-X6 (Южная Корея) с применением линейного датчика 7,5 МГц. Нормальной реакцией ПА считали ее расширение на фоне реактивной гиперемии на $\geq 10\%$ от исходного диаметра. Меньшую степень вазодилатации и вазоконстрикции считали патологической реакцией. Оценивали следующие параметры: D (диаметр) ПА, см; Vs (систолическая скорость кровотока) в ПА, м/с; Vd (диастолическая скорость кровотока) в ПА, м/с; Vcp (средняя скорость кровотока) в ПА, м/с; Pi (пульсативный индекс) = $(Vs - Vd) / Vcp$, отн. ед.; Ri (резистивный индекс) = $(Vs - Vd) / Vs$, отн. ед.; эндотелий-зависимая дилатация (ЭЗВД) = $(D1 - D) / D \cdot 100\%$; K (напряжение сдвига), чувствительность ПА, усл. ед.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием пакета электронных таблиц Excel 6.0. Параметры описывались в виде: $M \pm SD$. Для изучения зависимости между количественными переменными применяли корреляционный анализ с вычислением коэффициента линейной корреляции Пирсона или коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 1

Исходное состояние кровотока в ПА у больных I–III ФК ХСН (M±SD)

Показатели	Контрольная группа	ФК I	ФК II	ФК III
D, см	0,41±0,02	0,43±0,023	0,39±0,034**	0,35±0,012**
Vs, см/с	93,02±2,64	74,09±1,9	68,34±1,71	66,3±2,12**
Vd, см/с	29,43±2,21	19,63±1,45	18,12±1,35	12,66±1,2
Vср, см/с	60,9±2,52	46,9±1,85	42,74±1,41**	39,64±1,74*
Ri, отн.ед	0,65±0,02	0,745±0,018	0,77±0,015	0,87±0,014**
Pi, отн.ед	1,06±0,06	1,185±0,06	1,26±0,04	1,4±0,049*
ЭЗВД, %	11,1±1,8	8,84±1,0	7,85±1,1**	5,17±3,9***
K, усл. ед.	0,14±0,021	0,10±0,012	0,103±0,012**	0,06±0,028**

Примечание: достоверное отличие от контроля: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования выявил, что у пациентов на начальных стадиях ХСН в результате адаптационного процесса сохранялись нормальные показатели ФВ и фракции укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу (Fs) с недостоверным увеличением КСП, КДП, КДО и КСО по сравнению с нормальными значениями. С увеличением степени ХСН уменьшались ФВ ЛЖ и Fs, как основные показатели систолической функции ЛЖ. У больных со II ФК ХСН отмечалось снижение ФВ на 21% ($p < 0,001$), по сравнению с показателями ФВ больных с I ФК ХСН, что сопровождалось также уменьшением Fs на 22,8% ($p < 0,001$), соответственно, по сравнению с показателями Fs больных с I ФК ХСН. Показатели КСО у больных с II ФК ХСН были достоверно выше на 24,9% ($p < 0,001$), соответственно, по сравнению со значениями КСО у больных с I ФК ХСН, а КСР на 13,9% ($p < 0,01$), соответственно, по сравнению со значениями КСР у больных с I ФК ХСН. Показатель ударного объема, имел тенденцию к снижению при повышении внутримиокардиального напряжения желудочков, дилатации камер сердца, а индекс массы миокарда ЛЖ и толщина стенок имели тенденцию к увеличению. Показатели МС, характеризующего нагрузку на стенки ЛЖ, у больных с ХСН II ФК были выше на 10,1% ($p < 0,01$), вероятно за счет повышения внутримиокардиального напряжения ЛЖ. Для оценки геометрической перестройки ЛЖ вычислялись следующие параметры: относительная толщина стенок ЛЖ, ИСd и ИCs, которые у больных с ХСН II ФК имели тенденцию к увеличению. Прогрессирование ХСН сопровождалось еще более выраженной структурной перестройкой ЛЖ, увеличилась степень дилатации ЛЖ, характеризующаяся увеличением у больных III ФК КДП на 15,8% ($p < 0,001$) и КДО на 23,5% ($p < 0,02$), соответственно, по сравнению с показателями больных с I ФК ХСН. Показатели КСР были достоверно выше у больных с III ФК ХСН на 28,9% ($p < 0,001$), соответственно, по сравнению с показателями больных с I ФК ХСН, а пока-

затели КСО увеличились на 42,86% ($p < 0,001$) по сравнению с показателями КСО у больных с I ФК ХСН.

Состояние сократительной способности миокарда ЛЖ у больных с III ФК ХСН характеризовалось неуклонным снижением ФВ на 35,1% ($p < 0,001$), что сопровождалось уменьшением Fs на 29,9% ($p < 0,001$), соответственно, по сравнению с показателями у больных с I ФК ХСН. Увеличение продольных размеров сердца у больных с III ФК ХСН составляло в диастолу — 1,25%, в систолу — 5,1% ($p < 0,001$), соответственно, по сравнению с показателями у больных с I ФК ХСН, что сопровождалось увеличением индексов ИСd и ИCs на 8,9% и 11,9% ($p < 0,05$). Повышение внутримиокардиального давления в конечно-систолический период характеризовалось достоверным увеличением МС на 21,5% ($p < 0,01$), соответственно, по сравнению с показателями у больных с ХСН I ФК. Оценка показателей диастолической функции показало, что у больных с ХСН могут наблюдаться нормальные значения E/A при увеличенных значениях IVRT и DT ЛЖ, что должно учитываться при диагностике. Таким образом, постинфарктное ремоделирование ЛЖ приводит не только к структурной перестройке ЛЖ, сопровождаемое дилатацией полости, ее истончением, снижением сократительной способности миокарда, но и к изменению геометрической формы ЛЖ.

Изучение показателей ДЭ, оцениваемых по результатам вазомоторной реакции ПА выявили, что у больных с I ФК ХСН Vs в ПА была достоверно ниже на 19,6% ($p < 0,01$), а Vd на 33,4% ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Исходные показатели — Ri, отражающий состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения у больных с I ФК ХСН, был достоверно выше, по сравнению с контрольной группой на 9,5%, а Pi, косвенно отражающий тонус сосуда, — на 13,9% ($p < 0,01$). ЭЗВД составила в контрольной группе 11,4±1,7%, а у больных с I ФК отмечалось снижение этого показателя на 22,5%, по сравнению с контрольной группой (таблица 1).

Снижение Д ПА у больных со II ФК ХСН составило 6,9%, по сравнению с показателями контрольной группы. При этом снижение V_s и V_d в ПА составили 25,9% и 38,2% (p<0,01), соответственно, по сравнению с контрольной группой. V_{ср} у больных со II ФК ХСН была снижена на 29,7%, тогда как R_i и P_i были достоверно выше на 13,8% и 21,4% по сравнению с данными здоровых лиц (p<0,01). У больных со II ФК ХСН отмечалось снижение ЭЗВД и чувствительности ПА к К на 31,2% и 26,5% от показателей контрольной группы (p<0,01).

Анализ полученных результатов показал, что ДЭ у больных ХСН была связана с прогрессированием заболевания и характеризовалась снижением ЭЗВД, парадоксальной вазоконстрикцией, которые были наиболее выражены у больных с III ФК ХСН. Снижение V_s у этой группы больных составило 26,1%, V_d — 57% (p<0,001), соответственно, по сравнению с контрольной группой. Отмечалось снижение и V_{ср} на 34,8%, по сравнению с данными здоровых лиц, составляя 36,7±1,49 см/с, соответственно. У больных III ФК ХСН снижение ЭЗВД, по сравнению с показателем контрольной группы составило 54,7% (p<0,001), которое сопровождалось выраженным снижением показателя чувствительности ПА к К — на 59,7% (p<0,001). P_i и R_i превышали показатели

контрольной группы на 35,5% и 28,4%, соответственно (p<0,01). При этом ЭЗВД снизилась у 66% больных, у 28% отмечалась патологическая вазоконстрикция и лишь у 4% больных ЭЗВД сохранялась в норме. Анализ полученных данных показал прямую корреляционную зависимость между показателями ФВ и ЭЗВД (r=0,56), отрицательную корреляционную зависимость с P_i (r=-0,629), R_i (r=-0,71).

Заключение

Таким образом, постинфарктное РЛЖ приводит не только к структурной перестройке ЛЖ, сопровождаемой дилатацией полости, истончением полости, снижением сократительной способности миокарда, но и к изменению геометрической формы ЛЖ. У больных I ФК ХСН продольные размеры ЛЖ значительно преобладали над поперечными, и ЛЖ еще сохранял свою эллипсоидную форму, но по мере прогрессирования процесса увеличение, в большей степени поперечных размеров, с увеличением индекса сферичности приводило к тому, что ЛЖ приобретал более шарообразную форму. Снижение сократительной способности миокарда ЛЖ сопровождалось нарушением ЭЗВД сосудов, характеризующихся увеличением P_i и R_i, снижением чувствительности ПА к К.

Литература

- Engelkriet PM, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, et al. To die with of from heart failure: a difference that counts: is heart failure underrepresented in national mortality statistics? *Eur J Heart Fail* 2011; (13): 377-80.
- Sherazi S, Zaręba W. Diastolic heart failure: Predictors of mortality *Cardiology Journal* 2011; 18(3): 222-32.
- Gaasch WH, Delorey DE, St John Sutton MG, Zile MR. Patterns of structural and functional remodeling of the left ventricle in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 102(4): 459-62.
- Desai RV, Meyer P, Ahmed MI, et al. Relation ship between left and right ventricular ejection fractions in chronic advanced systolic heart failure: insights from the BEST trial. *Eur J Heart Failure* 2010; 13: 392-7.
- Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1750-7.
- Nguyen JS, Lakkis NM, Bobek J, et al. Systolic and diastolic myocardial mechanics in patients with cardiac disease and preserved ejection fraction: impact of left ventricular filling pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(12): 1273-80.
- Niebauer J. Effects of exercise training on inflammatory markers in patients with heart failure. *Heart Fail Rev* 2008; 13(1): 39-49.
- Fischer D, Rossa S, Landmesser U, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J* 2005; 26: 65-9.
- Bauersachs J, Widder JD. Endothelial dysfunction in heart failure. *Pharmacological Reports* 2008; 60:119-26.
- Horn P, Cortese-Krott MM, Nicolas A, et al. Circulating microparticles carry a functional endothelial Nitric Oxide synthase that is decreased in patients with endothelial dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2012; 2: e003764
- Hsieh HJ, Liu CA, Huang B, et al. Shear-induced endothelial mechanotransduction: the interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications. *J Biomed Sci* 2014 Jan 13; 21(1): 3. doi: 10.1186/1423-0127-21-3.
- Deanfield J, Donald A, Ferri C, et al. Endothelial function and dysfunction. Part 1: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23(1): 7-16.
- Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005; 111: 363-8.