

КЛИМОВА

Елена Евгеньевна

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И
СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ ЛЕВЫХ
КАМЕР СЕРДЦА У ПОДРОСТКОВ С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ
АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ I СТЕПЕНИ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» на базе Муниципального Учреждения «Екатеринбургский консультативно – диагностический центр».

Научный руководитель

кандидат медицинских наук

Федотов Игорь Григорьевич**Официальные оппоненты**

доктор медицинских наук, профессор

Архипов Михаил Викторович

доктор медицинских наук

Кочмашева Валентина Викторовна**Ведущая организация**

Филиал Учреждения Российской академии медицинских наук Научно-исследовательского института кардиологии Сибирского отделения РАМН «Тюменский кардиологический центр»

Защита диссертации состоится «29» июня 2010 г. в «10» часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте www.usma.ru

Автореферат разослан «26» мая 2010 г.

Ученый секретарь совета
по защите докторских диссертаций
доктор медицинских наук, профессор

**И.Ф. Гришина**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Артериальная гипертония (АГ) является одной из актуальных медико-социальных проблем в современной медицине, что обусловлено не только широкой распространенностью в популяции, но и высоким риском сосудистых осложнений, нарушающих трудоспособность людей самого активного возраста, способствующих инвалидизации, определяющих более половины всех случаев смерти взрослого населения (Кобалава Ж.Д., 2009; Чазова И.Е., 2002). Тревожит и тот факт, что АГ существенно «помолодела» и ее развитие уже не является редкостью у детей и подростков.

По данным популяционных исследований, проведенных в нашей стране, частота АГ среди детей и подростков достигает 2,4-18% (Александров А.А., 2009).

Однако, несмотря на высокую частоту АГ в популяции и определенные успехи в изучении этой патологии у взрослого контингента, имеющиеся в литературе сведения по исследованию морфофункциональных параметров внутрисердечной гемодинамики при АГ у подростков носят фрагментарный и противоречивый характер.

Актуальной проблемой кардиологии является также вопрос о роли эндотелиальной дисфункции как самостоятельного фактора, способного ухудшить течение АГ (Небериедзе Д.В., 2005; Шляхто Е.В., 2002; Моисеев В.С., 2002; P. Boutouyrie, 2002, M.J. Koren, 1991; A. Leri. 2002). Однако, несмотря на кажущуюся обширность опубликованного материала по данному вопросу, в доступной нам литературе мы не встретили данных о роли эндотелиальной дисфункции в процессе структурно-функциональной перестройки левых камер сердца и частоты формирования различных типов ремоделирования у подростков с АГ как прогностического фактора течения артериальной гипертонии.

При доказанности на современном этапе важности оценки внутрисердечной гемодинамики во взаимосвязи ее с состоянием вегетативной нервной системы при АГ, выраженность нарушений которой имеет прогностическое значение, этому вопросу не уделяется достаточного внимания. Практически не изученными до настоящего времени остаются вопросы об участии вегетативной нервной системы в структурной перестройке сосудистого русла, развитии эндотелиальной дисфункции и формировании различных вариантов ремоделирования камер сердца у подростков с АГ и высоким нормальным АД. Вместе с тем изучение этих вопросов имеет несомненный научный и практический интерес.

Цель исследования

Установить взаимосвязь между функциональным состоянием эндотелия и процессом ремоделирования левых отделов сердца с учетом его морфометрических вариантов и вегетативного гомеостаза у подростков с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертензией I степени.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности геометрии левых камер сердца, систолической и диастолической функций левого желудочка у пациентов подросткового возраста с высоким нормальным артериальным давлением.

2. Установить особенности морфометрического состояния левых отделов сердца, систолической и диастолической функций левого желудочка у подростков с АГ I степени.

3. Определить типы ремоделирования левого желудочка у подростков с высоким нормальным АД и АГ I степени.

4. Исследовать функциональное состояние эндотелия периферических сосудов и определить роль эндотелиальной дисфункции в процессе структурной перестройки левых камер сердца у подростков с высоким нормальным АД и АГ I степени.

5.Используя метод кардиоритмографии, выявить особенности вегетативной регуляции в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий и уточнить ее значение в формировании различных вариантов ремоделирования левого желудочка у подростков с высоким нормальным АД и АГ I степени

Научная новизна исследования

Впервые на основе комплексного эхокардиографического обследования проведен углубленный анализ геометрии левых камер сердца, а также состояния систолической и диастолической функций левого желудочка у подростков с высоким нормальным АД и АГ I степени. Выделены варианты ремоделирования левых камер сердца у подростков с высоким нормальным АД и АГ I степени.

Выявлены основные различия в структурно-функциональном состоянии левых отделов сердца и эндотелия периферических сосудов по данным пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией у подростков с высоким нормальным АД и АГ I степени.

Показана роль эндотелиальной дисфункции и вегетативной регуляции в процессе формирования различных вариантов структурной перестройки левых камер сердца у подростков с высоким нормальным АД и АГ I степени.

Практическая значимость работы

Результаты исследования обосновывают необходимость дифференцированного подхода к комплексному обследованию подростков с высоким нормальным АД с использованием методов эхокардиографии, дуплексного сканирования периферических артерий в сочетании с суточным мониторингом АД и кардиоритмографией. Выявленные изменения показателей функционального состояния эндотелия, ремоделирования левых камер сердца у подростков с высоким нормальным АД и АГ I степени позволили дифференцированно подойти к тактике ведения подростков с высоким нормальным АД и дополнить имеющиеся рекомендации по

диагностике и динамическому наблюдению подростков с АГ I степени в амбулаторных условиях.

Внедрение результатов исследования

Принципы комплексного обследования и динамического наблюдения подростков с высоким нормальным АД и АГ I степени в зависимости от состояния функции эндотелия периферических артерий внедрены в работу врачей кардиологов и педиатров МУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр». Результаты проведенного исследования используются в учебном процессе кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики Уральской Государственной Медицинской Академии.

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены в 8 работах, 2 из которых опубликованы в рецензируемых научных журналах перечня ВАК.

Результаты работы были доложены на научно-практической конференции специалистов функциональной диагностики Уральского регионального отделения Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики «Современные технологии функциональной диагностики», заседании кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики Уральской Государственной Медицинской Академии и проблемной комиссии по кардиологии и кардиохирургии Уральской государственной медицинской академии (2010).

Положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с высоким нормальным АД ремоделирование левых камер характеризуется приростом массы миокарда левого желудочка, увеличением его объема, «искажением» трансаортального потока для нормализации увеличенного миокардиального стресса на фоне сохраненной диастолической функции.

2. У пациентов с АГ I степени структурная перестройка левых отделов сердца протекает с изменением эксцентриситета камер, приростом массы миокарда левого желудочка и толщины его стенок, снижением ИСР, и начальными нарушениями диастолической функции левого желудочка.

3. Эволюционно старт адаптационных механизмов внутрисердечной гемодинамики у пациентов с АГ I степени и высоким нормальным АД в подростковом возрасте возможен с концентрического или эксцентрического ремоделирования.

4. Нормальная функция эндотелия при выполнении пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией у пациентов с высоким нормальным АД выявлялась достоверно чаще, чем ее нарушение, тогда как у подростков с АГ I степени нормальная функция эндотелия и его дисфункция встречались одинаково часто.

5. Развитие эндотелиальной функции периферических артерий вносит определенный вклад в изменение эксцентриситета левых камер в большей степени у подростков с АГ I степени.

6. Состояние вегетативного гомеостаза не оказывает достоверного влияния на формирование того или иного типа структурно-геометрической перестройки левого желудочка и сосудистого русла у подростков с высоким нормальным АД и АГ I степени.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Материал изложен на 120 страницах, включает библиографический список из 207 источников (128 отечественных и 79 зарубежных), иллюстрирован 18 таблицами и 7 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования

В исследование были включены 76 подростков мужского пола среднего возраста 17 (16÷17) лет с повышением АД, которые согласно критериям,

установленным в соответствии с Рекомендациями ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России (2009), были разделены на две группы. В первую клиническую группу вошли 34 пациента с высоким нормальным АД. Вторую группу составили 42 пациента с АГ I степени. Общая характеристика пациентов, составивших клинические группы, представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов, составивших клинические группы

Показатель	Пациенты с высоким нормальным АД (n=34)	Пациенты с АГ I степени (n=42)
Возраст, лет	17 (16÷17)	17 (16÷17)
Индекс массы, кг/м ²	23,5 (20,4÷24,7)	23,7 (20,9÷24,9)
САД мм рт.ст.	139 (135÷140)	142 (135÷143)
ДАД мм рт.ст.	81 (80÷85)	84 (80÷90)

В исследование не вошли пациенты с избыточной массой тела, вторичным характером АГ, нарушениями углеводного обмена, нарушениями ритма, дислипидемией и гиперхолестеринемией, патологией почек и почечных артерий, с пороками сердца и подростки, профессионально занимающиеся спортом. Контрольная группа была представлена 30 здоровыми добровольцами, сопоставимыми по полу и возрасту с пациентами из клинических групп.

В соответствии с целью и исходя из поставленных задач, на втором этапе исследования для определения роли эндотелиальной дисфункции в формировании различных вариантов ремоделирования ЛЖ у подростков с высоким нормальным АД и АГ I степени на основании данных пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией пациенты клинических групп были разделены на подгруппы в зависимости от состояния эндотелия периферических артерий. Из клинической группы подростков с высоким нормальным АД были сформированы 2 подгруппы: 1-ую составили 23 пациента с нормальной функцией эндотелия, среднего возраста 17 (15÷17) лет, во 2-ую вошли 11 подростков среднего возраста 17 (16,5÷17) лет с дисфункцией

эндотелия. В клинической группе пациентов с АГ I степени были выделены 22 пациента среднего возраста 17 ($16,25 \div 17$) лет с нормальной функцией эндотелия, составивших 1-ую подгруппу, и 20 пациентов среднего возраста 16,5 ($16 \div 17$) лет с выявленной эндотелиальной дисфункцией, составивших 2-ую подгруппу.

Для изучения особенностей гемодинамических параметров пациентам с высоким нормальным АД и АГ I степени была проведена эхокардиография на ультразвуковом диагностическом аппарате «Hewlett-Packard» (США), датчиком с частотой 2,5 МГц по стандартной методике, рекомендованной Американской ассоциацией эхокардиографии (2005г.).

Структурно-морфометрические показатели оценивались по методу Teichholz: толщина МЖП в систолу и диастолу (ТМЖПс и ТМЖПд, см); толщина задней стенки ЛЖ в систолу и диастолу (ТЗСЛЖс и ТЗСЛЖд, см); конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР, см); конечно-систолический размер ЛЖ (КСР, см). индекс сферичности левого предсердия (ИСЛП, ед.); индекс сферичности ЛЖ (ИСЛЖ, ед.). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) рассчитывалась по формуле, предложенной R.Devereux и N. Reichek, (1983), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, $г/м^{2,7}$) определялся как отношение ММЛЖ к росту пациента, возведенному в степень 2,7. Эхокардиографическим критерием гипертрофии миокарда ЛЖ считался $ИММЛЖ \geq 47,58 г/м^{2,7}$ у юношей, соответствующий значению 99-го перцентиля кривой популяционного распределения ИММЛЖ (рекомендации ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России, 2009). У всех пациентов по методике по P.Verdecchia (P.Verdecchia и соавт., 1994) рассчитывалась относительная толщина стенок ЛЖ (ОТС, ед.). При определении типов ремоделирования левого желудочка использовалась классификация, предложенная В.П. Ивановым с соавт., (В.П. Иванов, 2000), адаптированная к использованию у подростков, в соответствии с которой выделяли три модели структурно-геометрических изменений ЛЖ в зависимости от КДР левого желудочка, индексированного к площади

поверхности тела (иКДР), и относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС): эксцентрическое ремоделирование (иКДР $2,85 \text{ см/м}^2$ и более, ОТС менее $0,42$); концентрическое ремоделирование (иКДР менее $2,85 \text{ см/м}^2$, ОТС $0,42$ и более) и смешанное ремоделирование (иКДР $2,85 \text{ см/м}^2$ и более, ОТС - $0,42$ и более). За показатели нормальной геометрии нами были рассчитаны и приняты значение иКДР менее $2,85 \text{ см/м}^2$ и ОТС - менее $0,42$, которые соответствуют значениям до 90-го перцентиля кривой популяционного распределения в соответствии с возрастом и полом пациентов в клинических группах. Систолическая функция ЛЖ оценивалась по следующим показателям: конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО, мл); ударный объем ЛЖ (УО, мл); минутный объем ЛЖ (МО, л/мин); фракция выброса ЛЖ (ФВ,%); фракция сократимости ЛЖ (ФС,%). По прямому аортальному потоку рассчитывались следующие показатели, характеризующие сократительную функцию ЛЖ: пиковая скорость аортального потока (м/с), интеграл аортального потока (м), пиковый градиент аортального потока (A_0 пик. град., мм рт.ст.). Дополнительно был рассчитан конечный систолический меридиональный стресс (КСМС, дин/см^2), (R.Devereux 1983). Для оценки контрактильной функции миокарда использовался интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР, ед.) (Васюк Ю.А., 2003). Для оценки степени искажения диастолического наполнения ЛЖ проводился анализ показателей активной релаксации (АР) и жесткости ЛЖ. Фаза АР оценивалась по следующим показателям: пиковая скорость ранне-диастолического наполнения ЛЖ (скорость E, м/с); интеграл пиковой скорости ранне-диастолического наполнения (интеграл E, м); время изоволюмического расслабления (ВИР, мс). К показателям жесткости относили: пиковую скорость поздне-диастолического наполнения (скорость A, м/с); интеграл пиковой скорости поздне-диастолического наполнения (интеграл A, м); время замедления E (мс); КДД, мм рт.ст. (Th. Stock и соавт., 1989), конечное диастолическое напряжение стенки ЛЖ (КДНС, дин/см^2) рассчитывали по уравнению Лапласа (M. Esler, 1998). Для оценки функционального резерва

ВНС была выполнена кардиоритмография с анализом типов вегетативного обеспечения деятельности сердца по результатам активной ортостатической пробы (АОП). Исследование вегетативной регуляции сердечного ритма проводилось с помощью диагностической системы «Нейрософт. Поли-Спектр» (г. Иваново).

Дуплексное сканирование плечевой артерии с проведением пробы реактивной постокклюзионной гиперемии (тест ЭЗВД) выполнялось на ультразвуковом аппарате “ESAOTE CARIS PLUS” (Италия) линейным датчиком 6,7-11,1 МГц по методике D. Celermajer и соавт. (1992). Стимулом, вызывающим реактивную гиперемиию в плечевой артерии, являлась 5-минутная компрессия сосуда, достигавшаяся нагнетанием в манжету давления, на 50 мм рт.ст., превышающего систолическое АД, измеренное до начала проведения теста. После быстрого снижения давления в манжете в изучаемом сегменте артерии проводилось измерение диаметра после восстановления перфузии в фазу диастолы. Реакция на усиление кровотока рассчитывалась как разница диаметров на фоне реактивной гиперемии и исходного. Нормальной реакцией считалась дилатация артерии на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикция считались патологическими и свидетельствовали о снижении вазомоторной функции эндотелия.

Статистическая обработка

Статистическая и математическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере Intel Core 2 Duo с помощью пакета прикладных программ: «Microsoft Excel 2000», «Statistica 6.0». Для характеристики групп и различий между ними в каждой выборке рассчитывали медианы, 25-й и 75-й перцентили, при расчетах использовали непараметрические методы статистики - тесты Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Оценка значимости различий долей (процентов) производилась с использованием

точного критерия Фишера (критерий p). Для выявления взаимосвязей между переменными вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнительном анализе структурно-геометрических показателей (табл. 2) у пациентов с высоким нормальным АД и группы контроля выявлено достоверное увеличение значений ИММЛЖ ($p < 0,05$), ТЗСЛЖ в систолу ($p < 0,001$) и в диастолу ($p < 0,05$), и КДР ($p < 0,05$).

Таблица 2

Структурно-геометрические показатели левых отделов сердца у пациентов с высоким нормальным АД и АГ I степени (Me; 25-й и 75-й процентиля)

Параметр	(1) Контрольная группа (n=30)	(2) Пациенты с высоким нормальным АД (n=34)	(3) Пациенты с АГ I степени (n=42)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
ИСЛП (ед.)	0,59 (0,56÷0,54)	0,6 (0,55÷0,65)	0,64 (0,6÷0,69)	>0,05	<0,05	<0,05
ИСЛЖД (ед.)	0,58 (0,54÷0,62)	0,59 (0,55÷0,63)	0,64 (0,6÷0,68)	>0,05	<0,05	<0,05
ММЛЖ (г)	137 (120,7÷145,7)	166,5 (132,5÷178)	191 (167÷204)	<0,05	<0,001	<0,001
ИММЛЖ (г/м ^{2,7})	29,15 (24,23÷32,8)	34,15 (29,83÷37,93)	39,94 (37,34÷43,48)	<0,05	<0,001	<0,001
ТМЖПс (см)	1,26 (1,1÷1,34)	1,26 (1,18÷1,38)	1,34 (1,26÷1,54)	>0,05	<0,05	=0,05
ТМЖПд (см)	0,88 (0,8÷0,9)	0,9 (0,86÷0,9)	0,98 (0,9÷1)	>0,05	<0,001	<0,05
ТЗСЛЖс (см)	1,4 (1,26÷1,5)	1,6 (1,47÷1,7)	1,6 (1,5÷1,7)	<0,001	<0,001	>0,05
ТЗСЛЖд (см)	0,8 (0,7÷0,89)	0,9 (0,82÷0,93)	0,9 (0,9÷0,9)	<0,05	<0,001	>0,05
ОТС (ед.)	0,37 (0,34÷0,39)	0,37 (0,35÷0,38)	0,37 (0,35÷0,41)	>0,05	>0,05	>0,05
КДР (см)	4,55 (4,4÷4,8)	4,8 (4,63÷4,99)	4,9 (4,7÷5,2)	<0,05	<0,001	<0,05
иКДР (см/м ²)	2,45 (2,3÷2,7)	2,57 (2,4÷2,7)	2,6 (2,46÷2,7)	<0,05	<0,05	>0,05
КСР (см)	2,6 (2,4÷2,9)	2,9 (2,6÷3,1)	2,8 (2,6÷3,2)	>0,05	=0,05	>0,05

Несмотря на то, что у пациентов клинической группы значения ИММЛЖ не достигли величин, позволяющих расценить по общепринятым критериям увеличение массы миокарда ЛЖ как его гипертрофию, полученные нами результаты свидетельствуют о начальном этапе геометрической перестройки ЛЖ у подростков с высоким нормальным АД в виде прироста массы миокарда, увеличения его размера в диастолу и заинтересованности ЗСЛЖ при нормальных значениях ТМЖП и ОТС.

Анализ частоты формирования различных типов ремоделирования ЛЖ у подростков с высоким нормальным АД показал, что нормальная геометрия левого желудочка сохранялась в большинстве случаев - 85,3% и встречалась достоверно чаще, чем другие варианты ремоделирования ($p < 0,001$). Варианты концентрического и эксцентрического ремоделирования левого желудочка встречались в 8,8% и в 5,9% случаев соответственно.

При анализе показателей систолической функции ЛЖ (табл. 3) у подростков с высоким нормальным АД в сравнении с контролем имело место достоверное повышение ряда показателей трансортального потока, таких как: пиковая скорость аортального потока ($p < 0,05$); интеграл аортального потока ($p < 0,05$) и пиковый градиент аортального потока ($p < 0,05$) на фоне не отличающихся от контроля значений ФС, ФВ и ИСИР и значимого роста КДО ($p < 0,05$) и КСМС ($p < 0,05$). Нарастание массы миокарда ЛЖ, сопровождаемое утолщением стенок и увеличением объема ЛЖ, а также «искажение» трансортального потока в ответ на перегрузку давлением для нормализации увеличенного миокардиального стресса и сохранения адекватного ударного объема является обязательным компенсаторным ответом и может свидетельствовать об адаптивном ремоделировании ЛЖ желудочка и сохраненной функциональной активности его миокарда.

О компенсаторном характере структурной перестройки левых камер сердца у подростков с высоким нормальным АД свидетельствовало и отсутствие достоверных различий в показателях, отражающих состояние

диастолической функции ЛЖ в данной клинической группе в сравнении с контролем (табл. 4).

Таблица 3

Основные параметры систолической функции левого желудочка у пациентов с высоким нормальным АД и АГ I степени (Me; 25-й и 75-й процентиля)

Параметр	(1) Контрольная группа (n=30)	(2) Пациенты с высоким нормальным АД (n=34)	(3) Пациенты с АГ I степени (n=42)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
ФС (%)	41 (37,25÷42)	40 (34÷43)	41 (39÷46)	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ (%)	71,5 (66,5÷74)	70,5 (63÷74)	71 (69÷77)	>0,05	>0,05	>0,05
УО (мл)	71 (63÷78,7)	76 (67÷83,75)	89 (77÷94)	>0,05	<0,001	<0,05
Ао пик. скор. (м/с)	0,9 (0,85÷1,12)	1,1(0,94÷1,2)	1 (0,95÷1,25)	<0,05	<0,05	>0,05
Ао инт пот. (м)	19,7 (16,5÷22,9)	23,3 (18,6÷25,5)	24,5 (20,9÷26,4)	<0,05	<0,001	>0,05
Ао пик гр (мм рт.ст.)	3,1 (2,9÷4,78)	4,55 (3,63÷5,7)	4,6 (3,6÷6)	<0,05	<0,05	>0,05
КСМС (дин/см ²)	68,7 (60,2÷94,7)	91,4 (69,4÷117,8)	88,4 (74,3÷119,7)	<0,05	<0,05	>0,05
ИСИР (ед.)	124,2 (114,1÷135,7)	118,4 (104,1÷129,9)	109,2 (99,4÷122,5)	>0,05	<0,05	>0,05
КДО (мл)	98 (88÷111)	109 (100,3÷119)	116 (106÷129)	<0,05	<0,001	<0,05
МО (л/мин)	3,1 (2,9÷4,78)	4,55 (3,63÷5,7)	5,5 (4,5÷7,4)	>0,05	<0,05	>0,05

При сравнительном анализе структурно-геометрических показателей левых камер сердца у пациентов с АГ I степени с контролем и группой пациентов с высоким нормальным АД (табл. 2) установлен достоверный рост значений ИММЛЖ, который оказался значимо большим у пациентов с АГ I степени, чем в контроле и у подростков с высоким нормальным АД ($p < 0,001$), однако, как и у подростков с высоким нормальным АД, его величина не

достигала значений, позволяющих расценить прирост массы миокарда как гипертрофию миокарда ЛЖ.

Вместе с тем следует отметить, что достоверно больший прирост ММЛЖ на фоне достоверного увеличения КДР как в сравнении с контролем ($p < 0,001$), так и с подростками с высоким нормальным АД ($p < 0,05$) сопровождался в отличие от последних увеличением толщины как МЖП, так и ЗСЛЖ в диастолу, а также изменением эксцентриситета ЛП и ЛЖ (табл. 2).

При сравнительном анализе частоты формирования различных типов ремоделирования ЛЖ у пациентов клинических групп установлено, что нормальная геометрия ЛЖ у пациентов с АГ I степени, как и у пациентов с высоким нормальным АД, встречалась достоверно чаще, чем варианты структурной перестройки (66,6% случаев, $p < 0,01$), в 14,4% случаев регистрировалось концентрическое ремоделирование ЛЖ, а в 19% случаев был выявлен его эксцентрический вариант. Мы не получили достоверных различий в частоте формирования различных вариантов ремоделирования между клиническими группами. Это может свидетельствовать о том, что эволюционно старт адаптационных механизмов внутрисердечной гемодинамики при повышении АД в подростковом возрасте возможен с концентрического или эксцентрического ремоделирования.

При анализе систолической функции (табл. 3) у подростков с АГ I степени также, как и у пациентов с высоким нормальным АД, имело место «искажение» трансаортального потока. Эти изменения сопровождались достоверным ростом значений КДО ($p < 0,001$) и УО ($p < 0,001$) на фоне значимо высоких, чем в контроле значений КСМС ($p < 0,05$). Однако вышеуказанные параметры оказались достоверно большими, чем у пациентов с высоким нормальным АД, и в отличие от последних сопровождались значимым в сравнении с контролем снижением ИСИР ($p < 0,05$). Это может свидетельствовать о напряжении адаптационных возможностей ЛЖ с тенденцией к снижению его функциональной активности.

Основные параметры диастолической функции левого желудочка у пациентов с высоким нормальным АД и АГ I степени (Ме; 25-й и 75-й процентиля)

Параметр	(1) Контрольная группа (n=30)	(2) Пациенты с высоким нормальным АД (n=34)	(3) Пациенты с АГ I степени (n=42)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Скорость E (м/с)	0,86 (0,77÷0,97)	0,84 (0,76÷0,95)	0,82 (0,76÷0,92)	>0,05	>0,05	>0,05
Интеграл E (м)	13,6 (11,1÷14,9)	13,75 (11,7÷16,9)	13,1 (11,7÷15,2)	>0,05	>0,05	>0,05
ВИР (мс)	70 (52,5÷77,5)	60 (50÷70)	70 (60÷80)	>0,05	>0,05	>0,05
Скорость A (м/с)	0,4 (0,34÷0,5)	0,42 (0,34÷0,5)	0,42 (0,41÷0,55)	>0,05	>0,05	>0,05
Интеграл A (м)	4,35 (3,13÷4,8)	4 (3÷5,28)	4,4 (3,4÷5,3)	>0,05	>0,05	>0,05
Время замедления E (мс)	150 (140÷170)	160 (140÷177,5)	140 (130÷220)	>0,05	>0,05	>0,05
КДНС (дин/см ²)	5,48 (4,25÷6,81)	5,9 (4,1÷8,24)	6,8 (5,39÷8,19)	>0,05	<0,05	>0,05
(КДО/КДД) (мл/мм рт.ст.)	16,5 (13,3÷21,5)	18,6 (15,6÷23,3)	21,7 (16,5÷23,25)	>0,05	<0,05	>0,05

При анализе показателей диастолической функции ЛЖ у подростков с АГ I степени (табл. 4), характеризующих процесс активной релаксации, мы не выявили достоверных различий как в сравнении с контролем, так и с пациентами с высоким нормальным АД. Однако статистически значимый рост КДНС и КДО/КДД у пациентов этой группы в сравнении с контролем ($p < 0,05$) может свидетельствовать о наличии у пациентов с АГ I степени начальных проявлений диастолической дисфункции в виде увеличения ригидности стенок ЛЖ при повышении АД и развития реактивного (добавочного) фиброза.

Связанная с этим возрастающая упругость миокарда облегчает развитие силы, но затрудняет наполнение камер сердца во время диастолы.

При проведении пробы с реактивной гиперемией у пациентов клинических групп (табл. 5) мы не выявили достоверных изменений дилатации плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии, свидетельствующих о явном снижении вазомоторной функции эндотелия.

Таблица 5

Параметры плечевой артерии при проведении пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией у подростков с высоким нормальным АД и АГ I степени (см)

Показатель	Группа контроля (n=30)	Пациенты с высоким нормальным АД (n=34)	Пациенты с АГ I ст. (n=42)
Диаметр ПА до пробы (см)	0,38 (0,35÷0,39)	0,39 (0,36÷0,41)*	0,4 (0,37÷0,41)*
Диаметр ПА после пробы	0,41 (0,39÷0,44)	0,43 (0,41÷0,45)*	0,43 (0,4÷0,46)*
% дилатации ПА	13,5 (11,9÷15,6)	11,24 (10÷13,75)	11,36 (9,5÷13,9)

* $p < 0,05$ - достоверность для диаметра плечевой артерии до и после пробы у пациентов с высоким нормальным АД и АГ I ст. по сравнению с группой контроля.

Однако достоверно большие в сравнении с контролем значения диаметра ПА у пациентов исследуемых клинических групп ($p < 0,05$) возможно связаны с изменениями ригидности меди при повышении АД за счет развития реактивного фиброза.

В результате проведенного анализа частоты формирования эндотелиальной дисфункции у пациентов клинических групп было установлено, что нормальная функция эндотелия при выполнении пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией у пациентов с высоким нормальным АД выявлялась достоверно чаще, чем ее нарушение - в 23 случаях (68%) и в 11 случаях (32%) соответственно, ($p < 0,05$); тогда как у подростков с АГ I степени

нормальная функция и эндотелиальная дисфункция регистрировались практически одинаково часто - в 22 случаях (52%) и в 20 случаях (48 %), что может свидетельствовать о четкой связи формирования эндотелиальной дисфункции при развитии АГ.

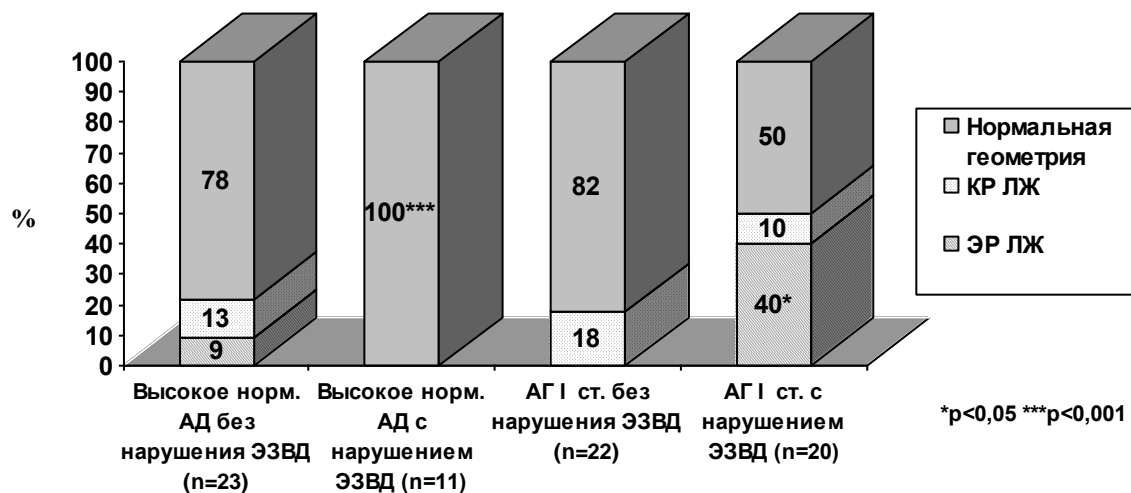


Рис.1. Типы ремоделирования левого желудочка у пациентов с высоким нормальным АД и АГ I степени при нормальной функции эндотелия периферических артерий и ее нарушении.

При анализе типов ремоделирования ЛЖ (рис.1) у подростков с высоким нормальным АД и АГ I степени без нарушения функции эндотелия установлено, что нормальная геометрия в данных подгруппах выявлялась практически одинаково часто (78% и 82% соответственно), тогда как у пациентов с высоким нормальным АД и АГ I степени при наличии эндотелиальной дисфункции, нормальная геометрия левого желудочка встречалась у пациентов с АГ I степени в 2 раза реже, чем у пациентов с высоким нормальным АД и эндотелиальной дисфункцией (в 50% и 100% соответственно).

Выявленные корреляционные связи у подростков с АГ I степени (табл. 6) указывают на зависимость между ремоделированием сосудистой стенки и изменением геометрии левых камер сердца, что, по-видимому, является

адаптивной реакцией сердца на изменения в сосудистой стенке с развитием эндотелиальной дисфункции.

Таблица 6

Корреляционные связи степени прироста диаметра плечевой артерии в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией с показателями структурной перестройки левых отделов сердца при АГ I степени

Показатели	Положительные корреляции	Отрицательные корреляции
Степень прироста диаметра плечевой артерии - ИСЛП	-	$r_s = -0,3; p < 0,05$
Степень прироста диаметра плечевой артерии - ИСЛЖ	-	$r_s = -0,4; p < 0,01$
Степень прироста диаметра плечевой артерии - ТМЖП сист.	$r_s = 0,3; p < 0,05$	-
Степень прироста диаметра плечевой артерии - ЗСЛЖ сист.	$r_s = 0,3; p < 0,05$	-
Степень прироста диаметра плечевой артерии - ИСИР	$r_s = 0,35; p < 0,05$	-

Полученные нами данные сравнительного анализа типов вегетативного обеспечения у пациентов с высоким нормальным АД свидетельствуют о том, что, независимо от нарушения эндотелиальной функции, адекватное вегетативное обеспечение регистрировалось практически одинаково часто, в каждом втором случае (в 43,5% и 45,4%), тогда как избыточное ВО встречалось в полтора раза чаще у подростков с нормальной функцией эндотелия, чем с ее нарушением (в 43,5% и 27,3% соответственно). Это может свидетельствовать об угнетении протектирующего вегетативного регулирования в целом и усилении роли гуморально-метаболических влияний, снижающих способность сердца реагировать на различные стимулы у пациентов с высоким нормальным АД и эндотелиальной дисфункцией.

При сравнительном анализе типов ВО у пациентов с АГ I степени в зависимости от функции эндотелия установлено, что адекватное ВО у пациентов с АГ I степени без нарушения эндотелиальной функции встречалось

достоверно реже (54,5% и 90%, $p < 0,05$), тогда как избыточное (18,2%) и сниженное ВО (27,3%) достоверно чаще, чем у пациентов с АГ I степени (0%) с нарушением функции эндотелия ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно). Полученные данные могут указывать на то, что при развитии эндотелиальной дисфункции, по данным ряда авторов, маркера поражения органов-мишеней, имеющего прогностическое значение для течения АГ, имеет место «сглаживание» вегетативного регулирования синусового узла и относительно увеличивается вклад гуморально-метаболических воздействий. Однако следует отметить, что у пациентов с АГ I степени с нормальной функцией эндотелия имело место снижение как симпатических, так и парасимпатических влияний на синусовый узел.

При изучении влияния вегетативного регулирования сердца, на ремоделирование левых камер сердца, было выявлено, что у пациентов с высоким нормальным АД эксцентрическое ремоделирование во всех случаях встречалось на фоне избыточного ВО, а концентрическое ремоделирование - адекватного ВО. Среди подростков с АГ I степени и эксцентрическое и концентрическое ремоделирование зарегистрированы на фоне адекватного ВО.

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что у подростков с высоким нормальным АД и АГ I степени на фоне структурной перестройки сосудистого русла и левых камер сердца, свидетельствующих о включении адаптационных механизмов, изменения вегетативного обеспечения регуляции сердца, напротив, можно расценить как их срыв и включение гуморальных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы, участвующих в развитии и прогрессировании АГ.

ВЫВОДЫ

1. Структурно-геометрическая перестройка левых камер сердца у пациентов с нормальным высоким АД носит адаптивный характер, характеризуется приростом массы миокарда левого желудочка, толщины его задней стенки, увеличением объемных показателей в ответ на повышение АД для

нормализации увеличенного миокардиального стресса на фоне сохраненной диастолической функции.

2. У подростков с АГ I степени ремоделирование характеризуется изменением сферичности левых камер сердца, приростом массы миокарда левого желудочка и толщины его стенок, ростом КСМС, объемных показателей ЛЖ, сопровождается снижением ИСР и начальными проявлениями диастолической дисфункции, что свидетельствует о напряжении адаптационных возможностей левого желудочка с тенденцией к снижению его функциональной активности.
3. Эволюционный старт адаптационных механизмов внутрисердечной гемодинамики при высоком нормальном АД и АГ I степени в подростковом возрасте возможен как с концентрического (8,8% и 14,4% соответственно), так и с эксцентрического (5,9% и 19% соответственно) вариантов ремоделирования левого желудочка.
4. У пациентов с высоким нормальным АД нормальная функция эндотелия периферических артерий по данным пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией выявлялась достоверно чаще, чем ее нарушение – в 68% и 32% соответственно, тогда как у подростков с АГ I степени нормальная функция и эндотелиальная дисфункция регистрировались практически одинаково часто – в 48% и 52% соответственно, что может свидетельствовать о четкой связи у пациентов формирования эндотелиальной дисфункции при развитии АГ.
5. Развитие эндотелиальной дисфункции периферических артерий у подростков с АГ I степени вносит определенный вклад в ремоделирование левых камер сердца с формированием эксцентрического варианта в 40% и концентрического варианта в 10%.
6. Состояние вегетативного гомеостаза подростков с высоким нормальным АД и АГ I степени не оказывает достоверного влияния на ремоделирование левого желудочка и сосудистого русла.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Принимая во внимание нарушение морфофункционального состояния левых отделов сердца у подростков с высоким нормальным АД, всем пациентам с данной патологией рекомендовано динамическое наблюдение у детского кардиолога с проведением детального эхокардиографического исследования и определением типа структурной перестройки ЛЖ, дуплексного сканирования артерий верхних конечностей с проведением пробы постокклюзионной реактивной гиперемии и КРГ не менее 1 раза в год.
2. При выявлении эндотелиальной дисфункции периферических артерий у подростков с высоким нормальным АД, им показано динамическое наблюдение детского кардиолога, эхокардиография с контролем параметров внутрисердечной гемодинамики и дуплексного сканирования артерий верхних конечностей не менее 1-2 раз в год.
3. Всем пациентам с АГ I степени рекомендовано динамическое наблюдение у детского кардиолога, проведение эхокардиографического исследования с определением типа структурной перестройки ЛЖ, дуплексного сканирования артерий верхних конечностей и КРГ не менее 1 раза в год.
4. При выявлении одного из типов ремоделирования, снижения показателя ИСИР или повышении КДНС при динамическом обследовании, эхокардиографическое исследование с контролем параметров внутрисердечной гемодинамики - 2 раза в год.
5. При наличии у пациентов с АГ I степени эндотелиальной дисфункции целесообразно проведение эхокардиографии с целью своевременного выявления структурной перестройки ЛЖ, а также дуплексного сканирования артерий верхних конечностей 2 раза в год.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сравнительный анализ особенностей сердечно-болевого синдрома и безболевого ишемия миокарда у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от суточного профиля артериального давления / Т.А Киселева, *Е.Е Климова*, И.Г. Федотов, И.Ф. Гришина // Екатеринбургский консультативно-диагностический центр : 20 лет в практическом здравоохранении : сб. науч. тр. / под ред. В.А. Серебренникова .- Екатеринбург : Изд-во АМБ, - 2009 .- С. 159-165.
2. Особенности структурно-функционального состояния левых камер сердца у пациентов с ренопаренхиматозной артериальной гипертонией / Т.Ю. Жидкова, *Е.Е. Климова*, И.Г. Федотов, И.Ф. Гришина // Екатеринбургский консультативно-диагностический центр : 20 лет в практическом здравоохранении : сб. науч. тр. / под ред. В.А. Серебренникова .- Екатеринбург : Изд-во АМБ, - 2009 .- С. 166-175.
3. Роль дисфункции эндотелия периферических артерий в процессе ремоделирования левых камер сердца у пациентов с ренопаренхиматозной гипертонией / Т.Ю. Жидкова, *Е.Е. Климова*, И.Г. Федотов, И.Ф. Гришина // Уральский медицинский журнал .- 2009 .- № 9 .- С. 19 - 24.
4. Сравнительная характеристика структурно-геометрических показателей и ремоделирования левых отделов сердца у подростков с артериальной гипертензией / *Е.Е. Климова*, Т.Ю. Жидкова, И.Г. Федотов, И.Ф. Гришина // Актуальные проблемы деятельности консультативно- диагностических центров. Материалы ежегодной конференции ДиаМа / под. ред. В.А. Серебренникова .- Екатеринбург : Изд-во АМБ, - 2009 .- С. 84 - 89.
5. Сравнительная характеристика систолической и диастолической функций левого желудочка у подростков с артериальной гипертензией / *Е.Е. Климова*, Т.Ю. Жидкова, И.Г. Федотов, И.Ф. Гришина // Актуальные проблемы деятельности консультативно- диагностических центров.

Материалы ежегодной конференции ДиаМа / под. ред. В.А. Серебренникова .- Екатеринбург : Изд-во АМБ, - 2009 .- С. 89 - 92.

6. Особенности структурно-геометрического состояния левых отделов сердца, систолическая и диастолическая функции левого желудочка у подростков с артериальной гипертензией / *Е.Е. Климова, Т.Ю. Жидкова, И.Г. Федотов, И.Ф. Гришина* // Ультразвуковая и функциональная диагностика .-2009 .- № 5 .- С. 36 - 44.
7. Структурно-геометрическое состояние левых отделов сердца, систолическая и диастолическая функции левого желудочка у подростков с нормальным высоким АД и артериальной гипертензией / *Е.Е. Климова* // Тезисы Международной научной школы для молодежи «Инновационные технологии в здравоохранении: молекулярная медицина, клеточная терапия, трансплантология, реаниматология, нанотехнологии» .- Екатеринбург : Б.и., 2009 .- С. 114 – 119.
8. Особенности ремоделирования левых камер сердца у пациентов с ренопаренхиматозной артериальной гипертензией / *Т.Ю. Жидкова, Е.Е. Климова, И.Г. Федотов, И.Ф. Гришина* // Актуальные проблемы деятельности консультативно- диагностических центров. Материалы ежегодной конференции ДиаМа / под. ред. В.А. Серебренникова .- Екатеринбург : Изд-во АМБ, - 2009 .- С. 77 - 80.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АОП активная ортостатическая проба
- ВО вегетативное обеспечение
- ИММЛЖ индекс массы миокарда левого желудочка
- ИСИР интегральный систолический индекс ремоделирования
- ИСЛЖ индекс сферичности левого желудочка
- ИСЛП индекс сферичности левого предсердия
- КДНС конечно-диастолическое напряжение стенки левого желудочка
- КДР конечно-диастолический размер левого желудочка
- КРГ кардиоритмография
- КР ЛЖ концентрическое ремоделирование левого желудочка
- КСМС конечно-систолический меридиональный стресс
- МО минутный объем
- ММЛЖ масса миокарда левого желудочка
- УО ударный объем
- ФВ фракция выброса
- ФС фракция сократимости
- ЭЗВД эндотелийзависимая вазодилатация
- ЭР ЛЖ эксцентрическое ремоделирование левого желудочка

КЛИМОВА

Елена Евгеньевна

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И СТРУКТУРНО-
ГЕОМЕТРИЧЕСКОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ ЛЕВЫХ
КАМЕР СЕРДЦА У ПОДРОСТКОВ С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ
АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ I СТЕПЕНИ

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Росздрава от 11.05.2010 г.