

УДК 616.1

ВЛИЯНИЕ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Ярлова Е.С., Кастанаян А.А., Иванов И.В.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ»,
Ростов-на-Дону, e-mail: aad@aanet.ru

Статья посвящена изучению влияния изменений структурно-функциональных показателей магистральных сосудов на прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН). В клиническое исследование было включено 78 пациентов с диагнозом ишемическая болезнь сердца и хронической сердечной недостаточностью II–IV ФК. Сосудистое ремоделирование у больных оценивали по толщине интимы и меди в сонных артериях, скорости пульсовой волны на каротидно-радиальном и каротидно-фemorальном сегментах, растяжимости аорты. При исследовании сосудодвигательной функции плечевой артерии определяли эндотелийнезависимую и эндотелийзависимую вазодилатацию. У больных ХСН ишемического генеза происходит последовательное изменение реологических свойств сосудов: ограничение податливости и растяжимости, повышение жесткости. У больных ХСН эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая вазодилатация снижена. Структурно-функциональные изменения усугубляются по мере повышения ФК ХСН. Прогрессирование ХСН сопряжено со снижением амплитуды эндотелийзависимой вазодилатации, повышением толщины интимо-медиального комплекса сонных артерий и ограничением растяжимости аорты.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сосудистое ремоделирование

INFLUENCE OF VASCULAR REMODELING IN THE PROGRESSION OF CONGESTIVE ISCHEMIC GENESIS

Yarova E.S., Kastanayan A.A., Ivanov I.V.

Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: aad@aanet.ru

This article is devoted to the impact of structural and functional changes of arterial on the progression of chronic heart failure (CHF). In the clinical study was included 78 patients diagnosed with coronary heart disease and CHF II-IV FC. Vascular remodeling in patients evaluated for the thickness of the intima and media in the carotid artery, pulse wave velocity on carotido-radial and carotido-femorale segments, ductility of aorta. In the study function of endothelium humerus artery determined endothelium dependent vasodilation and endothelium-independent vasodilation. In patients with CHF ischemic genesis is consistent change in rheological properties of receptacles: limiting the give and ductility, greater rigidity. In patients with CHF decreased endothelium dependent and endothelium-independent vasodilation. Structural and functional changes are compounded by CHF FC increases. The progression of CHF presents with decreased amplitude of endothelium dependent vasodilation, increased thickness intimo-media complex sleepy arteries and ductility aortic restriction.

Keywords: chronic heart failure, ischemic heart disease, vascular remodeling

Прогрессирование ХСН у больных сопровождается изменениями функции сердечно-сосудистой системы, которые являются сначала компенсаторными, а затем становятся патологическими [2]. Это обстоятельство является причиной научного интереса к изучению патогенетических взаимосвязей между структурно-функциональными изменениями сосудов и прогрессированием ХСН, имеет практическую значимость для выработки новых терапевтических стратегий по влиянию на реологию сосудов. Ремоделирование сосудов – важный механизм, ответственный за процессы увеличения сосудистого резерва, ауторегуляции органного кровотока и развития атеросклероза [6]. Ремоделирование сосудов начинается как адаптивный процесс в ответ на изменение условий гемодинамики или активности тканевых и циркулирующих гуморальных факторов. В последующем структурные поврежде-

ния сосудов проявляются нарушениями их функций и расстройствами кровообращения органов [7]. Установлена тесная взаимосвязь увеличения жесткости и толщины сосудистой стенки с риском развития кардиальных и церебральных осложнений. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации по данным манжеточной пробы находится в прямой зависимости от степени поражения венечного русла и тяжести клинического состояния больных ИБС, являясь одним из самых ранних маркеров и важных патогенетических звеньев атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемии миокарда, возникновения коронарного тромбоза, ремоделирования левого желудочка и ХСН [1]. Однако в настоящее время не определена значимость сосудистого ремоделирования для прогрессирования ХСН у больных ИБС, что обеспечивает актуальность проведения исследования в этом направлении.

Целью работы явилось определить влияние изменений структурно-функциональных показателей магистральных сосудов на прогрессирование ХСН.

Материалы и методы исследования

В клиническое исследование было включено 78 пациентов, в том числе 65 (83,3%) мужчин и 13 (16,7%) женщин, с диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС): постинфарктный кардиосклероз, стабильная стенокардия напряжения II–IV ФК, недостаточность кровообращения (НК) II–IV ст., II–IV ФК ХСН (по классификации NYHA (New York Heart Association)). Средний возраст больных по группе в целом составил $60,24 \pm 9,96$ лет. Все больные ранее перенесли острый крупноочаговый инфаркт миокарда (ОИМ); повторный ОИМ наблюдался у 9 (11,5%) больных.

Диагноз ИБС устанавливали на основании жалоб, данных анамнеза заболевания пациентов, ЭКГ в покое и при нагрузке, данных лабораторных исследований в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC), ВНОК по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Постановка диагноза ХСН происходила на основе жалоб больного, данных анамнеза их заболевания, теста с 6-минутной ходьбой и инструментального обследования в соответствии с Рекомендациями экспертного комитета Европейского и Российского общества специалистов по СН.

При оценке степени тяжести ХСН по классификации NYHA II ФК выявлен у 33 (42,3%) больных, III ФК – 30 (38,5%), IV ФК – у 15 (19,2%). Все больные имели признаки ХСН на протяжении последних 1,5–2,5 лет и поступили в стационар в связи с декомпенсацией. Длительность ХСН у включенных в исследование больных составила в среднем $3,2 \pm 0,7$ года. Больные со II ФК ХСН были объединены в 1 группу ($n = 33$), а с III–IV ФК ХСН – во 2 группу ($n = 45$). В 1 группе было 28 мужчин и 5 женщин, во 2 группе – 37 мужчин и 8 женщин.

Сосудистое ремоделирование у больных оценивали по толщине интимы и медиа в артериях, по скорости пульсовой волны на каротидно-радиальном и каротидно-фemorальном сегментах. Толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) определяли в сонной артерии. Для этого сосуд сканировали в В-режиме с цветовым доплеровским картированием потока. При этом ультразвуковой курсор помещали на границу раздела адвентиция-медиа и интима-просвет сосуда. Изображение сосуда автоматически синхронизировали с зубцом R на ЭКГ. Величину ТИМ считывали как среднюю в трех сердечных циклах. За норму принимали ТИМ < 1 мм. Варьирование величины ТИМ в пределах 1–1,3 мм включительно оценивали как утолщение интимы, а критерием бляшки было превышение значения ТИМ 1,3 мм.

Скорость пульсовой волны (СПВ) оценивали на каротидно-радиальном и каротидно-фemorальном сегментах по стандартной методике. Для оценки СПВ магистральных артерий и растяжимости аорты использовали прибор VaSera (VS-1000) (Fucuda Denshi, Япония), принцип работы которого основан на методах сфигмоманометрии и сфигмографии.

При исследовании сосудодвигательной функции плечевой артерии оценивали изменения диаметра плечевой артерии и линейной скорости кровотока

в условиях проведения пробы с реактивной гиперемией, приемом нитроглицерина. Диаметр и кровоток артерии изучали в режиме двухмерного ультразвукового сканирования. Для этого использовали систему ACUSON 128 XP/10 (США), оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. При пробе с реактивной гиперемией по степени изменения диаметра плечевой артерии оценивали состояние эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД). Эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) изучали при проведении нитроглицериновой пробы. О сохранной функции эндотелия сосуда свидетельствовало увеличение диаметра плечевой артерии при окклюзионной пробе на 10% и более [3]. Норма ЭНВД – 20% и более [3].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы STATISTICA 7.0 (StatSoft, США).

Результаты исследования и их обсуждение

Толщина интима-медиа артерии в различные фазы сердечного цикла (табл. 1).

У больных ХСН 1-й группы толщина внутренней и средней оболочек сонной артерии как в систолу, так и в диастолу, достоверно не превышала аналогичный показатель в контрольной группе ($p > 0,05$). Статистически значимое отличие сформировалось только у пациентов 2-й группы, что привело к различиям и по всем больным в целом. Толщина «интима-медиа» во 2-й группе в систолу по сравнению с контрольной группой была выше на 44,7% ($p < 0,05$), а в диастолу – на 29,4% ($p < 0,05$).

Изменение толщины сосудистой стенки может сказаться на изменении ее жесткости, а следовательно, на СПВ. Реологические показатели сосудистой стенки у больных клинических групп отражены в табл. 1. На каротидно-радиальном участке СПВ у больных ХСН и у здоровых в контрольной группе не различалась. У больных 1-й и 2-й групп на каротидно-фemorальном участке СПВ была выше по сравнению с контрольной группой соответственно на 21,3% ($p < 0,05$) и 26% ($p < 0,05$). Между группами больных значения СПВ не различались. Повышенная СПВ у больных ХСН характеризовала упругое напряжение сосудистых стенок и увеличение жесткости артерий. При растяжимых артериях в норме отраженная волна возвращается в восходящую аорту в период диастолы. При ригидных артериях отраженная волна возвращается раньше, во время систолы, что проявляется в увеличении систолического и пульсового давлений и постнагрузки на левый желудочек [4]. Следовательно, повышение СПВ у больных ХСН имело неблагоприятные последствия для реализации систолической функции сердца.

Таблица 1

Толщина интима-медиального комплекса сонной артерии у больных клинических групп в систолу и диастолу

Показатель	Группа	M ± m	Me [25,75]	p
ТИМs, мм	1-я (n = 33)	1,03 ± 0,04	1,05 [0,9–1,1]	1-к p > 0,05 2-к p < 0,01 б-к p < 0,01 1-2 p < 0,05
	2-я (n = 45)	1,23 ± 0,07	1,3 [1,2–1,4]	
	В целом по больным (n = 78)	1,13 ± 0,05	1,1 [1,0–1,3]	
	Контрольная (n = 32)	0,9 ± 0,02	0,9 [0,7–1,15]	
ТИМd, мм	1-я (n = 33)	0,91 ± 0,11	0,9 [0,78–1,13]	1-к p > 0,05 2-к p < 0,05 б-к p < 0,05 1-2 p > 0,05
	2-я (n = 45)	1,1 ± 0,06	1,2 [1,1–1,2]	
	В целом по больным (n = 78)	1,0 ± 0,04	1,1 [0,8–1,2]	
	Контрольная (n = 32)	0,85 ± 0,03	0,82 [0,75–0,94]	
СПВ КР, м/с	1-я (n = 33)	9,82 ± 0,97	9,29 [8,57–10,0]	1-к p > 0,05 2-к p > 0,05 б-к p > 0,05 1-2 p > 0,05
	2-я (n = 45)	8,77 ± 1,05	7,75 [6,3–10,0]	
	В целом по больным (n = 78)	9,27 ± 0,72	8,57 [7–10]	
	Контрольная (n = 32)	9,11 ± 0,3	9,0 [8,68–10,13]	
СПВ КФ, м/с	1-я (n = 33)	9,27 ± 0,3	9,25 [7,46–10,21]	1-к p < 0,05 2-к p < 0,05 б-к p < 0,05 1-2 p > 0,05
	2-я (n = 45)	9,63 ± 0,56	9,47 [7,64–11,22]	
	В целом по больным (n = 78)	9,45 ± 0,32	9 [7,45–11,22]	
	Контрольная (n = 32)	7,64 ± 0,2	6,59 [5,36–8,14]	
Растяжимость аорты, мм рт. ст. ⁻¹ ·10 ⁻³	1-я (n = 33)	6,72 ± 0,32	5,29 [4,25–9,57]	1-к p > 0,05 2-к p < 0,05 б-к p < 0,05 1-2 p > 0,05
	2-я (n = 45)	4,28 ± 0,81	4,14 [1,86–5,95]	
	В целом по больным (n = 78)	5,5 ± 0,8	4,9 [2,5–6,7]	
	Контрольная (n = 32)	7,1 ± 0,9	7,0 [6,8–7,6]	

Растяжимость аорты у больных ХСН быланижепо сравнению с контрольной группой ($7,1 \pm 0,9$ мм рт. ст.⁻¹·10⁻³) и составила в 1-й группе – $6,72 \pm 0,32$ мм рт. ст.⁻¹·10⁻³, а во 2-й группе – $4,28 \pm 0,81$ мм рт. ст.⁻¹·10⁻³. С повышением ФК ХСН растяжимость эластичных сосудов снижалась на 36,3% ($p < 0,05$). По литературным данным, чем выше ригидность аорты, тем хуже субэндокардиальный кровоток, что, в свою очередь, приводит к усилению субэндокардиальной ишемии миокарда [5]. Таким образом, у больных ХСН растяжимость сосуда снижалась, способность диаметра сосуда изменяться в ответ на изменение внутрисосудистого давления ограничивалась, что имеет последствия для ухудшения основной патологии, которая явилась причиной ХСН.

Вазомоторная функция эндотелия плечевой артерии у больных II (1-я группа) и III-IV ФК ХСН (2-я группа) при выполнении окклюзионной пробы представлена в табл. 2.

У больных 1-й и 2-й группы ЭЗВД составила соответственно $8,29 \pm 0,71$ и $6,31 \pm 0,85\%$, что было ниже ($p < 0,05$) параметров дилатации в контрольной группе ($11,58 \pm 0,5\%$) и нормального уровня в 10%. При прогрессировании ХСН амплитуда ЭЗВД снижалась: во 2-й группе этот показатель был ниже ($p < 0,05$), чем в 1-й. По мере повышения ФК ХСН величина реактивной гиперемии также снижалась. У больных ХСН при нитроглицериновой пробе амплитуда ЭЗВД была практически в 2 раза ниже уровня в контрольной группе ($18,3 \pm 1,0\%$). В 1-й группе

на 5-й минуте после приема нитроглицерина диаметр сосудов расширился на 9,96%, во 2-й группе – на 8,09 ± 0,38%, в целом по

больным – на 8,86 ± 0,79%. При повышении ФК ХСН амплитуда ЭНЗВД достоверно снижалась ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных клинических групп при окклюзионной пробе

Показатель	Группа	$M \pm m$	Me [25,75]	p
ЭЗВД, %	1-я ($n = 33$)	8,29 ± 0,71	8,51 [4,92–11,77]	1-к $p < 0,05$ 2-к $p < 0,05$ б-к $p < 0,05$ 1-2 $p < 0,05$
	2-я ($n = 45$)	6,31 ± 0,85	6,15 [4,25–10,39]	
	В целом по больным ($n = 78$)	7,15 ± 0,93	7,13 [4,54–10,95]	
Реактивная гиперемия, %	Контрольная ($n = 32$)	11,58 ± 0,5	11,5 [8,16–15,87]	
	1-я ($n = 33$)	121,3 ± 6,2	120,3 [82,2–168,5]	1-к $p < 0,05$ 2-к $p < 0,001$ б-к $p < 0,01$ 1-2 $p < 0,01$
	2-я ($n = 45$)	96,8 ± 9,3	84,5 [68,3–133,9]	
ЭНЗВД, %	В целом по больным ($n = 78$)	110,5 ± 10,4	108,9 [73,1–148,6]	
	Контрольная ($n = 32$)	134,2 ± 7,0	135,2 [121,4–152,5]	
	1-я ($n = 33$)	9,96 ± 0,28	8,39 [5,86–13,81]	1-к $p < 0,001$ 2-к $p < 0,001$ б-к $p < 0,001$ 1-2 $p < 0,05$
ЭНЗВД, %	2-я ($n = 45$)	8,09 ± 0,38	8,14 [6,27–10,13]	
	В целом по больным ($n = 78$)	8,86 ± 0,79	8,92 [6,65–12,75]	
	Контрольная ($n = 32$)	18,3 ± 1,0	18,1 [14,32–21,38]	

Примечание: M – средняя выборочная, m – ошибка средней, Me – медиана, [25, 75] – нижний и верхний квартиль.

Итак, у больных ХСН ишемического генеза происходило изменение реологических свойств сосудов – податливости, растяжимости и жесткости. СПВ на каротидно-феморальном участке возрастала, что свидетельствовало о повышении жесткости. Толщина интимо-медиального комплекса сонной артерии при ХСН повышалась, что говорило о структурном ремоделировании сосудистой стенки. При этом внутренний диаметр артерий у больных ХСН не был сужен, следовательно утолщение интимо-медиального комплекса сопровождалось экспоненциальным утолщением сосудистой стенки. Органические сосудистые изменения сопровождалась функциональными. Вазодилатация за счет выброса медиаторных веществ эндотелиальными клетками при деформации сдвига при окклюзионной пробе, а также за счет расслабления гладко-

мышечных клеток при приеме нитроглицерина у больных ХСН была ограниченной. Функциональные способности артерий к вазодилатации снижались по мере повышения ФК ХСН.

На следующем этапе был изучен вклад сосудистого ремоделирования в прогрессирование ХСН ишемического генеза. При этом был использован логистический регрессионный анализ. К факторам, влияющим на прогрессирование ХСН, отнесли амплитуду ЭЗВД ($\chi^2 = 6,43$, $p = 0,011$), амплитуду ЭНЗВД ($\chi^2 = 3,78$, $p = 0,05$), ТИМs ($\chi^2 = 5,88$, $p = 0,015$), растяжимость аорты ($\chi^2 = 3,85$, $p = 0,05$) (табл. 3). Математические выражения, описывающие зависимость между вероятностью риска прогрессирования ХСН (в долях единицы) и сосудистыми факторами, отражены в табл. 3.

Таблица 3

Уравнения математической аппроксимации между вероятностью риска прогрессирования ХСН (y) и сосудистыми факторами (x)

Фактор (x)	Уравнения экспоненциального роста величины риска прогрессирования ХСН (y)	χ^2	p
ЭЗВД, %	$y = \exp(1,68084 + (-,1455) \cdot x) / (1 + \exp(1,68084 + (-,1455) \cdot x))$	6,43	0,011
ЭНВД, %	$y = \exp(1,14289 + (-,08504) \cdot x) / (1 + \exp(1,14289 + (-,08504) \cdot x))$	3,78	0,05
ТИМs, мм	$y = \exp(-5,7118 + (5,09324) \cdot x) / (1 + \exp(-5,7118 + (5,09324) \cdot x))$	5,88	0,015
Растяжимость аорты, мм рт. ст. ⁻¹ · 10 ⁻³	$y = \exp(,899798 + (-,16756) \cdot x) / (1 + \exp(,899798 + (-,16756) \cdot x))$	3,85	0,05

С прогрессированием ХСН из сосудистых факторов наиболее тесно были ассоциированы амплитуда ЭЗВД и величина толщины интимо-медиального комплекса. Для этих сосудистых факторов критерий Пирсона имел наибольшее значение.

График логит аппроксимации зависимости риска прогрессирования ХСН от толщины интимо-медиального комплекса сонной артерии представлен на рисунке.

Начиная со значения ТИМ 0,9, вероятность риска повышения ФК ХСН у больных начинала с высоким градиентом возрастать, достигая при значении ТИМ = 1,1–47,3 %, а при уровне 1,2 мм – 71,3 %. При нормальной толщине ТИМ сонной артерии риск прогрессирования ХСН был низким.

Таким образом, прогрессирование ХСН было сопряжено с выраженностью структурных и функциональных изменений сосудов.

Model: Logistic regression (logit)
 $y = \exp(-5,7118 + (5,09324) \cdot x) / (1 + \exp(-5,7118 + (5,09324) \cdot x))$

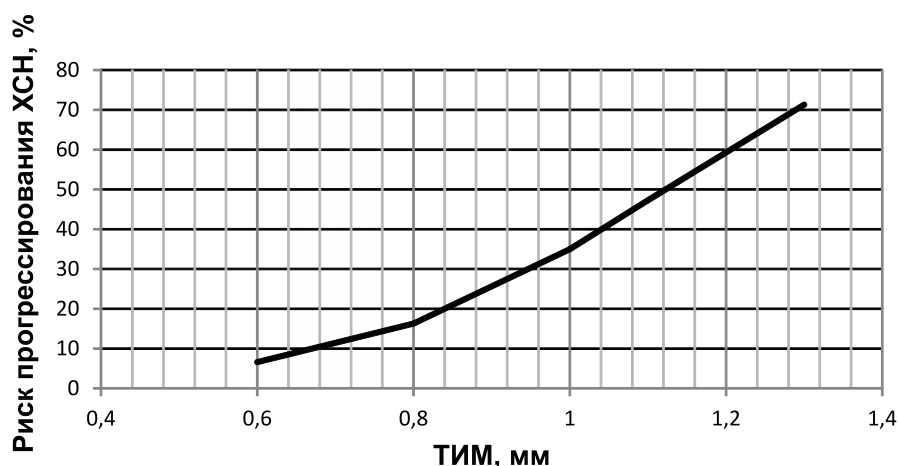


График логит аппроксимации зависимости риска прогрессирования ХСН от толщины интимо-медиального комплекса сонной артерии у больных ХСН ишемического генеза

Выводы

1. У больных ХСН ишемического генеза происходит последовательное изменение реологических свойств сосудов: ограничение податливости и растяжимости, повышение жесткости. У больных ХСН эндотелийзависимая вазодилатация при окклюзионной пробе, а также за счет расслабления гладкомышечных

клеток в после приема нитроглицерина снижена. Структурно-функциональные изменения усугубляются по мере повышения ФК ХСН.

2. Прогрессирование ХСН сопряжено со снижением амплитуды эндотелийзависимой вазодилатации, повышением толщины интимо-медиального комплекса и ограничением растяжимости аорты.

Список литературы

1. Березин А.Е., Седень В.В. Васкулярное ремоделирование и коронарный атеротромбоз. Клиническое и прогностическое значение (обзор литературы) // Украинский медицинский журнал. – 2010. – Т.78. – №4. – С. 73–77.
2. Сукманова И.А., Яхонтов Д.А., Поспелова Т.И., Кузинская О.С. и др. Клиническая картина, морфофункциональные параметры и функция эндотелия у пациентов с систолической ХСН разных возрастных групп // Цитокины и воспаление. – 2010. – № 3. – С. 45–51.
3. Ambrose J.A., Srikanth S. Vulnerable plaques and patients: improving prediction of future coronary events // *Am. J. Med.* – 2010. – Т. 123. – №1. – С. 10–16.
4. Brasselet C., Durand E., Addad F. Collagen and elastin cross-linking: a mechanism of constrictive remodeling after arterial injury // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 289, №5. – P. H2228–H2233.
5. Gibbons G.H., Dzau V. The emerging concept of vascular remodeling // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 330, №20. – P. 1431–1438.
6. Glagov S. Intimal hyperplasia, vascular modeling, and the restenosis problem // *Circulation.* – 2011. – Vol.89, №6. – P. 2888–2891.
7. Schoenhagen P., Ziada K.M., Kapadia S.R. et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndrome: an intravascular ultrasound study // *Circulation.* – 2010. – Vol.101, №6. – P. 604–610.

References

1. Berezin A.E., Seden V.V. *Ukrainskij medicinskij zhurnal*, 2010, vol.78, no.4, pp. 73–77.
2. Sukmanova I.A., Jahontov D.A., Pospelova T.I., Kuzinskaja O.S. et al. *Citokiny i vospalenie*, 2010, no.3, pp. 45–51.
3. Ambrose J.A., Srikanth S. *Am. J. Med.*, 2010, vol.123, no.1, pp.10–16.
4. Brasselet C., Durand E., Addad F. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2009, vol. 289, no.5, pp.H2228–H2233.
5. Gibbons G.H., Dzau V. *N. Engl. J. Med.*, 2007, vol.330, no.20, pp.1431–1438.
6. Glagov S. *Circulation*, 2011, vol.89, no.6, pp. 2888–2891.
7. Schoenhagen P., Ziada K.M., Kapadia S.R. *Circulation*, 2010, vol.101, no.6, pp.604–610.

Рецензенты:

Шлык С.В., д.м.н., профессор, заместитель министра по лечебной работе Министерства здравоохранения Ростовской области, г. Ростов-на-Дону;

Абоян И.А., д.м.н., профессор, главный врач МЛПУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье», г. Ростов-на-Дону.

Работа получена редакцией 28.06.2012.