

Характер взаємодії нейрогуморальних систем при формуванні диастолічної дисфункції серця у підлітків з патологією міокарда



Л.Ф. Богмат, В.В. Никонова,
С.Р. Толмачева, И.Н. Бессонова

ГУ «Институт охраны здоровья детей
и подростков НАМН Украины», Харьков

Цель работы — изучить особенности нейрогуморального взаимодействия при формировании различных вариантов диастолічної дисфункції лівого желудочка серця у підлітків з патологією міокарда.

Материалы и методы. У 70 підлітків з патологією міокарда вивчені особливості нейрогуморального взаємодії при різних варіантах диастолічної дисфункції лівого желудочка серця.

Результаты и обсуждение. Диастолічна дисфункція лівого желудочка I типу асоційована з показателями адреналіну і норадреналіну, формування диастолічної дисфункції II типу (псевдонормалізації) відбувається під значущим впливом альдостерону і в меншій ступені — норадреналіну. В підгрупі підлітків з III типом диастолічного наповнення (рестриктивний) співвідношення швидкостей в фазі раннього і пізнього диастолічного наповнення лівого желудочка (Е/А) формується при участі не стільки компонентів симпат-адреналової системи, скільки ренин-ангіотензин-альдостеронової (ангіотензину II і альдостерону).

Выводы. Проведені дослідження дозволили виявити у підлітків з патологією міокарда найбільш значимі нейрогуморальні фактори формування і прогресування диастолічної дисфункції міокарда лівого желудочка.

Ключевые слова: диастолічна дисфункція, нейрогуморальні системи, патологія міокарда, підлітки.

Ізвестно, що в механізмах формування і прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН) особа роль належить нейрогуморальним системам — симпат-адреналової (САС) і ренин-ангіотензин-альдостеронової (РААС) [1, 11]. Активация САС і РААС на початкових етапах ХСН має певне позитивне вплив на серцево-судинну систему, підвищуючи скоротливу здатність міокарда, збільшуючи венозний приток крові до серця (переднавантажувач) і тиск наповнення шлуночків [3, 5, 6]. Завдяки активации цих систем вдасться в певний час забезпечити достатній серцевий викид, миттєвий

об'єм, а також рівень артеріального тиску і перфузію органів і тканин на оптимальному рівні [1, 11]. Однак тривала активація САС і РААС призводить до збільшення загального периферичного судинного опору (за рахунок надмірного і постійного спазму артеріол) і навантаження на серце, зниженню перфузії органів і тканин, що суттєво впливає на функціональний стан серцево-судинної системи і розвиток клінічної симптоматики [3, 6, 8, 9].

Усі ці дані стосуються переважно хворих з ХСН, розвинутою за рахунок зниження систолічної функції міокарда. Диастолічна дисфункція, механізми її формування і про-

Стаття надійшла до редакції 3 листопада 2015 р.

Богмат Людмила Феодосіївна, д. мед. н., проф., зав. відділення кардіоревматології
61153, м. Харків, просп. 50-річчя ВЛКСМ, 52-А. Тел. (0572) 62-80-03
E-mail: bogmat@list.ru

грессирования менее изучены, особенно на ранних этапах становления патологии [7, 10, 11].

Цель работы — изучить особенности нейрогуморального взаимодействия при формировании различных вариантов диастолической дисфункции левого желудочка сердца у подростков с патологией миокарда.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 70 подростков 13—18 лет с патологией миокарда (с аритмиями, диспластической кардиомиопатией, с артериальной гипертензией). Группу контроля составили 14 практически здоровых их сверстников.

Морфофункциональные параметры сердца изучали с помощью ультразвукового исследования в режимах «М» и «В» с использованием датчика 3,5 мГц на аппарате Sonoline-SL1 (Siemens) по стандартной методике, которая рекомендована Ассоциацией специалистов по эхокардиографии. Определяли диаметр левого предсердия (ДЛП), конечносистолический (КДР) и конечнодиастолический размеры (КСР) левого желудочка (ЛЖ), конечносистолический (КСО) и конечнодиастолический (КДО) объемы ЛЖ, толщину миокарда задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), диаметр правого желудочка (ДПЖ). Показатели общей гемодинамики определяли, оценивая показатели ударного (УО) и минутного объемов (МО) крови, общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Troy (1977):

$$\text{ММЛЖ (г)} = 0,8 \times \{1,04 \times ([\text{КДР} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП}]^3 - [\text{КДР}]^3)\} + 0,6.$$

Индекс массы миокарда ЛЖ определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ): $\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} : \text{ППТ}$.

Функцию диастолы ЛЖ изучали в импульсном доплеровском режиме с картированием трансмитрального потока с верхушечного доступа четырехкамерного сердца [2, 12]. По кривой трансмитрального диастолического потока измеряли следующие параметры:

- 1) максимальную 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 и позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е/А).

Для выявления типа диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ проводили пробу с изометрической нагрузкой. При этом трансмитральный диастолический поток регистрируют 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). Рассчитывали также величину диастолического резерва (ДР) (резерв преднагрузки), который равен соотношению $(E_2/A_2 - E_1/A_1) : E_1/A_1 \times 100\%$. В зависимости от параметров ДР пациенты классифицированы следующим образом: нормальный ДР (нормальная ДФ) — снижение указанного соотношения > 40 %; незначительно сниженный ДР (I тип) — снижение соотношения на 39—30 %; умеренно сниженный ДР (II тип) — снижение соотношения на 29—20 %; низкий ДР (II—III тип) — снижение соотношения меньше 19 % или же его увеличение.

Активность ренина плазмы, ангиотензина II и альдостерона определяли в сыворотке крови радиоиммунологическим методом (Immunotech, Чехия). Суточную экскрецию катехоламинов с мочой определяли флуорометрическим методом (по Э.Ш. Матлиной, 1965).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statgrafics-5 и SPSS-17 на IBM PC/Pentium-4. Рассчитывали среднюю величину (М) и стандартную ошибку средней всех показателей (m). Расхождения между средними в случае нормального распределения показателей оценивали параметрическими (критерий t Стьюдента), а при отсутствии нормального распределения — непараметрическими (Уилкоксона — Манна — Уитни) методами математической статистики. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для определения связи между числовыми переменными проведен множественный регрессионный анализ с пошаговым исключением незначимых переменных, определением коэффициента детерминации (КД, %) — доли участия факторов в формировании изменений соотношения Е/А.

Результаты и обсуждение

У подростков с патологией миокарда изучение клинической симптоматики позволило установить, что специфические для пациентов с ХСН жалобы отсутствовали в 27,3 % случаев, у 14,4 % из них отмечались кардиалгии колющего характера, которые возникали в процессе и после физических нагрузок, у 25,5 % отмечались жалобы на перебои в деятельности сердца и сердцебиения в состоянии покоя, у 7,3 % была одышка даже при минимальных физических нагрузках, но при этом

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

Параметры	Контрольная группа (n = 14)	Пациенты 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
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. *Данные по сравнению с группой контроля достоверны ($p < 0,01$).

все они плохо переносили обычные для детей физические нагрузки.

Анализ морфофункциональных показателей сердца по сравнению с группой контроля выявил достоверное увеличение диаметра корня аорты ($p < 0,05$), тенденцию к расширению ДЛП ($p < 0,1$), утолщение миокарда задней стенки ЛЖ сердца ($p < 0,01$), а также достоверное увеличение ММЛЖ ($p < 0,01$) и ИММЛЖ ($p < 0,01$). При этом показатели систолической функции (ФВ, УО и МО) 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 время как пик E, который характеризует скорость первой фазы пассивного наполнения ЛЖ, был достоверно ниже в группе подростков с патологией миокарда ($p < 0,01$), равно как и пик A, который характеризует скорость в активную, предсердную фазу напол-

нения ЛЖ, был также достоверно ниже ($p < 0,01$), при этом соотношение E/A 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 ДД миокарда ЛЖ всем подросткам основной группы проведена проба с изометрическим напряжением. По результатам этой пробы выделены три подгруппы в соответствии с показателем соотношения E/A. В 1-ю подгруппу вошли лица, у которых соотношение E/A было меньше 1,5 усл. ед., во 2-ю — подростки, у которых E/A находилось в пределах 1,5–2 усл. ед., а в 3-ю — у которых E/A было более 2 усл. ед. (как принято выделять и у взрослых) [4].

У подростков 1-й подгруппы после пробы с изометрической нагрузкой установлено достоверное снижение волны E ($p < 0,05$), прирост волны A ($p < 0,01$) и, соответственно, снижение соотношения E/A ($p < 0,001$), что свидетельствует о нарушении активной (первой фазы) релакса-

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

Параметры	Контрольная группа (n = 14)	Пациенты с патологией миокарда (n = 70)
E, м/с	101,89 ± 3,02	88,13 ± 3,91*
A, м/с	55,49 ± 1,76	45,72 ± 1,87*
E/A, усл. ед.	1,84 ± 0,02	1,96 ± 0,08
DT, с	0,122 ± 0,001	0,121 ± 0,001
IVRT, с	0,061 ± 0,001	0,060 ± 0,001

Примечание. *Данные по сравнению с группой контроля достоверны ($p < 0,01$).

Таблиця 3

Параметры диастолической функции ЛЖ сердца у подростков с патологией миокарда до и после изометрической нагрузки (M ± m)

Параметры диастолической функции	1-я подгруппа (n = 22)		2-я подгруппа (n = 25)		3-я подгруппа (n = 23)	
	До нагрузки	После нагрузки	До нагрузки	После нагрузки	До нагрузки	После нагрузки
E, м/с	91,75 ± 4,34	78,79 ± 4,32*	90,30 ± 2,49	90,48 ± 3,53	87,6 ± 5,49	86,34 ± 5,19
A, м/с	53,45 ± 2,36	63,77 ± 3,45*	46,67 ± 2,49	52,17 ± 2,03*	44,81 ± 2,49	39,41 ± 2,46
E/A, усл. ед.	1,73 ± 0,06	1,22 ± 0,04#	2,01 ± 0,07	1,72 ± 0,03#	1,99 ± 0,09	2,21 ± 0,04*
DT, с	0,122 ± 0,001	0,126 ± 0,001#	0,119 ± 0,001	0,124 ± 0,001#	0,122 ± 0,001	0,125 ± 0,001*
IVRT, с	0,064 ± 0,001	0,068 ± 0,001*	0,059 ± 0,001	0,062 ± 0,001	0,061 ± 0,001	0,064 ± 0,001*
ΔP, %	-27,40 ± 3,34		-11,05 ± 3,57		+16,25 ± 5,08	

Примечание. Данные по сравнению с аналогичным показателем до проведения пробы с изометрическим напряжением достоверны: *p < 0,05; #p < 0,01; *p < 0,001.

ции ЛЖ. Увеличение времени замедления потока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) (p < 0,001) также подтверждает формирование в этой подгруппе ДДЛЖ I типа (тип замедленной релаксации), при этом ΔP был незначительно снижен и находился в пределах (-27,40 ± 3,34) % (табл. 3).

Во 2-й подгруппе подростков установлено нарастание параметров пика A (p < 0,5), при этом происходило достоверное снижение соотношения E/A (p < 0,001). Обращает на себя внимание замедление скорости потока в фазу раннего наполнения ЛЖ (DT) (p < 0,001) и тенденция к увеличению времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) (p = 0,06). ΔP в этой подгруппе подростков был умеренно сниженным или низким и находился в пределах (-11,05 ± 3,57) %. Выявленные изменения показателей свидетельствуют о формировании в этой подгруппе подростков признаков ДДЛЖ II типа (псевдонормализации).

В 3-й подгруппе пациентов зарегистрирована тенденция к снижению пиков E и A (p > 0,1), повышение соотношения E/A до более 2 усл. ед. (p < 0,05), а также увеличение соотношения E₂/A₂ : E₁/A₁ в пределах (+16,25 ± 5,08) %, свидетельствующее о низких показателях ΔP. Полученные результаты свидетельствуют о формировании в этой подгруппе наиболее выраженных нарушений диастолической функции миокарда ЛЖ, так назы-

ваемого рестриктивного типа, за счет снижения волны A с увеличением соотношения E/A, сопровождающегося также снижением резерва преднагрузки (ΔP).

При изучении уровня экскреции катехоламинов у подростков с ПМ, с учетом характера изменений диастолической функции, установлено, что наибольшая активность этой системы отмечается у лиц с начальными проявлениями ДД, то есть в 1-й подгруппе (с нарушенной релаксацией) (табл. 4).

На последующих этапах развития диастолических нарушений отмечено лишь некоторое повышение экскреции норадреналина, не достигающее уровня достоверности. Однако у этих подростков происходит значительная активация РААС за счет всех ее составляющих, но особенно значимо повышается уровень альдостерона (табл. 4).

Регрессионный анализ позволил выделить компоненты, которые являются наиболее значимыми в формировании отдельных стадий (вариантов) ДД сердца у подростков с патологией миокарда.

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

У подростков с ДДЛЖ II типа (псевдонормализация) изменения функции происходят под значительным влиянием альдостерона (75,0 %) и лишь частично – норадреналина (КД = 15,5 %).

Таблиця 4

Показатели САС и РААС в зависимости от типа ДД сердца у подростков с патологией миокарда (M ± m)

Показатели	Контроль (n = 14)	1-я подгруппа (n = 22)	2-я подгруппа (n = 25)	3-я подгруппа (n = 23)
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)/ч	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#

Примечание. Данные по сравнению с группой контроля достоверны: *p < 0,05; #p < 0,01.

В підгрупі підлітків з діастолічним наповненням ІІІ типу (рестриктивний) співвідношення Е/А формується при участі не стільки компонентів САС, скільки компонентів РААС (ангіотензин ІІ КД = 25,0 % і альдостерон КД = 75,0 %).

Висновки

1. На початкових етапах формування діастолічної дисфункції відбувається активація САС, що надає позитивне адаптаційно-компенсаторне вплив на серцево-судинну систему, однак в подальшому стає одним з факторів прогресування патологічного

процеса, зокрема за рахунок кардіотоксичних ефектів надлишку катехоламінів, а також перевантаження кардіомиоцитів кальцієм, що веде до підвищення жорсткості міокарда і поглибленню діастолічної дисфункції.

2. Активація САС тягне за собою наступну активацію системи РААС (зокрема альдостерону), до якої належить головна роль у формуванні діастолічної дисфункції, як за рахунок гіпертрофії міокарда, так і розвитку фіброзу. Це чітко підтверджується підвищенням рівня альдостерону у підлітків з більш глибокими порушеннями діастолічної функції (во другій і третій підгрупах досліджуваних).

ЛІТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т. Діастолічна серцева недостаточність: 10 лет знакомства // Серцева недостаточність. — 2010. — № 11. — С. 5—10.
2. Алехин М.Н., Сидоренко Б.А. Сучасні підходи до ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка серця // Кардіологія. — 2010. — № 1. — С. 72—77.
3. Бобров В.А., Жаринов О.И., Салам Саид. Стан пресорних і депресорних нейрогуморальних субстанцій і факторів прогресування хронічної серцевої недостаточності // Укр. кардіол. журн. — 2014. — № 5. — С. 52—59.
4. Миронов С.А. Варіанти діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих з артеріальною гіпертензією і ішемічною хворобою серця: автореф. дис. ...канд. мед. наук. — 14.00.06 «кардіологія». — М., 2009. — 137 с.
5. Мясников Г.В. Нейрогормони і цитокіни у хворих з початковою хронічною серцевою недостаточністю внаслідок АГ в залежності від наявності інсулінорезистентності // Укр. мед. часопис. — 2008. — № 1 (63). — С. 38—42.
6. Скворцов А.А., Пожарская Н.И. Роль нейрогормональних систем у патогенезі хронічної серцевої недостаточності // Рос. мед. журн. — 2009. — № 2. — С. 14—19.
7. Хамуев Я.П. Проблеми діастолічної дисфункції лівого шлуночка: визначення, патофізіологія, діагностика // Кардіологія. — 2011. — № 11. — С. 71—82.
8. Catena C. et al. Aldosterone and the Heart: Still an Unresolved Issue? [Електронний ресурс] // Frontiers in Endocrinology. — 2014. — Vol. 5. — Режим доступу: 10.3389/fendo.2014.00168.
9. He B.J., Anderson M.E. Aldosterone and cardiovascular disease: the heart of the matter // Trends endocrinology metabolism. — 2013. — Vol. 24, N 1. — P. 21—30.
10. Nagueh S.F. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2009. — Vol. 22. — P. 107—133.
11. Ouzounian M., Lee D.S., Liu P.P. Diastolic heart failure: mechanisms and controversies // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. — 2008. — N 5. — P. 375—386.
12. Wan S-H. et al. Preclinical Diastolic Dysfunction // Journal of the American College of Cardiology. — 2014. — Vol. 63, N 5. — P. 407—416.

Характер взаємодії нейрогуморальних систем при формуванні діастолічної дисфункції серця в підлітків з патологією міокарда

Л.Ф. Богмат, В.В. Ніконова, С.Р. Толмачова, І.М. Бессонова

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків

Мета роботи — вивчити особливості нейрогуморальної взаємодії при формуванні різних варіантів діастолічної дисфункції лівого шлуночка серця у підлітків з патологією міокарда.

Матеріали та методи. У 70 підлітків з патологією міокарда вивчені особливості нейрогуморальної взаємодії при різних варіантах діастолічної дисфункції лівого шлуночка серця.

Результати та обговорення. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка І типу асоційована з показниками адреналіну й норадреналіну, формування діастолічної дисфункції ІІ типу (псевдонормалізації) відбувається під значним впливом альдостерону, меншою мірою — норадреналіну. У підгрупі підлітків із ІІІ типом діастолічного наповнення (рестриктивний) співвідношення швидкостей у фазі раннього та пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка (Е/А) формується за участю не так компонентів симпато-адреналової, як ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (ангіотензину ІІ й альдостерону).

Висновки. Проведені дослідження дали змогу виявити в підлітків із патологією міокарда найбільш значущі нейрогуморальні фактори формування та прогресування діастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка.

Ключові слова: діастолічна функція, нейрогуморальні системи, патологія міокарда, підлітки.

The nature of neurohumoral systems interaction in the formation of diastolic cardiac dysfunction in adolescents with myocardial pathology

L.F. Bogmat, V.V. Nikonova, S.R. Tolmacheva, I.N. Bessonova

SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine», Kharkiv

The aim — to study features of neurohumoral interaction in the formation of different variants of diastolic dysfunction of the left ventricle in adolescents with myocardium pathology.

Materials and methods. Some features of neurohumoral interactions with different types of diastolic dysfunction of the left ventricle have been studied in 70 adolescents with myocardium pathology.

Results and discussion. It has been found that type I of diastolic dysfunction of the left ventricle is associated with the indicators of epinephrine and norepinephrine, and formation of diastolic dysfunction type II (pseudonormalization) occurs under a notable impact of aldosterone (more than norepinephrine). In the subgroup of adolescents with type III diastolic filling (restrictive) ratio in speeds in the phase of early and late diastolic left ventricular filling (E/A) is formed under the impact of renin-angiotensin-aldosterone system (angiotensin II and aldosterone) more than sympathoadrenal.

Conclusions. Our study has allowed to identify most significant neurohumoral factors of formation and progression of diastolic dysfunction of the left ventricle in adolescents with myocardium pathology.

Key words: diastolic function, neurohumoral system, myocardium pathology, adolescents.