

ГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ

О.А. ОСИПОВА¹
О.А. ВЛАСЕНКО²

¹⁾ *Белгородский государственный
национальный
исследовательский университет*

²⁾ *Харьковская медицинская
академия последипломного
образования*

e-mail: osipova_75@inbox.ru

Активация синтеза и инкреции альдостерона (Ал) у больных постинфарктным кардиосклерозом происходит, начиная с ранних периодов развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), активация норадреналина (НА) – при появлении II функционального класса (ФК) ХСН и мозгового натрийуретического пептида (МНУП) – при дальнейшем прогрессировании ХСН. Обнаружено достоверное увеличение содержания Ал в крови при всех ФК ХСН, НА – начиная со II ФК, МНУП – с III ФК.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, норадреналин, альдостерон, мозговой натрийуретический пептид.

Введение. Маркерами и нейрогуморальными эффекторами систем, влияющих на ремоделирование миокарда, сосудистый сектор кровообращения и почек, является уровень в крови норадреналина (НА), альдостерона (Ал) [5, 12] и мозгового натрийуретического пептида (МНУП) [1, 2, 4, 6]. Необходимость исследования их участия в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) определяется различным начальным и конечным фармакодинамическим действием на сердечно-сосудистую систему и может быть основой для применения целенаправленных лечебных воздействий [1, 9, 13].

Цель. Изучить роль эффекторов симпатoadреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем – Ал и НА, а так же МНУП на различных стадиях развития ХСН у больных постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС).

Материалы и методы. Обследовано 115 больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) более 4-х месяцев назад в возрасте от 37 до 88 лет (средний возраст 58,6±8). Среди которых – 100 мужчин (86,9%) и 15 женщин (13,1%). Передняя локализация ИМ зарегистрирована у 82 больных (71,3%), нижняя – у 26 (22,6%), боковая – у 7 (6,1%). Q-инфаркт определялся у 59 больных (51,4%), из них у 49 (42,6%) был трансмуральный характер поражения, у 56 больных (48,6%) на ЭКГ зарегистрирован ИМ без зубца Q. У 90 пациентов (78,2%) ИМ возник впервые, у 16 (13,9%) повторно, 9 больных (7,8%) перенесли более чем два ИМ. Нарушение систолической функции левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса (ФВ) менее 45%, выявлено у 51 больного (43,5%). Для определения функционального класса (ФК) ХСН использовалась классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). ХСН I ФК была обнаружена у 19 больных (16,5%), у 48 больных (41,8%) установлена ХСН II ФК, у 40 пациентов (34,7%) – ХСН III ФК, у 8 больных (6,9%) - ХСН IV ФК и ХСН 0 – у 9 больных.

Контрольная группа составила 21 условно здоровых лиц, средний возраст которых составил 49,9±6,4 года, 17 мужчин и 4 женщины без признаков поражения сердца и нарушений ритма по данным опроса, физикального обследования, клинических, биохимических, лабораторных данных, данных ЭКГ и ультразвукового обследования. Для лечения больных использовались препараты ацетилсалициловой кислоты (аспирин-кардио, Bayer, Германия) 100 мг/сут., карведилол (кориол, KRKA, Словения) 15-50 мг в сутки, эналаприла малеат (энап, KRKA, Словения) 20 мг в сутки. В исследование не включались больные с сопутствующими острыми воспалительными, инфекционными, онкологическими, иммунокомплексными и хроническими заболеваниями в стадии обострения.

Определение в плазме периферической венозной крови норадреналина проводилось в соответствии с инструкцией Noradrenalin ELISA (IBL Hamburg), альдостерона – иммуноферментным методом (Aldosteron EIA, Diagnostic Systems Laboratories, Inc. USA) и мозгового натрийуретического пептида иммуноферментным методом (Peninsula Laboratories, Inc. USA).



Статистическая обработка данных проводилась стандартными методами вариационной статистики с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2007 и Stat Soft Statistical v.6.0. Результаты приведены в виде $M \pm SD$. Вероятность отклонения между исследуемыми показателями определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$ [3].

Результаты и обсуждение. В целом по группе больных с постинфарктным кардиосклерозом уровень НА составил $(670,6 \pm 32,4)$ пг/мл. У пациентов без признаков ХСН уровень НА составил $(457,8 \pm 43,2)$ пг/мл, т.е. не отличался от уровня контроля. При наличии ХСН I-IV ФК уровень норадреналина составил $(814,2 \pm 32,6)$ пг/мл или был увеличен на 78,1% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой и показателями при отсутствии ХСН – на 77,8% ($p < 0,001$). У пациентов I ФК ХСН уровень НА составил $(410,5 \pm 49,2)$ пг/мл ($p > 0,05$) по сравнению с больными постинфарктным кардиосклерозом без наличия ХСН и с ХСН I ФК). При ХСН II ФК уровень НА на 65,9% превышал показатели контрольной группы ($p < 0,01$) и на 85,9% ($p < 0,01$) пациентов с I ФК ХСН, составляя в среднем $(759,6 \pm 51,4)$ пг/мл. При III ФК ХСН содержание норадреналина составляло $(664,0 \pm 56,2)$ пг/мл, что также на 45% превышало показатели контрольной группы ($p < 0,05$) и 61,7% ($p < 0,05$) показатели с I ФК ХСН.

Следовательно, при ХСН III ФК имеет место некоторое снижение содержания НА на 12,6% по сравнению с содержанием при ХСН II ФК ($p < 0,05$). При IV ФК ХСН уровень НА в крови составлял в среднем $(665,4 \pm 104,8)$ пг/мл ($p < 0,05$) по сравнению с больными ХСН 0, ХСН I ФК и II ФК. Отсюда, увеличение содержания НА в крови больных с ХСН происходит, начиная со II ФК ХСН, достоверно повышается, начиная со II ФК ХСН и сохраняется у больных ХСН III и IV.

В отличие от НА содержание Ал было повышено у всех больных постинфарктным кардиосклерозом до $(198,6 \pm 31,8)$ пг/мл, или на 39,3% больше группы здоровых лиц ($p < 0,01$). Без наличия ХСН уровень Ал составил $(178,4 \pm 27,6)$ пг/мл ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. При ХСН уровень альдостерона в крови составил $(207,7 \pm 23,8)$ пг/мл, что на 45,6% ($p < 0,01$) больше показателей здоровых лиц и на 16,4% ($p < 0,05$) больше группы лиц с ПИКС без ХСН.

У больных ХСН I ФК уровень Ал был выше, чем в контрольной группе на 27,1% ($p < 0,05$), составляя $(181,3 \pm 11,5)$ пг/мл, при II ФК ХСН – $(205,5 \pm 11,3)$ пг/мл, что превышало показатели контрольной группы на 44,1% ($p < 0,01$), и содержание Ал без ХСН и у больных I ФК ХСН соответственно на 15,2% и 13,3%. При III ФК ХСН уровень Ал в крови соответствовал $(178,5 \pm 15,3)$ пг/мл, что на 25,2% выше контрольной группы. Наиболее высокий уровень Ал обнаружен в крови больных IV ФК ХСН. Он составил $(217,7 \pm 36,1)$ пг/мл и был на 52,7% выше показателей контрольной группы ($p < 0,01$) и на 28,0% выше показателей больных ПИКС без ХСН ($p < 0,05$), а также I, II и III ФК на 19,9% ($p < 0,05$); 5,9% и 22,0% ($p < 0,05$) соответственно. Следовательно, уровень Ал повышен у больных постинфарктным кардиосклерозом еще до появления ХСН. Появление и прогрессирование ХСН сопровождается дальнейшим ростом содержания Ал в крови с максимальным подъемом при ХСН IV ФК.

Среди гуморальных факторов, способствующих у больных ХСН с постинфарктным кардиосклерозом увеличению натрийуреза и воды, а также процессов гипертрофии, дилатации и фиброза миокарда является семейство натрийуретических пептидов: предсердного, мозгового и С-пептида [2, 4, 6]. Анализируя содержание мозгового натрийуретического пептида у больных постинфарктным кардиосклерозом, необходимо отметить, что содержание МНУП в целом составило $(28,1 \pm 3,6)$ пг/мл, ($p < 0,0001$), что превышало уровень здоровых лиц в 2,5 раза. При этом у больных ХСН 0 этот показатель соответствовал $(11,5 \pm 2,8)$ пг/мл, при ХСН I ФК $(8,6 \pm 2,7)$ пг/мл и ХСН II ФК $(8,9 \pm 2,6)$ пг/мл. Существенное повышение содержания МНУП в плазме крови имело место у больных с III ФК ХСН, где уровень его составил $(28,0 \pm 6,5)$ пг/мл, ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой и больными ХСН 0 ФК, ХСН I ФК и ХСН II ФК. Наиболее значительное повышение содержания МНУП отмечено у больных ХСН IV ФК. В среднем оно составило $(101,5 \pm 36,4)$ пг/мл, что достоверно выше содержания МНУП при всех предыдущих группах.

С учетом патофизиологических механизмов развития инфаркта миокарда начальным этапом ремоделирования левого желудочка миокарда у больных, перенесших

инфаркт миокарда, является потеря мышечной массы миокарда, что приводит к изменению структурно-морфологических и гемодинамических его особенностей и хронической объемной перегрузке левого желудочка [2, 6, 8]. В ответ на это активизируются процессы гипертрофии и развития кардиосклероза миокарда, как одного из адаптивных механизмов восстановления гемодинамической функции левого желудочка сердца [6, 8]. Это происходит путем тканевой и гуморальной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, проявлением которой является увеличение содержания альдостерона [1, 5, 14]. Гипертрофия и кардиосклероз миокарда сопровождаются нарушением диастолического расслабления и постепенным снижением гемодинамических возможностей миокарда, как за счет наличия нарушения диастолического расслабления левого желудочка, так и снижения систолической функции миокарда [10], что сопровождается активацией САС [1, 7] и системы МНУП [4, 9, 11], участвующих в адаптивных гемодинамических процессах и ремоделировании миокарда.

На местном и системном уровне эти вещества призваны участвовать в адаптационных реакциях миокарда и сосудистой системы за счет непосредственных кратковременных фармакодинамических эффектов. Хроническое воздействие этих веществ реализуется участием в ремоделировании миокарда и сердечно-сосудистой системы в целом за счет влияния на мышечные и соединительнотканые структуры миокарда [6], гемодинамику [10], сосудистый сектор кровообращения и водно-солевой обмен [15].

Выводы.

1. Хроническая сердечная недостаточность характеризуется активацией нейрогуморальных механизмов, участвующих в регуляции состояния сердечно-сосудистой системы, о чем свидетельствует увеличение в плазме периферической венозной крови норадреналина, альдостерона и мозгового натрийуретического пептида.

2. Избыточная продукция норадреналина более характерна ранним стадиям хронической сердечной недостаточности, в то время как уровень альдостерона и особенно мозгового натрийуретического пептида существенно повышается в терминальных стадиях ХСН.

3. Содержание мозгового натрийуретического пептида является предиктором тяжести ХСН, что должно быть использовано для ее диагностики.

Литература

1. Беленков, Ю.П. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? / Ю.П. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Журнал Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 135-138.
2. Визир, В.А. Нейрогуморальная активация как важнейшая детерминанта прогрессирования сердечной недостаточности / В.А. Визир, А.Е. Березин // Укр.мед.часопис. – 2002. – №1. – С. 109-120.
3. Лопач, С.П. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.П. Лопач, А.В. Губенко, П.П. Бабищ. – Киев: Морион, 2001. – 408 с.
4. Deedwania, P.C. The Key to Unraveling the Mystery of Mortality in Heart Failure: An Integrated Approach. Editorial / P.C. Deedwania // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1719-1721.
5. Dieterich, H.A. Cardioprotection by aldosterone receptor antagonism in heart failure. Part I. The role of aldosterone in heart failure. / H.A. Dieterich, C. Wendt, F. Saborowski // Fiziol Cheloveka 2005;31:97-105.
6. D'Souza, S.P. B Type natriuretic peptide: a good omen in myocardial ischaemia? S.P. D'Souza, D.M. Yellon // Heart. – 2003. – №89. – P.707-709.
7. Grantham, J.A. BNP: increasing importance in the pathophysiology and diagnosis of congestive heart failure. / J.A. Grantham, J.C. Burnett Jr // Circulation. 1997;96:388-390.
8. Divergent Tumor Necrosis Factor Receptor-Related Remodeling Responses in Heart Failure: Role of Nuclear Factor-kappaB and Inflammatory Activation. Original Articles. / T. Hamid.[et al.]//Circulation. – 2009. – Vol. 119(10). – P. 1386-1397.
9. Prognostic Impact of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Severe Chronic Congestive Heart Failure: A Substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Trial/ F. Hartmann [et al.]// Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1780-1786.
10. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. / T.A. McDonagh [et al.]// Heart. – 2001. – Vol. 86. P. 21-26.



11. Response of Atrial Natriuretic Factor to Acute and Chronic Increases of Atrial Pressures in Experimental Heart Failure in Dogs Role of Changes in Heart Rate, Atrial Dimension, and Cardiac Tissue Concentration/ G.W. Moe [et al.]// *Circulation*. – 1991. – Vol. 83. – P. 1780-1787.

12. Pitt B: Aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2525-2527.

13. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction / B. Stanek [et al.]// *Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 436-442.

14. Weber, K.T. Aldosterone in Congestive Heart Failure / K.T. Weber // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1689-1697.

15. Plasma Norepinephrine Predicts Survival and Incident Cardiovascular Events in Patients With End-Stage Renal Disease/ C. Zoccali [et al.]// *Circulation*. – 2002. – Vol. 11. – P. 1354-1359.

HUMORAL MECHANISMS OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS SUFFERING FROM POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS

O.A. OSIPOVA¹
O.A. VLASENKO²

*¹Belgorod National
Research University*

*²Kharkov National
Medical University*

e-mail: osipova_75@inbox.ru

Activation of synthesis and incretion of aldosterone in patients suffering from postinfarction cardiosclerosis starts with the early periods of chronic heart failure (CHF) development, activation of noradrenaline (NA) - with the II functional class and brain natriuretic peptides (NT-proBNP) – with the further CHF progressing. The content of aldosterone in blood raises with all FC of CHF, noradrenaline – with the II FC, NT-proBNP – with the III FC.

Key words: chronic heart failure, postinfarction cardiosclerosis, noradrenaline, aldosterone, brain natriuretic peptides.