

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ

М.А. Кондратюк*, Е.М. Радченко

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого.
79014 Украина, Львов, ул. Пекарская, 69

Структурно-функциональные параметры сердца у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от уровня молекул средней массы

М.А. Кондратюк*, Е.М. Радченко

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого. 79014 Украина, Львов, ул. Пекарская, 69

Цель. Изучить особенности структурно-функциональных параметров сердца у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в зависимости от степени выраженности синдрома эндогенной интоксикации, который определяли по уровню молекул средней массы (МСМ) в периферической крови.

Материал и методы. У 110 больных ХСН кроме стандартных клинических, лабораторных и инструментальных (эхокардиография) обследований определяли уровень МСМ, по которому пациенты были разделены на группы с минимальной, умеренной и выраженной эндогенной интоксикацией.

Результаты. 41,8% больных имели минимальную выраженность эндогенной интоксикации, средняя степень была у 39,1%, высокая степень — у 19,1%. Больные с максимальными показателями МСМ характеризовались низкой фракцией выброса левого желудочка ($p < 0,05$), наибольшим размером правого желудочка, минимальной частотой диагностики сохраненной функции левого желудочка и высокой частотой обнаружения увеличенных размеров левого предсердия, межжелудочковой перегородки и правого желудочка.

Заключение. Уровень МСМ может служить критерием прогноза ХСН. Худший прогноз имеют пациенты с высоким содержанием МСМ крови.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, молекулы средней массы, эндогенная интоксикация, структурно-функциональные параметры сердца.

РФК 2013;9(1):40–43

Structural and functional heart parameters in patients with chronic heart failure depending on different blood middle mass molecules levels

M. Kondratyuk*, O. Radchenko

Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi. Pekarska ul. 69, Lviv, 79014, Ukraine

Aim. To identify the structural and functional heart parameters in patients with chronic heart failure (CHF) depending on severity of endogenous intoxication syndrome that is defined by blood middle mass molecules (MMM) level.

Material and methods. In 110 patients with CHF standard clinical, laboratory and instrumental (echocardiography) examinations were performed. Besides the blood MMM levels were determined in all patients. The patients were divided into three groups with minimal, moderate and severe endogenous intoxication depending on MMM levels.

Results. 41.8% of patients had the minimal severity of endogenous intoxication, 39.1% average degree and 19.1% - severe intoxication. The patients with the highest MMM levels were specified by low left ventricular ejection fraction ($p < 0.05$), the largest size of right ventricle, the lowest rate of preserved left ventricular function and high rate of diagnosis of increased sizes of the left atrium, interventricular septum and right ventricle.

Conclusion. The MMM level can serve as a criterion for prognosis of CHF. Patients with high blood MMM level have the worst prognosis.

Key words: chronic heart failure, middle mass molecules, endogenous intoxication, structural and functional parameters of the heart

Rational Pharmacother. Card. 2013;9(1):40–43

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): marta_kondratjuk@ukr.net

Важную роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) занимает синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) [1–5], который характеризуется метаболическими, морфологическими, функциональными нарушениями различных органов и систем и возникает в ответ на совокупность факторов внешней и внутренней среды. В результате в тканях и биологических жидкостях происходит накопление продуктов нормального и нарушенного обмена веществ или факторов клеточного ответа [6], которые обладают токсическим действием. При ХСН, кроме непрерывного воздействия продуктов асептического воспаления, возникают гипоксия кишечника (что приводит к мальабсорбции), нарушения тканевого метаболизма, снижение детоксикационной функции печени. Все это способствует появлению в крови молекул средней массы

(МСМ), фенола, мочевины и т.п., что усиливает эндотоксикоз. Прямое и косвенное токсическое действие на ткани ухудшает микроциркуляцию и еще больше углубляет органную патологию [7]. Экспериментальные исследования показали, что в условиях хронической эндотоксемии в сердечной мышце происходят тканевые преобразования — дисметаболическая кардиомиопатия [8]. Установлена связь между проявлениями метаболической интоксикации и степенью снижения сократительной способности миокарда, поскольку показано, что МСМ обладают отрицательным инотропным действием [9]. Однако этот вопрос в литературе освещен недостаточно.

В связи с этим целью работы стало установление изменений структурно-функциональных показателей сердца у больных с ХСН в зависимости от уровня молекул средней массы.

Материалы и методы

Проведено полное клиническое обследование 110 пациентов с ХСН, вызванной хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной ги-

Сведения об авторах:

Кондратюк Марта Алексеевна — ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого

Радченко Елена Мирославовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая той же кафедрой

пертензией (АГ). Основным диагнозом и функциональный класс (ФК) ХСН устанавливали согласно приказу МОЗ Украины № 436 от 03.07.2006. Диагноз ХСН подтвержден определением N-терминальной мозговой фракции натрийуретического пропептида (NT-proBNP) качественным методом (CITO TEST NT-proBNP, Фармаско). Эндогенную интоксикацию оценивали по уровню МСМ [10, 11], который определяли спектрофотометрическим способом в ультрафиолетовой части спектра на длине волны 254 нм по Н.И. Габриелян и соавт. (1985) [12]. Эхокардиография проводилась на аппарате Aloka SSD-500 (Япония) по стандартной методике.

Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). Показатели, распределенные по закону Гаусса, описаны как среднее значение и среднее квадратичное отклонение, корреляции рассчитывались методом Спирмена; за уровень значимости был взят $p < 0,05$.

Результаты

В соответствии с уровнем МСМ крови мы разделили больных на три группы. 1 группу с минимальной выраженностью интоксикации составили 46 больных с уровнем МСМ $< 0,60$ у.е. (31 мужчина и 15 женщин, возраст 69 ± 2 года), во 2 группу включены 43 больных с показателем МСМ в пределах $0,60 - 1,0$ у.е. (36 мужчин и 7 женщин в возрасте 72 ± 1 лет), в 3 группу – 21 пациент возрастом 70 ± 3 лет с максимальными уровнями МСМ $> 1,0$ у.е. (15 мужчин и 6 женщин).

Во всех группах фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) была снижена, однако степень снижения зависела от выраженности СЭИ. В группе с высоким уровнем МСМ отмечена самая низкая ФВЛЖ ($39,5 \pm 4,9\%$), а в 1 группе – значительно больше ($51,1 \pm 1,6\%$; $p < 0,05$) (табл. 1). Группы не различались по размерам левого предсердия (ЛП), межжелудочковой перегородки (МЖП) и толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), которые, однако, превышали норму. Обращает на себя внимание то, что только у пациентов 1 группы размеры обоих желудочков отвечали значениям нормы. В группе со средней степе-

ню выраженности СЭИ конечно-диастолические размеры левого желудочка (КДРЛЖ) и правого желудочка (КДРПЖ) лишь незначительно превышали верхнюю границу нормы, тогда как 3 группа больных характеризовалась максимальными отклонениями от показателей нормы. В этой группе было зафиксировано минимальное значение ФВЛЖ, что сопровождалось наибольшими размерами правого ($3,2 \pm 0,2$ см против $2,6 \pm 0,1$ см в 1 группе; $p < 0,05$) и левого ($6,1 \pm 0,3$ см) желудочков и МЖП.

Мы определили частоту выявления разных уровней ФВЛЖ ($> 55\%$ – функция левого желудочка сохранена; $41 - 54\%$ – систолическая дисфункция; $< 40\%$ – левожелудочковая недостаточность) в зависимости от содержания МСМ. Установлено, что сохраненная ФВЛЖ достоверно чаще была диагностирована у пациентов с низким уровнем МСМ ($62,5 \pm 8,6\%$ против $27,5 \pm 8,3\%$ и $28,6 \pm 12,1\%$ в группах 2 и 3, соответственно; $p < 0,05$ для обоих). Систолическая дисфункция левого желудочка одинаково чаще встречалась в группах со средним и высоким уровнями МСМ по сравнению с 1 группой ($72,4 \pm 8,3\%$ и $71,4 \pm 12,1\%$ против $37,5 \pm 8,6\%$, соответственно; $p < 0,05$ для обоих). Умеренное уменьшение систолической способности левого желудочка существенно чаще диагностировали в группе со средним уровнем МСМ, чем в группе с низким их содержанием ($34,5 \pm 10,7\%$ против $9,4 \pm 5,1\%$; $p < 0,05$). Недостаточность левого желудочка диагностировалась в 3 группе в 1,8 раза чаще, чем в 1 группе, и в 1,3 раза чаще, чем во 2 группе (табл. 2).

Частота выявления увеличенных размеров ЛП, МЖП и правого желудочка была максимальной при высоких уровнях МСМ. Толщина МЖП превышала норму у всех больных 3 группы значимо чаще, чем в 1 группе ($100 \pm 0\%$ и $82,7 \pm 7,0\%$; $p < 0,05$). Размеры ТЗСЛЖ, КДРЛЖ чаще превышали норму во 2 группе. Увеличение КДРЛЖ чаще отмечалось в группе 2 по сравнению с группой 1 ($37,9 \pm 9,0\%$ и $64,3 \pm 9,1\%$, соответственно; $p < 0,05$) (табл. 3).

Корреляционным анализом Спирмена было установлено, что ФВЛЖ прогрессивно снижалась с увеличением тяжести (ФК) ХСН ($r = -0,44$; $p = 0,0004$) и

Таблица 1. Показатели ЭхоКГ у больных с ХСН в зависимости от уровня МСМ

Показатель, единицы	Норма	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ФВЛЖ, %	> 55	$51,1 \pm 1,6$	$44,01 \pm 2,5^*$	$39,5 \pm 4,9^*$
КДРЛЖ, см	$3,5 - 5,7$	$5,6 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,1$	$6,1 \pm 0,3$
ЛП, см	$1,9 - 4,0$	$4,5 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,2$	$4,4 \pm 0,3$
ТЗСЛЖ, см	$0,6 - 1,1$	$1,5 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0^*$	$1,3 \pm 0,1$
МЖП, см	$0,6 - 1,1$	$1,3 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0$	$1,4 \pm 0,1$
КДРПЖ, см	$0,9 - 2,6$	$2,6 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,2^*$
Аорта, см	$2,0 - 3,7$	$3,5 \pm 0,1$	$5,1 \pm 1,6$	$3,6 \pm 0,1$

Данные представлены в виде $M \pm m$; * $p < 0,05$ по сравнению с группой 1

Таблица 2. Частота определения ФВЛЖ в зависимости от уровня МСМ (% , М±m)

ФВЛЖ, %	Группа 1	Группа 2	Группа 3
>55	62,5±8,6	27,6±8,3*	28,6±12,1*
<55	37,5±8,6	72,4±8,3*	71,4±12,1*
41–54	9,4±5,1	34,5±10,7*	21,4±10,9
<40	28,1±7,9	37,9±9,0	50,0±13,4

*p<0,05 по сравнению с группой 1

Таблица 3. Частота превышения нормальных показателей ЭхоКГ у больных изучаемых групп (%)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
КДРЛЖ> 5,7 см	37,9±9,0	64,3±9,1*	61,5±13,5
ЛП>4,0 см	72,4±8,3	73,1±8,7	84,6±10,0
ТЗСЛЖ>1,1 см	89,7±5,6	95,8±4,1	91,6±8,0
МЖП>1,1 см	82,7±7,0	94,7±5,1	100±0*
ПЖ>2,6 см	37,9±9,0	56,5±10,3	58,3±14,2

*p<0,05 по сравнению с группой 1

уровня креатинина крови ($r=-0,46$; $p=0,00002$). Прямые корреляции ФВЛЖ были выявлены с величиной систолического ($r=0,33$; $p=0,004$) и диастолического ($r=0,28$; $p=0,01$) артериального давления, давления в легочной артерии ($r=0,6$; $p=0,000004$), уровнями общего фибриногена ($r=0,25$; $p=0,03$), натрия крови ($r=0,41$; $p=0,03$), холестерина липопротеинов высокой ($r=0,42$; $p=0,0001$) и очень низкой плотности ($r=0,30$; $p=0,03$) и скорости клубочковой фильтрации ($r=0,40$; $p=0,0004$).

С увеличением размера правого желудочка возрастал показатель МСМ ($r=0,26$; $p=0,03$) и количество тромбоцитов периферической крови ($r=0,37$; $p=0,01$), снижалось число лимфоцитов крови ($r=-0,44$; $p=0,0008$). Толщина МЖП прямо коррелировала с массой тела ($r=0,63$; $p=0,00003$), индексом массы тела ($r=0,39$; $p=0,003$), общим фибриногеном крови ($r=0,57$; $p=0,00001$) и обратно – с протромбиновым индексом ($r=-0,28$; $p=0,03$) и уровнем МСМ крови ($r=-0,56$; $p=0,0004$). Рост КДРЛЖ сопровождался увеличением уровня креатинина ($r=0,32$; $p=0,007$), коэффициента атерогенности ($r=0,33$; $p=0,03$) и снижением давления в легочной артерии ($r=-0,30$; $p=0,01$) и холестерина липопротеинов высокой плотности ($r=-0,30$; $p=0,01$). Толщина задней стенки левого желудочка росла по мере увеличения массы больных ($r=0,55$; $p=0,0002$), СОЭ ($r=0,24$; $p=0,04$), лептина крови ($r=0,48$; $p=0,05$), общего белка сыворотки ($r=0,40$; $p=0,001$) и уменьшения фибриногена ($r=-0,45$; $p=0,0002$). Увеличение левого предсердия сопровождалось повышением ФК ХСН ($r=0,5$; $p=0,00001$), индекса де Ритиса ($r=0,32$; $p=0,009$) и уменьшением количества лимфоцитов периферической крови ($r=-0,27$; $p=0,02$).

Обсуждение

Изучение патогенетических механизмов развития ХСН, в том числе и эндотоксикоза, открывает возможности для поиска новых терапевтических мишеней. Развитие СЭИ у больных ХСН возникает как следствие увеличения проницаемости стенки кишечника при развитии венозного застоя в большом круге кровообращения [1], уменьшении объемного кровотока через печень с понижением ее детоксикационной функции [7], вследствие чего накапливаются молекулы средней массы, которые обладают отрицательным инотропным действием [9], что еще больше усиливает сердечную недостаточность и замыкает «порочный круг», где трудно определить причинно-следственные связи. Наше исследование продемонстрировало, что у пациентов с ХСН и выраженным СЭИ имеет место статистически значимое изменение структурно-функциональных параметров сердца, что совпадает с данным литературы [2, 7, 9]. Повышение МСМ сопровождалось наибольшими размерами правого желудочка и высокой частотой увеличения левого предсердия, правого желудочка и утолщения МЖП, что мы не встречали в доступной литературе. Важно, что степень выраженности СЭИ также ассоциировалась со структурно-функциональными изменениями: у больных с высоким уровнем МСМ левожелудочковая недостаточность диагностировалась в 1,3 раза чаще, чем при умеренном их уровне, и в 1,8 раза чаще, чем при низком, СЭИ сопровождается уменьшением систолической функции левого желудочка и увеличением КДРЛЖ. Более того, прогрессирование СЭИ, по данным проведенного корреляционного анализа, тесно ассоциируется с увеличением размера правого желудочка, прогрессированием ХСН (увеличение ФК ХСН), склонностью к тромбозу (с

увеличением количества тромбоцитов), ухудшением адаптационных процессов (снижение лимфоцитов). Известно, что одним из путей детоксикации организма от эндотоксинов является их связывание с липидами крови. Поэтому выявленная нами прямая связь между ФВЛЖ и холестерином липопротеинов высокой и очень низкой плотности, а также обратная – между КДРЛЖ и холестерином липопротеинов высокой плотности позволяют предположить, что именно изменение липидного спектра играет патогенетическую роль в прогрессировании СЭИ.

Количественное определение всех показателей СЭИ является сложным из-за трудоемкости, невозможности проведения в обычной лаборатории и дополнительных финансовых затрат. Поэтому определение МСМ является информативным доступным методом диагностики СЭИ у больных с ХСН, поскольку может служить маркером состояния пациента и определять прогноз. СЭИ

в качестве нового патогенетического звена развития ХСН может служить мишенью новых методов лечения.

Заключение.

Структурно-функциональные параметры сердца (ЭхоКГ) у больных с ХСН зависят от выраженности эндотоксемии по уровню МСМ: у пациентов с высоким уровнем МСМ была существенно ниже ФВЛЖ и частота сохраненной функции левого желудочка, что сопровождалось наибольшим размером правого желудочка и высокой частотой увеличения ЛП и правого желудочка, а также утолщением МЖП. Уровень МСМ коррелировал с размером правого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Egorova EN, Sergeeva SI, Mazur VV, Kalinkin MN, Mazur ES. Features of intestine microbiocenosis and systemic inflammation factors in chronic heart failure patients. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol 2011;(5):72–6. Russian (Егорова Е.Н. Сепреева С.И., Калинин М.Н. и др. Особенности микробиоценоза кишечника и факторы системного воспаления у больных хронической сердечной недостаточностью. Журнал Микробиологии, Эпидемиологии и Иммунологии 2011; (5): 72–76).
- Egorova E. N., Mazur V.V., Kalinkin M. N., Mazur E. S. Role of endotoxin and systemic inflammation in chronic heart failure pathogenesis. Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal 2012; (3): 25–27. Russian (Егорова Е.Н., Мазур В.В., Калинин М.Н., Мазур Е.С. Роль эндотоксина и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Российский Кардиологический Журнал 2012; (3): 25–27).
- Egorova E.N. Factors of systemic inflammation at different stages of chronic heart failure. Tsitokiny i Vospalenie 2012;(1):70–71. Russian (Егорова Е.Н. Активность факторов системного воспаления на разных стадиях хронической сердечной недостаточности. Цитокины и Воспаление 2012; (1): 70–71).
- Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43(8):1439–44.
- Sharma R, Bolger AP, Li W, Davlourous PA et al. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. Am J Cardiol 2003; 92(2):188–93.
- Zabolotny D. I., Kizim F.I., Verevka S. V. Pathological effects of intoxication of cellular membranes with endogenous peptides (review of literature and own data). J NAMS Ukraine 2011; 17(3): 201–207. Ukrainian (Заболотний Д.І., Кизим О.І., Веревка С.В. Патологічні ефекти інтоксикації клітинних мембран ендогенними пептидами (огляд літератури та власних досліджень). Журн НАМН України 2011; 17(3): 201–207).
- Pokrovsky YA. Endotoxemia in patients with chronic heart failure with and without cardiac cachexia syndrome. Serdechnaya Nedostatochnost' 2001; 2(3): 34–38. Russian (Покровский Ю.А. Эндотоксемия у больных с хронической сердечной недостаточностью с и без синдрома сердечной кахексии. Сердечная Недостаточность 2001; 2 (3): 34–38).
- Vlasova T.I., Leshchankina N.Y., Vlasov A.P., et al. The possibilities of decrease of myocardium toxic lesion at endointoxication. Fundamental'nye Issledovaniya 2012; (5): 261–265. Russian (Власова Т.И., Лещанкина Н.Ю., Власов А.П. и др. Возможности уменьшения токсического поражения миокарда при эндотоксикозе. Фундаментальные Исследования 2012; (5): 261–265).
- Virstyuk N.G., Cherkachyna O.Ye. Diagnostic significance of antinuclear antibodies in blood of the patients with chronic heart failure. Labor Diagnost 2008; 3(45): 3–32. Ukrainian. (Вірстюк Н.Г. Діагностичне значення антиядерних антитіл у крові хворих з хронічною серцевою недостатністю. Лабораторна Діагностика 2008; 3 (45): 31–33).
- Kovtunova ME, Pankov V., Perevalova HH. Ceruloplasmin and peptides of the middle mass as the criteria of acute myeloid leukemia. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika 2003;(5): 52–54. Russian (Ковтунова М.Е., Паньков В.Н., Перевалова Н.Н.. Церулоплазмин и среднемолекулярные пептиды как критерии течения острого миелобластного лейкоза. Клиническая Лабораторная Диагностика 2003; (5): 52–54).
- Gersimov A.M., Posiseeva L.V., Grishakova M.A. Mean-weight molecules in patients with external genital endometriosis. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika 2003; (12): 16–19. Russian (Герасимов А.М., Посисеева Л.В., Гришанкова М.А. Молекулы средней массы у больных с наружным генитальным эндометриозом. Клиническая Лабораторная Диагностика 2003; (12):16–19).
- Gabrielyan NY, Levitsky ER, Dmitriev AA et al. Screening method for the determination of middle molecules in biological fluids. Guidelines. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo Universiteta; 1985. Russian (Габриэлян Н.Й., Левицкий Э.Р., Дмитриев А.А. и др. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Методические рекомендации. М.: Издательство Московского Университета; 1985).

Поступила: 05.02.2013

Принята в печать: 06.02.2013