

УДК 616.12-008+616.12+616.126.42

Т. В. НалужнаДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет»**ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ТА ДІАСТОЛІЧНА
ДИСФУНКЦІЯ СЕРЦЯ У ХВОРИХ
НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ
В ПОЄДНАННІ ІЗ СИНДРОМОМ
ПРОЛАБУВАННЯ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА****Ключові слова:** синдром пролабування мітрального клапана, ендотелін-1, діастолічна дисфункція.**Резюме.** У статті наведено дані щодо розвитку у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні із синдромом пролабування мітрального клапана ендотеліальної та діастолічної дисфункції. Доведено наявність у таких хворих підвищеного вмісту в крові рівня ендотеліну-1. Встановлено взаємозв'язок між підвищеним рівнем ендотеліну-1 та деякими патогенетичними ознаками синдрому пролабування мітрального клапана та ішемічної хвороби серця, зокрема, рівнем магнію в крові, тривалістю інтервалу QT тощо. Серед основних типів діастолічної дисфункції верифіковано переважання I типу – порушення розслаблення. В той же час, у більшості таких хворих збільшувалася частка осіб із рестриктивним типом діастолічної дисфункції.**Вступ**

Прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС) в поєднанні з синдромом пролабування мітрального клапана (ПМК) тісно пов'язане з ендотеліальною дисфункцією. При стабільній стенокардії (СС) із синдромом ПМК спостерігаються функціональні й структурні зміни ендотелію судин, внаслідок чого виникає вазоконстрикція, активуються механізми коагуляції, міграції й проліферації гладком'язових клітин судин та субендокарда [1].

Ендотелій є функціонально найактивнішим компонентом стінки судин не тільки за рахунок стратегічного розташування між нею і кровоплином, але й завдяки здатності виробляти різноманітні медіатори, які регулюють тонус судин, процеси росту, функцію тромбоцитів і коагуляцію [4, 10].

Ендотелій продукує вазорелаксуючі (ендотеліальний фактор релаксації, простагліцин, ендотеліальний фактор гіперполяризації) і вазоконстрикторні (ендотелін-1) речовини. В ендотелії є ферменти, які можуть активувати ангіотензинперетворювальний фермент, інактивувати вазоактивні субстанції (моноаміноксидаза). Тому вивчення функції ендотелію у хворих на ІХС із синдромом ПМК має велике значення для розробки раціональних шляхів фармакологічної корекції ішемії міокарда й функції клапанного апарату серця [9].

Останнім часом, як найсильніший з відомих вазоконстрикторів, інтенсивно вивчається ендотелін – представник роду судинорегулюючих пептидів, що кодуються трьома різними генами [2]. Представники роду ендотелінів, зокрема – ендотелін-1, ендотелін-2, ендотелін-3 – продукуються різними тканинами, в яких вони присутні

як модулятори тонусу судин, клітинної проліферації й синтезу гормонів [1]. Найпотужніший ендогенний вазоконстриктор – ендотелін-1. Він відіграє важливу роль у регуляції серцево-судинних функцій, включаючи системний і локальний судинний тонус, серцевий тонус і проникність мікроциркуляторного русла [9].

Ендотелін-1 підвищує скоротливість серця і викликає констрикцію коронарних судин, що призводить до ішемії міокарда чи аритмії. Більше того, ішемія може викликати екстерналізацію рецепторів до ендотеліну-1 у мембранах кардіоміоцитів, що викликає посилення реакції на ендотелін-1 під час ішемії та реперфузії [8].

Одним із ранніх проявів ішемічного ураження є втрата міокардом діастолічної податливості, що призводить до зміни кінцево-діастолічного тиску в лівому шлуночку (ЛШ) і зумовлює зміни атріо-вентрикулярного градієнта тиску та прогресивне підвищення тиску діастолічного наповнення [7].

За сучасними уявленнями, одним з провідних факторів, що беруть участь у структурно-функціональній перебудові лівих відділів серця, вважають феномен трансмітральної регургітації. Частотою причиною дисфункції мітрального клапана з розвитком трансмітральної регургітації при хронічних формах ІХС, зокрема, при СС, є зміни тонусу та скоротливої здатності папілярних м'язів, які є дуже чутливі до ішемії [5]. Дисфункція мітрального клапана з розвитком трансмітральної регургітації у хворих на СС протягом тривалого часу залишається клінічно безсимптомною. Ремодельовання мітрального клапана, зміни трансмітральних потоків нерозривно пов'язані

між собою та призводять врешті-решт до маніфестації і прогресування серцевої недостатності [6].

Формування діастолічної дисфункції у хворих на СС із синдромом ПМК має велике діагностичне, лікувальне та прогностичне значення [3]. Важливим є повідомлення про збільшення ступеня дилатації лівих відділів серця при тривалому спостереженні за хворими з ПМК: за 10 – 13 років така динаміка відмічена у 29 – 43% осіб [7].

Мета дослідження

Встановити динаміку функції ендотелію та діастолічного наповнення лівого шлуночка у хворих на хронічні форми ІХС – СС із синдромом ПМК.

Матеріал і методи

У дослідження включені 170 хворих на стабільну стенокардію II – III функціонального класів (СС II – III ФК), з яких: 134 особи із супутнім синдромом ПМК, і 36 осіб – без ознак даного синдрому. Обстежено також 20 практично здорових осіб. Клінічне обстеження включало збір скарг, аналіз анамнезу захворювання, а також загальноприйнятні фізикальні обстеження та лабораторні методи дослідження.

Обстеження хворих проводили на початку та через 1 міс. лікування.

Велоергометрію проводили з метою верифікації функціонального класу СС та визначення змін толерантності до фізичного навантаження на велоергометрі «Corival». Реєстрацію ЕКГ здійснювали на апараті «Юнікард – 200» (компанія ЮТАС) у 12 загальноприйнятих відведеннях. Трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ) проводили на апараті HD 11 XE, Philips (USA).

Для оцінки діастолічної функції ЛШШ використовували імпульсну доплерівську ехокардіографію. Діагностику діастолічної функції ЛШШ здійснювали на основі аналізу порушень трансмітрального кровоплину за загальноприйнятими критеріями.

Визначення рівня ендотеліну-1 в крові проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою аналізатора Stat Fax 303 Plus (США) з використанням реагентів «Endothelin (1-21) EIA kit» - Biomedica (Австрія).

Кількісне значення магнію плазми крові встановлювали з допомогою аналізатора АЭК – 01 та реактиву «BIOTEST».

Усі розрахунки здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою програм Microsoft Office Excel 2003 і StatSoft «Statistica» v. 6,0. Вираховували середні арифметичні величини (M), похибки середніх величин (m), стандартне відхилення (y). Дані представляли у вигляді (M±m). Для оцінки зв'язку між ознаками застосовували коефіцієнт кореляції (r). Статистично вірогідною вважалась різниця $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

За даними ЕхоКГ частіше спостерігали наявність I (53,7%) та II (42,5%) ступенів ПМК. У 5 хворих (3,7%) було діагностовано III ступінь ПМК. У більшості хворих спостерігали пролапс передньої стулки мітрального клапана (76,8%). У той же час, пролапс задньої стулки діагностували значно рідше – у 23,2% випадків.

Трансмітральна регургітація спостерігалась у 80,6% хворих із супутнім ПМК (у 108 з 134 хворих). У 26 обстежених (19,4%) мітральна регургітація була відсутня. Переважала мітральна регургітація I ступеня (47,8%). Рідше зустрічалась

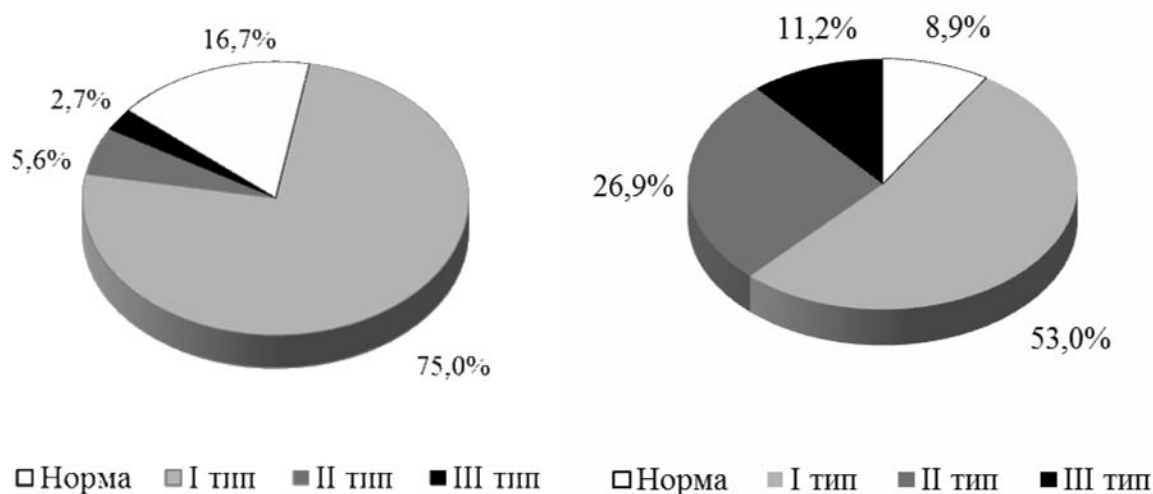


Рис. 1. Типи діастолічної дисфункції у хворих на стабільну стенокардію II – III функціональних класів без та із наявністю синдрому пролабування мітрального клапана

мітральна регургітація II ступеня – у 24,6% хворих, у 6,0% пацієнтів – III і лише у 3 хворих (2,2%) – IV ступеня. При цьому можна зазначити, що ступінь ПМК не завжди співпадав із ступенем вираженості трансмітральної регургітації.

У хворих із ПМК відмічено достовірне збільшення розмірів лівого передсердя – до $(4,4 \pm 0,04)$ см, проти $(3,04 \pm 0,10)$ у здорових осіб ($p < 0,001$). У хворих без синдрому ПМК ці розміри були також збільшеними в порівнянні зі здоровими, однак вони знаходились в межах норми $(3,8 \pm 0,07)$ см.

Показники КДО і КСО у хворих на СС із супутнім синдромом ПМК мали тенденцію до збільшення і становили відповідно $(136,7 \pm 1,5)$ мл і $(55,6 \pm 0,6)$ мл. У здорових осіб ці значення були в межах $(106,2 \pm 4,6)$ мл і $(42,2 \pm 1,4)$ мл. У хворих на СС без синдрому ПМК ці показники не виходили за межі нормальних значень – $(118,9 \pm 3,9)$ мл і $(49,3 \pm 1,1)$ мл, відповідно ($p < 0,001$). У хворих із ПМК відмічено зниження ударного об'єму до $(58,5 \pm 2,5)$ мл проти $(77,9 \pm 2,3)$ мл у здорових і $(70,5 \pm 2,7)$ мл у хворих на СС без синдрому ПМК ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,01$).

Важливу роль у функціонуванні мітрального клапана мають так звані трансмітральні потоки, адже вони формують діастолічну дисфункцію лівого шлуночка (діастолічну серцеву недостатність).

У здорових осіб швидкість ранньодіастолічного наповнення (Е, м/с) лівого шлуночка становила $(81,4 \pm 1,0)$ м/с, у хворих на СС без ПМК – $(57,7 \pm 4,3)$ м/с ($p < 0,001$), а за наявності синдрому ПМК – $(59,3 \pm 1,5)$ м/с ($p < 0,001$).

Швидкість пізньодіастолічного наповнення (А, м/с), що залежить від сили скорочення лівого передсердя, у хворих із синдромом ПМК дорівнювала $(56,6 \pm 1,1)$ м/с проти $(60,7 \pm 1,4)$ м/с у хворих на СС без синдрому ПМК.

Основний показник, який характеризує стан діастолічної функції ЛШ – співвідношення Е/А у здорових осіб становив $(1,41 \pm 0,05)$; у хворих на СС без синдрому ПМК – $(0,94 \pm 0,06)$ ($p < 0,001$), а за його наявності – $(1,12 \pm 0,04)$ ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,01$).

Період ізвольомічного розслаблення (IVRT) лівого шлуночка у здорових осіб складав $(86,3 \pm 1,3)$ мс, у хворих на ССН без синдрому ПМК він дорівнював $(114,3 \pm 5,3)$ мс ($p < 0,001$), а за наявності даного синдрому – $(102,4 \pm 2,1)$ мс ($p < 0,05$).

Порушення діастолічної функції лівого шлуночка за типом аномального розслаблення у хворих на СС без ПМК були наявні у 27 обстежених (75,0%), за «псевдонормальним» типом – у 2 (5,6%) хворих і у одного хворого (2,7%) – за рестриктивним типом. У 6 осіб (16,7%) порушення діастолічної функції лівого шлуночка не спостерігалось (рис.1).

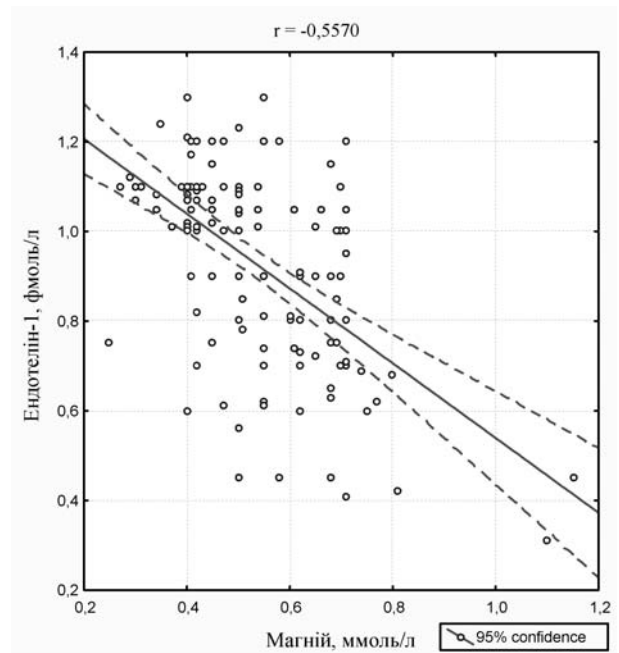


Рис.2. Кореляційний зв'язок між рівнем ендотеліну-1 та рівнем у крові магнію ($r = -0,55$, $p < 0,05$)

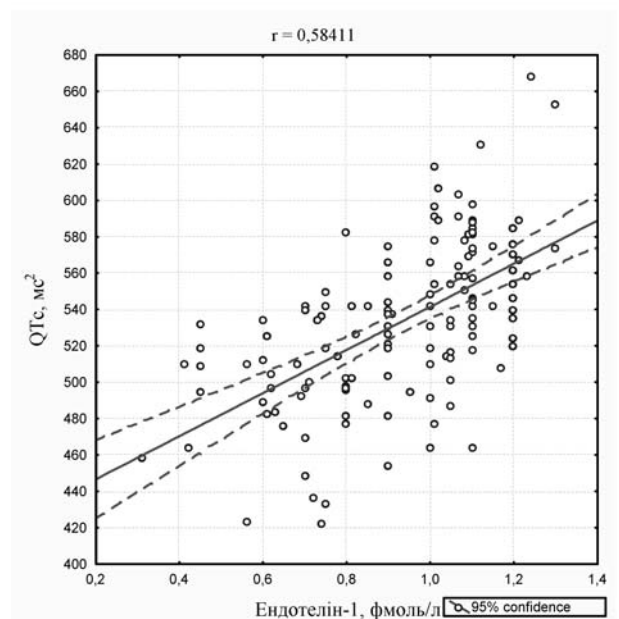


Рис.3. Кореляційний зв'язок між рівнем ендотеліну-1 та тривалістю інтервалу QTc ($r = 0,58$, $p < 0,05$)

У хворих на СС за наявності синдрому ПМК діастолічна дисфункція відмічалася у 91,1% випадків. Діастолічна дисфункція за типом аномального розслаблення мала місце у 53,0%, за «псевдонормальним» типом у – 26,9%, а за рестриктивним типом – у 11,2% хворих.

При визначенні рівня ендотеліну-1 було встановлено, що у здорових осіб його вміст у сироватці крові в середньому становив $(0,42 \pm 0,01)$ фмоль/л. У хворих на СС без синдрому ПМК спостерігалось помірне підвищення продукції ендотеліну-1 – $(1,0 \pm 0,03)$ фмоль/л, а за наявності даного синдрому рівень ендотелінемії зріс до $(1,3 \pm 0,01)$ фмоль/л ($p < 0,01$).

Зважаючи на роль магнію у розвитку пролабування мітрального клапана, встановлено, що його рівень в обстежених хворих корелював із рівнем ендотеліну-1 (зворотний кореляційний зв'язок, $r=-0,55$, $p<0,05$) (рис.2).

Також було виявлено взаємозв'язок між рівнем у крові ендотеліну-1 і тривалістю інтервалу QTc, одним із патогенетичних чинників розвитку фатальних аритмій у хворих із супутнім синдромом ПМК. Між цими показниками встановлено прямий кореляційний зв'язок ($r=0,58$; $p<0,05$) (рис.3).

Висновки

1. Важкість перебігу СС за наявності синдрому ПМК обумовлюється розвитком у таких хворих ендотеліальної дисфункції, при якій рівень ендотеліну-1 у 3 рази вищий, ніж у нормі. Виходячи з цього, можна припустити, що вивільнення ендогенного ендотеліну-1 посилює ішемію міокарда як через коронарну вазоконстрикцію, так і через прямі міокардіальні ефекти. Як наслідок, порушується структура і функція клапанного апарату серця, зокрема, мітрального клапана.

2. У хворих на СС за наявності синдрому ПМК швидко виникає і прогресує діастолічна дисфункція лівого шлуночка. При цьому спочатку порушується розслаблення лівого шлуночка, а відтак розвивається рестриктивний тип діастолічної дисфункції.

3. Встановлено кореляційний зв'язок між рівнем ендотеліну-1 та рівнем магнію у крові і тривалістю інтервалу QTc. Власне дефіцит магнію, гіперпродукція ендотеліну-1 та подовження інтервалу QTc є визначальними в прогресуванні ІХС за наявності синдрому ПМК.

Перспективи подальших досліджень

Встановлення ряду кореляційних зв'язків підтверджує, що взаємообумовленість каскаду клініко-патогенетичних змін визначає не лише особливості клінічного перебігу і важкість СС, поєднану з синдромом ПМК, але і вказує на необхідність пошуку оригінальних шляхів щодо підвищення ефективності лікування таких хворих.

Література. 1.Абидова К. Р. Содержание эндотелина-1 у пациентів с ІБС різної ступеня тяжкості / К. Р. Абидова // Український кардіологічний журнал. – 2000. - № 4. – С. 51 – 53. 2.Беловол О. М. Ендотелін – 1. Регуляція його секреції та фармакодинамічної активності в організмі людини / О. М. Беловол // Український радіологічний журнал. – 2000. - № 1. – С. 52 – 55. 3.Бокерія А. А. Ишемическая митральная недостаточность: современное состояние проблемы и хирургические возможности лечения / А. А. Бокерія, И. И. Скопин, В. А. Мироненко // Клиническая медицина. – 2003. - № 6. – С. 9 – 14. 4.Гомазков О. А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О. А. Гомазков // Кардиология. – 2001. - № 2. – С. 50 – 56. 5.Дземешкевич С. Л. Болезни митрального клапана. Функция, диагностика, ле-

чение / С. Л. Дземешкевич, Л. У. Стивенсон // Москва: ГЭО-ТАР МЕДИЦИНА, 2000 – 288 с. 6.Звонар П. П. Кардіо- і нефропротективна дія ірбесартану у поєднанні з кверцетином у відновному лікуванні хворих, що перенесли гострі коронарні синдроми на тлі ренопаренхімаготної артеріальної гіпертензії. / П. П. Звонар // Галицький лікарський вісник. – 2003. - № 1, [ч. 2.] – С. 38 – 39. 7.Коваленко В. М. Зміни структурно-функціонального стану лівих камер серця у хворих з ІХС і мітральною регургітацією на етапах прогресування серцевої недостатності / В. М.Коваленко, О. М. Червонописька, О. С. Старшова // Український кардіологічний журнал. – 2004. - № 5. – С. 77 – 81. 8.Концентрація ендотеліну-1 в плазмі крові корелює з вираженістю клінічних проявів стабільної стенокардії напруги. [М. І. Лутай, В. А. Слобідський, Т. І. Гавриленко та ін.] // Український медичний часопис. – 2004. - № 7 – 8. – С. 105 – 108. 9.Малая Л. Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балковая. - Харьков: Торсинг, 2000. – 432 с. 10.Сапаций А. Л. Метаболічні особливості оксиду азоту у формуванні ендотеліальної дисфункції за серцево-судинних захворювань / А. Л. Сапаций, І. Г. Купновицька // Ліки України. – 2008. - № 6 (122). – С. 82 – 86.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ И ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ПРОЛАБИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Т. В. Налужная

Резюме. В статье приведены данные о развитии эндотелиальной и диастолической дисфункций у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с синдромом пролабирования митрального клапана. Доказано наличие у таких больных повышенного содержания в крови уровня эндотелина-1. Установлена взаимосвязь между повышенным уровнем эндотелина-1 и некоторыми патогенетическими признаками синдрома пролабирования митрального клапана и ишемической болезни сердца, в частности уровнем магния в крови, продолжительности интервала QT и т.д. Среди основных типов диастолической дисфункции верифицировано преобладание I типа – нарушение расслабления. В то же время, в большинстве таких больных увеличивалась доля лиц с рестриктивным типом диастолической дисфункции.

Ключевые слова: синдром пролабирования митрального клапана, эндотелин-1, диастолическая дисфункция.

ENDOTHELIAL AND DIASTOLIC DYSFUNCTIONS OF THE HEART IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN COMBINATION WITH MITRAL VALVE PROLAPSE SYNDROME

T. V. Naluzhna

Abstract. The article contains information about development of endothelial and diastolic dysfunctions in patients with Coronary Heart Disease in combination with Mitral Valve Prolapse Syndrome. The presence of increased content of endothelin-1 in the blood of these patients level has been proved. The correlation between the increased levels of endothelin-1 and some pathogenetic features of Mitral Valve Prolapse Syndrome and Coronary Heart Disease, in particular the level of magnesium in the blood, the duration of the QT interval and so on has been stated. The predominance of type I - impaired relaxation was verified among the main types of diastolic dysfunction. At the same time the proportion of patients with restrictive type of diastolic dysfunction increased in the majority of these patients.

Keywords: Mitral Valve Prolapse Syndrome, endothelin-1, diastolic dysfunction.

SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University»

Clin. and experim. pathol. - 2013. - Vol.12, №3 (45).-P.119-122.

Надійшла до редакції 03.09.2013

Рецензент – проф. І.А.Плеш

© Т. В. Налужная, 2013