

при различных клинических формах мигрени динамика заболевания кардинально отличается. При мигрени без ауры с прогрессированием беременности отмечается снижение интенсивности и длительности мигренозных пароксизмов, а также тенденция к снижению интенсивности сопутствующих симптомов. В данной подгруппе больных состояние к концу беременности отчетливо улучшается. Иная динамика выявлена в подгруппе пациенток с ассоциированной мигренью. Здесь практически отсутствует тенденция к облегчению клинических проявлений мигренозных пароксизмов, а по отдельным показателям даже выявляется динамика к ухудшению.

Следует отметить, что полученные нами данные согласуются с отдельными указаниями в литературе об улучшении течения мигрени во время беременности [10]. Однако эти исследования проводились без учета клинических форм мигрени, и в них не оценивалась динамика отдельных симптомов заболевания в различные периоды гестационного периода. Наши данные выявили, что позитивная динамика характерна исключительно для простой формы мигрени. Как известно именно простая форма мигрени во многих случаях имеет привязанность к фазам менструального цикла и часто носит катамениальный характер. Отсюда следует, что в развитии пароксизмов простой мигрени определенную роль играют эстрогены [9]. Вероятно, это может служить одним из объяснений позитивной динамики данной формы мигрени при наступлении беременности. Предполагаемый механизм этого влияния связан, по-видимому, со стабилизацией уровня эстрогенов. Что касается мигрени с аурой, то она, по данным ряда клинических наблюдений, не обнаруживает отчетливой связи в возникновении пароксизмов с гормональными фазами менструального цикла, этим можно объяснить тот факт, что с наступлением беременности особой динамики в течение мигрени с аурой не выявлено и даже отмечена тенденция к ухудшению. Вероятно, при данной клинической форме мигрени динамика течения болезни при беременности с утяжелением симптомов больше связана с нейроэндокринными перестройками, характерными для беременности.

В целом вопрос взаимоотношений между мигренью и беременностью требует дальнейшей разработки. С теоретических позиций изучение

клинической динамики различных форм мигрени при беременности может помочь в понимании роли нейроэндокринных и психовегетативных факторов в патогенезе заболевания. С практической точки зрения, полученные данные позволяют прогнозировать течение цефалгического синдрома у беременных. В частности, при простой форме мигрени в большинстве случаев можно ограничиться немедикаментозными методами лечения. При мигрени с аурой уже с самого начала беременности, учитывая частоту и продолжительность мигренозных пароксизмов, а также с учетом акушерской ситуации, следует своевременно решить вопрос о целесообразности дальнейшего сохранения беременности. При этом необходимо также принимать во внимание тератогенное влияние большинства антимигренозных препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлев Н.А., Каримов Т.К. Головная боль (классификация, клиника, диагностика, лечение). – М. – 1994. – С. 24–26.
2. Вознесенская Т.Г. Вторая редакция Международной классификации головной боли (2003) // Неврол. журн. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 52–58.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с анг. Ю.А. Данилова. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
4. Деев А.С., Буришнов А.О., Карпиков А.В., Буришнова С.В. Головная боль у беременных // Головная боль: Интернет-журнал. – 2004. – № 8.
5. Избранные лекции по неврологии. Под ред. профессора Голубева В.Л. – М. – 2006. – С. 171–189.
6. Павленко С.С. Головные боли в общеврачебной практике (лекция) // Головная боль: Интернет-журнал. – 2004. – № 8. – С. 11–14.
7. Шток В. Головная боль. – М., 1987. – С. 123–126.
8. Dowson A.J., Kilminster S.G. et al. Disability associated with headaches occurring inside and outside the menstrual period in those with migraine: a general practice study // Headache. – 2005. – Vol. 45. – P. 274–282.
9. Lipton R.B., Bigal M.E. Migraine: Epidemiology, impact, and risk factors for progression // Headache. – 2005. – Vol. 45, suppl. 1. – P. 3–13.
10. Sances G., Granella F., Nappi R.E. et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: A prospective study // Cephalgia. – 2003. – Vol. 23. – P. 197–205.

## ОЦЕНКА НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ

© Прибылова Н.Н., \*Осипова О.А., \*\*Коновалова Л.В.

Кафедра внутренних болезней ФПО

Курского государственного медицинского университета, Курск;

\* кафедра внутренних болезней № 1 медицинского факультета

Белгородского государственного университета, Белгород;

\*\* Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород

E-mail: [osipova\\_75@inbox.ru](mailto:osipova_75@inbox.ru)

Обследовано 115 больных. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I функционального класса (ФК) установлена у 19 больных (16,5%), II ФК – у 48 (41,8%), III ФК – у 40 (34,7%) и IV ФК – у 8 (6,9%) больных. ХСН по систолическому типу установлена у 43,5% больных, по диастолическому – 56,5%. Определялись в плазме периферической венозной крови норадреналин (НА), альдостерон (А) и мозговой натрийуретический пептид (МНУП). Содержание НА и А было повышенено во всех группах больных ХСН и не зависело от диастолического или систолического варианта ХСН. Содержания в крови МНУП повышалось с появлением систолической ХСН и прогрессировало по мере нарастания тяжести ХСН. Уровень МНУП может быть диагностическим тестом низкой фракции выброса.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, норадреналин, адреналин, мозговой натрийуретический пептид.

### EVALUATION OF THE NEUROHORMONAL SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE CHARACTERIZED BY POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS

Pribylova N.N., Osipova O.A., Konovalova L.V.

Department of Internal Diseases of the Postgraduate Education Faculty

of the Kursk State Medical University, Kursk;

Department of Internal Diseases N 1 of the Medical Faculty of the Belgorod State University, Belgorod;

St. Ioasaf Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod

A total investigation of 115 patients. Chronic heart failure (CHF) of the 1-st functional class (FC) was found in 19 patients (16.5%), 2-nd FC in 48 patients (41.8%), 3-d FC in 40 (34.7%) and 4-th FC in 8 (6.9%). In their peripheral venous blood plasma norepinephrine, aldosterone and brain natriuretic peptide were investigated. The amount of N in patients with cardiosclerosis post infarction increased in the 2-d, 3-d and 4-th FC; A increased in all the groups and with normal (FV) and didn't depend on diastolic or systolic kind of CHF. The amount of BNP also increased with the appearance of systolic heart insufficiency and grew as the level of CHF increased. The BNP level can be a diagnostic test for a low FC's grade of CHF.

**Keywords:** chronic heart failure (CHF), norepinephrine, aldosterone, brain natriuretic peptide.

Участие миокардиальных гормональных систем, имеющих прямое отношение к кардиальным влияниям и гемодинамическим проявлениям хронической сердечной недостаточности (ХСН) и в целом к патогенезу сердечной недостаточности, проявляется увеличенным уровнем норадреналина (НА) [5], альдостерона (А) [12] и мозгового натрийуретического пептида (МНУП) [14, 15]. Их источником в значительной степени является ткань миокарда, а уровень указанных гормонов является важной детерминантой диагностических и терапевтических вмешательств [5, 13, 8, 11], так как их влияние во многом определяет инотропные свойства миокарда и может быть одним из диагностических тестов тяжести ХСН [16].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния нейрогуморальной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы по содержанию НА, А и МНУП в зависимости от

характера, а также выраженности систолической и диастолической дисфункции миокарда у больных ХСН, обусловленной постинфарктным кардиосклерозом.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 115 больных инфарктом миокарда (ИМ) 4-месячной давности в возрасте от 37 до 88 лет (средний возраст  $56,6 \pm 10,8$  года). Среди обследованных было 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 - ИМ определялся у 59 больных (51,4%), ИМ без зубца Q зарегистрирован у 56 больных (48,6%). Рандомизация больных проводилась методом случайной выборки каждого четвертого пациента, проходившего ле-

чение в кардиологическом отделении областной клинической больницы Святителя Иоасафа г. Белгорода.

Из всех включенных в исследование у 90 пациентов (78,2%) – ИМ возник впервые, у 16 (13,9%) – повторно, 9 больных (7,8%) перенесли более чем 2 инфаркта миокарда. В клинической картине 32 больных (27,8%) ИМ предшествовала нестабильная стенокардия. Систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) определялась по величине фракции выброса (ФВ), снижение ФВ менее 40% было выявлено у 51 больного (43,5%). Средние же показатели ФВ ЛЖ у всех обследованных составляли  $47\pm14\%$ . Для определения функционального класса (ФК) ХСН использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). ХСН I ФК определена у 19 больных (16,5%), II ФК – у 48 (41,8%), III ФК – у 40 (34,7%) и IV ФК – у 8 (6,9%) больных. Среди факторов риска ИБС у 73 пациентов (63,5%) была выявлена гипертоническая болезнь, 53 больных (46,1%) на момент обследования курили, гиперхолестеринемия с уровнем общего холестерина  $>6,2$  ммоль/л установлена у 62 больных (53,9%). Сахарным диабетом страдали 11 лиц (9,6%), ожирением – 11 (9,6%).

Контрольную группу (21 человек) составили лица, не имевших заболеваний сердечно-сосудистой системы в анамнезе, по данным инструментальных методов исследования, не отличавшиеся от основной по возрасту. На протяжении наблюдения больные принимали препараты ацетилсалциловой кислоты (аспирин-кардио, Bayer, Германия) 100 мг в сутки, карведилола (кориол, KRKA, Словения) 25-50 мг в сутки, эналаприла малеат (энап, KRKA, Словения) 20 мг в сутки. В исследование не включались больные с сопутствующими острыми воспалительными, инфекционными, онкологическими, иммунокомплексными заболеваниями и хроническими заболеваниями в стадии обострения.

ФК ХСН определяли с помощью теста 6-минутной ходьбы. Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на аппаратах "Philips En Visor C" (США, 2005) с электронным датчиком 3,5 МГц и "Vivid-7" (США, 2004) с мультичастотным датчиком. Использовались одномерная (М-режим), двухмерная (В-режим) и допплер-ЭхоКГ по общепринятой методике [2]. Оценивали следующие показатели: конечный диастолический объем (КДО,  $\text{см}^3$ ), конечный систолический объем (КСО,  $\text{см}^3$ ), толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖД, см), показатели сократительной способности: ударный объем (УО,  $\text{см}^3$ ), фракция выброса (ФВ, %), скорость циркулярного укорочения волокон (СЦУ, окр. $\cdot\text{s}^{-1}$ ). Диастолическую функцию оценивали методом им-

пульсной допплер-эхокардиографии по стандартной методике аппаратом "SIM 5000 plus". Определяли следующие показатели: максимальную скорость позднего диастолического наполнения (A,  $\text{см с}^{-1}$ ), максимальную скорость раннего диастолического наполнения (E,  $\text{см с}^{-1}$ ), соотношение E/A – отношение между амплитудами скоростей E и A, время изоволюмического расслабления (IVRT, мс) – период от закрытия аортального клапана до открытия митрального клапана.

Определение в плазме периферической венозной крови норадреналина проводилось в соответствии с инструкцией Noradrenalin ELISA (BL Hamburg), альдостерона и мозгового натрийуретического пептида иммуноферментным методом (Aldosterone EIA, BNP, Diagnostic Systems Laboratories, inc. USA, Peninsula Laboratories) соответственно. Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере методами вариационной статистики с использованием пакета программ "Microsoft Excel", "Stistica" с помощью критерия Стьюдента. Данные представлены в виде  $M\pm SD$ . Отличия считали достоверными при  $p<0,05$  [1].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ содержания кардиальных гормонов проведен в зависимости от состояния систолической функции миокарда, (табл. 1) по группам больных с ФВ более 50%, 40–50% и менее 40%. У больных с ФВ более 50% уровень норадреналина на 59% превышал показатели контрольной группы ( $p<0,01$ ). При ФВ в пределах 40–50% уровень норадреналина на 30% превосходил показатели здоровых лиц ( $p<0,01$ ), а у больных с ФВ менее 40% – на 40% ( $p<0,05$ ). Следовательно, уровень норадреналина был наиболее значительно повышен у больных с ФВ более 50%.

Содержание альдостерона в крови больных с различными показателями ФВ: более 50%, 40–50% и менее 40% было повышено почти в одинаковой степени по сравнению с контролем и составляло у больных с ФВ более 50% –  $201,7\pm47,2$  пг/мл, с ФВ 40–50% –  $176,0\pm52,9$  пг/мл и ФВ менее 40% –  $199,0\pm70,8$ , что превышает уровень альдостерона в плазме крови здоровых лиц на 40,2%, 23,9% и 41,5% соответственно ( $p<0,05$ ).

Наиболее существенная зависимость от величины ФВ была установлена в отношении содержания МНУП. У больных с величиной ФВ более 50% содержание МНУП в плазме крови составило  $8,5\pm5,9$  пг/мл, что существенно не отличалось от уровня здоровых лиц. Ухудшение пропульсивной способности сердца и уменьшение ФВ до 40–

Таблица 1

Содержание кардиальных гормонов в периферической венозной крови больных в зависимости от величины фракции выброса (M±SD)

Показатели	Контрольная группа n=21	Фракция выброса (%)		
		<40%	40-50%	>50%
Норадреналин, пг/мл	458,0±40,2	738,6±162,8* n=12	600,2±150,5* n=14	780,7±192,6* n=21
Альдостерон, пг/мл	142,6±32,5	199,0±70,8* n=11	176,0±52,9* n=17	201,7±47,2* n=24
МНУП, пг/мл	10,5±1,8	59,3±19,1** n=12	18,2±6,4** n=15	8,5±5,9 n=21

Примечание: \* – p<0,05 по сравнению с контрольной группой; \*\* – p<0,01 по сравнению с предыдущей группой больных.

Таблица 2

Содержание норадреналина, альдостерона и МНУП в зависимости от характера дисфункции миокарда (M±SD)

Показатели	Контрольная группа n = 21	Дисфункция ЛЖ	
		Диастолическая	Систолическая и диастолическая
Норадреналин, пг/мл	458,0±40,2	741,9±96,3* n=20	715,5±90,5* n=11
Альдостерон, пг/мл	142,6±32,5	193,7±9,7* n=33	185,2±13,5* n=19
МНУП, пг/мл	10,5±1,8	9,3±2,0 n=17	56,1±18,4●* n=17

Примечание: \* – p<0,05 по сравнению с контрольной группой; ● – p<0,01 по сравнению с предыдущими группами.

50% характеризуется увеличением содержания в крови МНУП до 18,2±6,4 пг/мл, что на 73,3% (p<0,01) выше по сравнению с контролем и больными с ФВ более 50%. Особенno значительное увеличение содержания МНУП в крови происходит у больных с ФВ менее 40%. Уровень МНУП в этой группе больных составил 59,1±19,1 пг/мл, что достоверно (p<0,001) выше показателей, наблюдавших в остальных группах больных. При этом величина ФВ достоверно отрицательно коррелировала с содержанием в крови МНУП (r=-0,62; p=0,033). Основываясь на характеристике трансмитрального диастолического кровотока, у обследованных больных было выявлено два типа дисфункции миокарда ЛЖ сердца – изолированная диастолическая (ИДД) и сочетание систолической и диастолической дисфункций (ССДД).

У больных ИДД миокарда и ССДД (табл. 2) уровень НА в крови был достоверно (p<0,01) повышен по сравнению с контролем на 62% и составил в среднем 741,9±90,5 пг/мл, и 715,5±90,5 пг/мл соответственно, что было выше на 56,2% уровня контрольной группы (p<0,05). Содержание альдостерона в крови было повышенено в обеих группах, и у больных ИДД оно составило

193,7±9,7 пг/мл, а при ССДД – 185,2±13,5 пг/мл, то есть на 29,9% выше (p<0,01) по сравнению с контрольной группой (p>0,1). Изменение концентрации в крови МНУП в значительной степени зависело от варианта сердечной недостаточности. Уровень МНУП в плазме крови больных с ИДД составил 9,3±2,0 пг/мл, что существенно не отличалось от содержания МНУП в контрольной группе. Присоединение систолической дисфункции ЛЖ к диастолической характеризовалось значительным увеличением содержания в крови МНУП, составившего 56,1±18,4 пг/мл, (p<0,01) по сравнению с контрольной группой и больными с наличием диастолической дисфункции ЛЖ.

Наши данные свидетельствуют, что изменение уровня НА и альдостерона у больных с постинфарктным кардиосклерозом мало зависит от величины ФВ и характера дисфункции миокарда. Что касается содержания в крови МНУП, то оно повышается с уменьшением ФВ и прогрессированием ХСН. В последнем случае уровень МНУП может быть диагностическим тестом низкой ФВ и наличия систолической дисфункции миокарда [6, 8].

Активация эндокринной миокардиальной системы представляет один из механизмов реализации адаптивных механизмов приспособления миокарда к новым гемодинамическим условиям, и определяется адекватностью нагрузки на миокард [3, 7, 9]. Полагают, что это касается всех кардиальных нейрогормонов: норадреналина, альдостерона и мозгового натрийуретического пептида. Фармакодинамические эффекты усиления функционирования тканевой РААС и симпатоадреналовой системы, о чем свидетельствует повышенный уровень НА и А, происходят на ранних этапах развития ХСН. Повышенный уровень НА в крови и особенно А представляет ранний признак нейрогормональных изменений у постинфарктных больных. По нашему мнению, увеличение содержания А в крови обусловлено не только гемодинамическими, а скорее, репаративно-восстановительными процессами в миокарде [10, 12], что характерно ранним этапом формирования атеросклеротического кардиосклероза.

Повышенный уровень НА в крови у постинфарктных больных, осложненных сердечной недостаточностью, предшествует развитию клинически значимых симптомов застойной сердечной недостаточности, обусловлен снижением инотропных свойств миокарда, а также сочетается с повышенным риском смерти вследствие аритмических осложнений [4, 18]. Содержание НА в плазме в какой-то мере повышается за счет вы свобождения НА из нервных окончаний, а в целом симпатоадреналовая активность прямо коррелирует с уровнем норадреналина в крови [4]. Следовательно, увеличение уровня НА может отражать активацию симпатоадреналовой системы у больных с ХСН в целом. Увеличение содержания в плазме крови НА не связано с характером дисфункции миокарда и происходит при сохраненной ФВ. По нашему мнению, повышение содержания НА у больных постинфарктным кардиосклерозом в первую очередь связано с процессами заживления зоны инфаркта миокарда [5, 10].

С учетом того, что А усиливает фиброз миокарда при ишемической и дилатационной кардиомиопатии [5], стимулом для увеличения тканевого синтеза альдостерона могут быть процессы постинфарктного фиброзообразования еще при заживлении участка инфаркта миокарда. Что касается обмена НА, то подавление захвата НА миокардом [10] и повышение уровня НА в крови составляет один из механизмов синергизма действия нейрогормонов: ангиотензина II и НА.

Изменение содержания в крови МНУП связано с механизмами и особенностями развития ХСН и определяется характером дисфункции миокарда. Отмечается четкая зависимость изме-

нений содержания МНУП в крови от характера хронической сердечной недостаточности: увеличение его содержания при присоединении систолической сердечной недостаточности.

Снижение ФВ у больных менее 50% сопровождается увеличением содержания МНУП в 2,5 раза. Особенно значительное повышение содержания МНУП имеет место у больных с ФВ менее 40%. Это подтверждается наличием обратной корреляции между уровнем МНУП и величиной ФВ ( $r=-0,62$ ;  $p=0,033$ ) и скоростью укорочения размеров ЛЖ сердца ( $r=-0,40$ ;  $p=0,008$ ).

Основным стимулом увеличения образования МНУП в миокарде является напряжение стенки левого желудочка [9]. Повышение содержания МНУП в крови происходит за счет как усиления секреции МНУП, так и увеличения генной экспрессии образования этого гормона [17]. В дополнение к напряжению стенки миокарда другие эндокринные, паракринные и аутокринные факторы, активизирующиеся при ХСН, такие как норадреналин, РААС, ЭТ-1 и цитокины, влияют на секрецию и увеличение генной экспрессии синтеза МНУП [14].

Это влияние опосредуется изменениями кардиодинамики при ремоделировании миокарда [7,13], что и объясняет повышение содержания МНУП при появлении систолической дисфункции миокарда. При этом его влияние направлено на уменьшение негативного воздействия симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Конечным результатом противодействия РААС и системы натрийуретических пептидов является снижение периферического сосудистого сопротивления и артериального давления [16], а также снижение тонуса симпатоадреналовой системы и ингибирование ее периферических и центральных влияний [17]: уменьшение преднагрузки, а также снижение гипертрофии мышечных сосудистых клеток [8] и подавление почечных механизмов прогрессирования ХСН [15].

Исходя из особенностей патофизиологических эффектов МНУП, его активация приводит к положительным эффектам в виде вазодилатации, натрийуреза, подавления активности симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем и действия ростовых факторов. С этой точки зрения уровень циркулирующих гормонов представляет важный аспект диагностических и терапевтических воздействий у больных ХСН.

На основании проделанных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Усиление образования кардиальных гормонов: норадреналина, альдостерона и мозгового натрийуретического пептида представляет одну