

УДК 616.36-02:616.5-002.52-053.6

БОГМАТ Л.Ф., НИКОНОВА В.В., ТОЛМАЧЕВА С.Р., ВВЕДЕНСКАЯ Т.С.
ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ПРИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ СЕРДЦА У ПОДРОСТКОВ С ПАТОЛОГИЕЙ МИОКАРДА

Резюме. Установлено, что только у подростков с I типом диастолической дисфункции левого желудочка происходит значительная активация симпатoadреналовой системы, а у больных со II и III типом зарегистрирована растущая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Среди факторов, способствующих прогрессированию диастолической дисфункции левого желудочка, наибольшая роль принадлежит составляющим ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, особенно альдостерону.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, симпатoadреналовая система, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, подростки.

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в лечении и профилактике хронической сердечной недостаточности (ХСН), связанной с нарушениями систолической функции миокарда, результаты международных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что ХСН остается одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных синдромокомплексов [1]. Установлено, что более чем у 40 % пациентов с клиническими признаками ХСН систолическая функция миокарда левого желудочка сохраняется ненарушенной или незначительно сниженной [2, 3], но при этом регистрируются признаки релаксационных нарушений миокарда различной степени выраженности, подтверждающие тот факт, что причиной ХСН являются также диастолические расстройства [4, 5]. Кроме того, показано, что функциональный класс (ФК) по NYHA, толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных ХСН более тесно коррелируют с нарушением диастолической функции, особенно рестриктивного типа, чем систолической [6, 7]. Существуют также данные о том, что нарушения диастолических свойств миокарда обычно предшествуют снижению насосной функции ЛЖ [8].

Доказано, что в механизмах формирования и прогрессирования ХСН, прежде всего за счет систолической дисфункции, особая роль принадлежит нейрогуморальным системам — симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС). Активация САС и РААС на начальных эта-

пах ХСН оказывает определенное позитивное воздействие на сердечно-сосудистую систему, повышая сократительную способность миокарда, увеличивая венозный приток крови к сердцу (преднагрузку) и давление наполнения желудочков. Благодаря активации этих систем удается в течение некоторого времени обеспечивать достаточный сердечный выброс, минутный объем, а также поддерживать на оптимальном уровне артериальное давление и перфузию органов и тканей [9, 10].

Однако продолжительная гиперактивация САС и РААС приводит к избыточному увеличению общего периферического сосудистого сопротивления (за счет избыточного и постоянного спазма артериол) и постнагрузки, снижению перфузии органов и тканей [11–14]. Все эти данные относятся к больным с ХСН, развившейся за счет снижения насосной функции миокарда. Диастолическая дисфункция, механизмы ее формирования и прогрессирования менее изучены.

В связи с этим было важно изучить особенности нейрогуморального обеспечения подростков с па-

Адрес для переписки с авторами:
Никонова Виктория Вадимовна
E-mail: 274964@mail.ru

© Богмат Л.Ф., Никонова В.В., Толмачева С.Р.,
Введенская Т.С., 2015
© «Здоровье ребенка», 2015
© Заславский А.Ю., 2015

тологией миокарда при различных вариантах диастолической дисфункции левого желудочка сердца.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 70 подростков 13–18 лет с патологией миокарда (из них 37 — с аритмиями, 18 — с диспластической кардиомиопатией, 15 — с артериальной гипертензией).

Морфофункциональные параметры сердца изучали с помощью ультразвукового исследования в М- и В-режимах с использованием датчика 3,5 МГц на аппарате Sonoline-SL1, фирмы Siemens по стандартной методике, которая рекомендована Ассоциацией специалистов по эхокардиографии. Определение показателей общей гемодинамики проводили, оценивая показатели ударного (УО) и минутного объема (МО) крови, общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Troy (1977): $\text{ММЛЖ (г)} = 0,8 \cdot \{1,04 \cdot ([\text{КДР} + \text{ТМд} + \text{ТМ}_{\text{МЖП}}]^3 - [\text{КДР}]^3)\} + 0,6$. Индекс массы миокарда ЛЖ определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ): $\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ}/\text{ПТ}$.

Функцию диастолы ЛЖ изучали в импульсном доплеровском режиме с картированием трансмитрального потока с верхушечного доступа четырехкамерного сердца. По кривой трансмитрального диастолического потока измерялись следующие параметры:

1. Максимальная скорость потока в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е, м/с).
2. Скорость потока в фазу позднего диастолического наполнения ЛЖ в систолу предсердия (А, м/с).
3. Время замедления скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения (DT, с).
4. Время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT, с).
5. Соотношение скоростей в фазе раннего диастолического и позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е/А).

Для выявления типа диастолической дисфункции (ДД) проводилась проба с изометрической нагрузкой. При этом производится регистрация трансмитрального диастолического потока до и в конце 3-й минуты подъема нижней конечности под углом 30–45° к горизонтальной поверхности и удержанием ее с усилием, равным весу ноги. Оценивали: максимальную скорость потока в фазу раннего наполнения диастолы ЛЖ (пик Е, м/с), скорость потока в фазу позднего наполнения диастолы ЛЖ в систолу предсердий (пик А, м/с), соотношение Е/А, время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT, с) и время снижения скорости потока в фазу раннего наполнения диастолы (DT, с).

Определение активности ренина плазмы (АРП), ангиотензина II (А-II) и альдостерона (Альд) проводилось в сыворотке крови радиоиммунологическим методом (IMMUNOTECH, Чехия). Суточная

экскреция катехоламинов с мочой определялась флюорометрическим методом (по Э.Ш. Матлиной, 1965). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statgrafics Centurion на IBM PC/Pentium-4.

Результаты и их обсуждение

При изучении клинической симптоматики у подростков с патологией миокарда было установлено, что у 27,3 % из них жалобы отсутствовали, у 14,4 % отмечались кардиалгии колющего характера, которые возникали в процессе физических нагрузок и после них, 25,5 % жаловались на перебои в работе сердца и ускоренное сердцебиение в состоянии покоя, а у 7,3 % отмечалась одышка даже при минимальных физических нагрузках, но все они плохо переносили обычные для детей физические нагрузки.

При оценке морфофункциональных параметров сердца в сравнении с группой контроля установлено достоверное увеличение диаметра корня аорты ($p < 0,05$), тенденция к расширению диаметра левого предсердия ($p < 0,1$), утолщение задней стенки левого желудочка сердца ($p < 0,01$), а также достоверное увеличение массы миокарда ЛЖ ($p < 0,01$) и индекса массы миокарда ЛЖ ($p < 0,01$). При этом показатели систолической функции не отличались от группы контроля и находились в пределах нормальных значений (табл. 1).

При изучении параметров диастолической функции ЛЖ выявлены некоторые особенности. Так, временные показатели (IVRT и DT) практически не отличались от группы контроля, в то же время пик Е, который характеризует скорость первой фазы пассивного наполнения ЛЖ, был достоверно ниже в группе подростков с патологией миокарда ($p < 0,01$), равно как и пик А, который характеризует скорость в активную, предсердную фазу наполнения ЛЖ, был также достоверно ниже ($p < 0,01$), при этом соотношение Е/А имело лишь тенденцию к увеличению ($p < 0,1$). Эти данные свидетельствуют о формировании нарушений диастолической функции ЛЖ у исследуемых подростков (табл. 2).

Для уточнения типа диастолической дисфункции миокарда ЛЖ сердца всем подросткам основной группы проведена проба с изометрическим напряжением. По результатам этой пробы были выделены три подгруппы в соответствии с показателем соотношения Е/А. В первую подгруппу вошли лица, у которых соотношение Е/А было меньше 1,5 у.е., во вторую — подростки, у которых Е/А находилось в пределах 1,5–2 у.е., и в третью — те, у которых Е/А было более 2 у.е.

У подростков первой подгруппы по сравнению с группой контроля установлено достоверное снижение волны Е ($p < 0,01$), прирост волны А ($p < 0,01$) и, соответственно, снижение соотношения Е/А ($p < 0,01$), что свидетельствует о нарушении первой фазы релаксации ЛЖ. Тенденция к увеличению времени замедления потока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) также подтверждает

формирование в этой подгруппе I типа ДДЛЖ (тип замедленной релаксации) (табл. 2).

Во второй подгруппе подростков по сравнению с контролем установлена лишь тенденция к снижению пика E ($p < 0,1$), при этом параметры пика A практически не отличались, что способствовало достоверному уменьшению соотношения E/A ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание значительное снижение времени замедления скорости пото-

ка в фазу раннего наполнения ЛЖ (DT) ($p < 0,05$) и уменьшение времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) ($p < 0,01$). Выявленные изменения показателей свидетельствуют о формировании у этих подростков признаков II типа ДДЛЖ (псевдонормализации) (табл. 2).

В третьей подгруппе подростков по сравнению с контрольной группой зарегистрировано достоверное снижение пиков E ($p < 0,01$) и A ($p < 0,01$),

Таблица 1. Эхокардиографические параметры сердца у подростков с патологией миокарда ($M \pm m$)

| Параметры | Контрольная группа (n = 30) | С патологией миокарда (n = 70) |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| ДА, см | 2,49 ± 0,03 | 2,61 ± 0,04** |
| ДЛП, см | 2,47 ± 0,03 | 2,52 ± 0,03 |
| КДР, см | 4,62 ± 0,08 | 4,58 ± 0,09 |
| КСР, см | 2,85 ± 0,05 | 2,75 ± 0,08 |
| КДО, см ³ | 99,53 ± 4,34 | 101,37 ± 2,14 |
| ИКДО | 93,31 ± 4,05 | 98,56 ± 4,10 |
| КСО, см ³ | 31,65 ± 1,54 | 29,89 ± 2,31 |
| ДПЖ, см | 1,93 ± 0,04 | 1,92 ± 0,05 |
| ТМ, см | 0,61 ± 0,01 | 0,65 ± 0,01** |
| ТМЖП, см | 0,65 ± 0,01 | 0,66 ± 0,01 |
| ММЛЖ, г | 90,86 ± 3,85 | 108,87 ± 6,57** |
| ИММЛЖ, г/м ² | 53,54 ± 1,60 | 61,45 ± 3,10** |
| УО, см ³ | 68,04 ± 3,16 | 67,44 ± 3,18 |
| МО, л/мин | 4,74 ± 0,23 | 4,57 ± 0,25 |
| ОПСС, дин • с • см ⁻⁵ | 1455,86 ± 63,34 | 1554,70 ± 58,19 |
| ФВ, % | 68,07 ± 0,74 | 68,67 ± 1,29 |

Примечание: ** — $p < 0,01$ в сравнении с группой контроля.

Таблица 2. Параметры диастолической функции левого желудочка сердца у подростков с патологией миокарда ($M \pm m$)

| Параметры | Контрольная группа (n = 10) | Типы диастолической дисфункции | | |
|-----------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------|------------------|
| | | I тип (n = 21) | II тип (n = 17) | III тип (n = 16) |
| E, м/с | 103,90 ± 9,56 | 72,33 ± 4,05** | 92,26 ± 6,80 | 76,81 ± 8,25* |
| A, м/с | 51,37 ± 5,22 | 59,32 ± 3,93** | 53,08 ± 3,73** | 34,21 ± 4,07* |
| E/A, у.е. | 1,88 ± 0,05 | 1,19 ± 0,06* | 1,73 ± 0,03 | 2,27 ± 0,08 |
| DT, с | 0,128 ± 0,001 | 0,126 ± 0,001** | 0,124 ± 0,002 | 0,126 ± 0,001** |
| IVRT, с | 0,068 ± 0,001 | 0,068 ± 0,001* | 0,067 ± 0,001 | 0,064 ± 0,001** |

Примечание: ** — $p < 0,01$ в сравнении с группой контроля.

Таблица 3. Показатели САС и РААС в зависимости от типа диастолической дисфункции сердца у подростков с патологией миокарда ($M \pm m$)

| Показатель | Контрольная группа (n = 10) | I тип (n = 21) | II тип (n = 17) | III тип (n = 16) |
|-------------------------|-----------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Адреналин, нмоль/сут | 24,38 ± 1,81 | 41,83 ± 9,98* | 26,08 ± 7,43 | 28,70 ± 5,02 |
| Норадреналин, нмоль/сут | 108,98 ± 7,90 | 150,30 ± 26,32** | 127,53 ± 26,13 | 118,24 ± 18,00 |
| Ренин, (нг/мл)/час | 0,56 ± 0,06 | 0,75 ± 0,15 | 0,88 ± 0,18* | 0,94 ± 0,13* |
| Ангиотензин II, пмоль/л | 23,03 ± 2,15 | 25,04 ± 5,71 | 30,86 ± 2,62** | 29,30 ± 2,42* |
| Альдостерон, пг/мл | 73,04 ± 16,20 | 110,31 ± 17,99 | 165,86 ± 34,48** | 132,17 ± 12,05** |

Примечания: * — $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля; ** $p < 0,01$ в сравнении с группой контроля.

увеличение соотношения E/A ($p < 0,01$). Кроме того, отмечено замедление скорости потока в фазу раннего наполнения ЛЖ (DT), а также тенденция к уменьшению времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) ($p < 0,1$).

Полученные результаты свидетельствуют о формировании наиболее выраженных нарушений диастолической функции миокарда левого желудочка сердца так называемого рестриктивного типа, за счет снижения как волны E, так и волны A, с увеличением их соотношения более 2,0 ед.

Известно, что на начальных этапах формирования хронической сердечной недостаточности активация САС оказывает позитивное адаптационно-компенсаторное влияние на сердечно-сосудистую систему. Однако в последующем гиперактивация САС становится одним из факторов прогрессирования патологического процесса, прежде всего за счет кардиотоксических эффектов избытка катехоламинов, а также перегрузки кардиомиоцитов кальцием, что ведет к повышению жесткости миокарда и формированию диастолической дисфункции [9, 12].

При изучении уровня экскреции катехоламинов у подростков с ПМ с учетом характера изменений диастолической функции было установлено, что наибольшая активность этой системы наблюдается у подростков с начальными проявлениями диастолической дисфункции, т.е. с нарушенной релаксацией (табл. 3). На последующих этапах развития диастолических нарушений отмечено лишь некоторое повышение экскреции норадреналина, которое не достигает уровня достоверности, но при этом происходит значительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы за счет всех ее составляющих, но особенно значимо повышается уровень альдостерона (табл. 3).

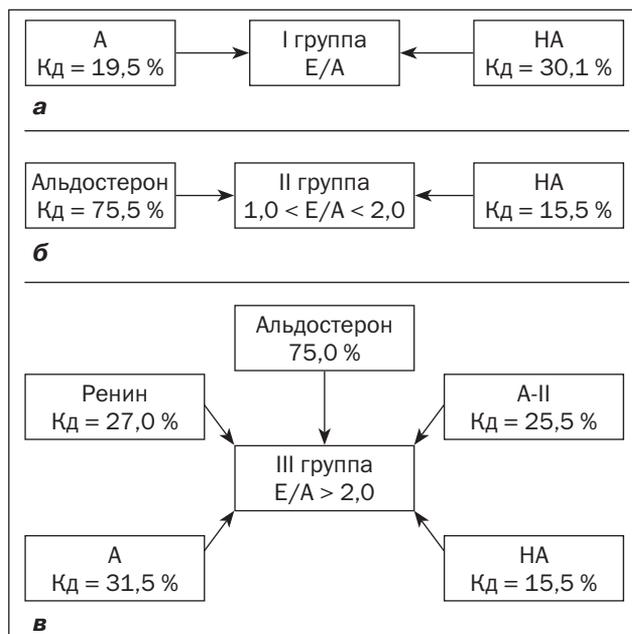


Рисунок 1. Нейрогуморальные факторы формирования различных типов диастолического наполнения ЛЖ сердца у подростков с ПМ

Регрессионный анализ позволил выделить компоненты, которые являются наиболее значимыми в формировании отдельных типов диастолической дисфункции ЛЖ.

Так, в первой подгруппе подростков соотношение E/A ассоциируется с показателями адреналина (Кд = 19,5 %) и норадреналина (Кд = 30,1 %), доля участия которых достаточно высока (рис. 1а).

У подростков со II типом ДДЛЖ (псевдонормализация) формирование изменений функции происходит под значительным влиянием альдостерона (75,5 %) и лишь частично — норадреналина (Кд = 15,5 %) (рис. 1б).

В формировании III типа диастолического наполнения ЛЖ установлено многокомпонентное влияние нейрогуморальных систем, но со значительным преобладанием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (рис. 1в).

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить наиболее значимые нейрогуморальные факторы формирования и прогрессирования диастолической дисфункции миокарда левого желудочка сердца у подростков со вторичными (невоспалительными) кардиомиопатиями. Наибольшее значение в процессах прогрессирования диастолической дисфункции имеют компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и более всего — альдостерон.

Список литературы

1. Хамуев Я.П. Проблемы диастолической дисфункции левого желудочка: определение, патофизиология, диагностика // Кардиология. — 2011. — № 11. — С. 71-82.
2. Березин А.Е. Систолическая и диастолическая сердечная недостаточность: две стороны одного процесса? Обзор литературы // Укр. мед. часопис. — 2014. — № 3 (101). — С. 45-53.
3. Агеев Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства // Сердеч. недостаточность. — 2010. — № 11. — С. 5-10.
4. Ouzounian M. Diastolic heart failure: mechanisms and controversies // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. — 2008. — № 5. — P. 375-386.
5. Капелько В.И. Диастолическая дисфункция // Кардиология. — 2011. — № 1. — С. 34-38.
6. Штегман О.А. Систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка: самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса? // Кардиология. — 2004. — № 2. — С. 82-86.
7. Rony L, Shammass, Nazim Uddin Azam Khan, Rajasekar Nekkanti, Assad Movahed. Diastolic heart failure and left ventricular diastolic dysfunction: What we know, and what we don't know! // International. J. of Cardiology. — 2007. — № 115. — P. 284-292.
8. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects // Cardiovasc. Ultrasound. — 2005. — № 4. — P. 3-9.
9. Бобров В.А. Состояние прессорных и депрессорных нейрогуморальных субстанций и факторов прогрессирования хронической сердечной недостаточности // Укр. кардиол. журн. — 2014. — № 5. — С. 52-59.
10. Скворцов А.А. Роль нейрогормональных систем в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Рос. мед. журн. — 2009. — № 2. — С. 14-19.
11. Мясников Г.В. Нейрогормоны и цитокины у больных с начальной хронической сердечной недостаточностью вследствие АГ в зависимости от наличия инсулинорезистентности // Укр. мед. часопис. — 2008. — № 1 (63). — С. 38-42.

12. Рак Л.І. Стан системи ренін-ангіотензин-альдостерон при різних формах патології міокарда у дітей і підлітків // Укр. радіологічний журн. — 2010. — № 3. — С. 317-320.

13. Verdecchia P. Evidence for cardiovascular, cerebrovascular, and renal protective effects of renin-angiotensin system blockers // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* — 2012. — № 6 (2). — P. 81-91.

14. Федорова О.А. Блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів с високим кардіоваскулярним ризиком и коморбидними состояниями // Укр. мед. часопис. — 2013. — № 3 (95). — С. 23-28.

Получено 10.12.14 ■

Богмат Л.Ф., Ніконова В.В., Толмачова С.Р., Введенська Т.С.
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків
НАМН України», м. Харків

ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ ВЗАЄМОВІДНОСИН ПРИ ДІАСТОЛІЧНІЙ ДИСФУНКЦІЇ СЕРЦЯ В ПІДЛІТКІВ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ МІОКАРДА

Резюме. Встановлено, що тільки в підлітків із I типом діастолічної дисфункції лівого шлуночка відбувається значна активація симпатoadреналої системи, а у хворих із II і III типом зареєстровано зростаючу активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Серед факторів, що сприяють прогресуванню діастолічної дисфункції лівого шлуночка, найбільша роль належить складовим ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, особливо альдостерону.

Ключові слова: діастолічна дисфункція, симпатoadренова система, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, підлітки.

Bohmat L.F., Nikonova V.V., Tolmacheva S.R.,
Vvedenskaia T.S.

State Institution «Institute of Children and Adolescents Health
Care of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
Kharkiv, Ukraine

FEATURES OF NEUROHUMORAL RELATIONS IN DIASTOLIC DYSFUNCTION OF THE HEART IN ADOLESCENTS WITH MYOCARDIAL PATHOLOGY

Summary. It is found that only in adolescents with I type left ventricular diastolic dysfunction, there is a significant activation of sympathoadrenal system, and in patients with type II and III, increasing activation of the renin-angiotensin-aldosterone system is detected. Among the factors leading to the progression of left ventricular diastolic dysfunction, the components of the renin-angiotensin-aldosterone system, especially aldosterone, play the largest role.

Key words: diastolic dysfunction, sympathoadrenal system, renin-angiotensin-aldosterone system, adolescents.