Изолированная диастолическая дисфункция как результат гипероксидазотемии при артериальной гипотензии

Баев В. М., Агафонова Т. Ю., Самсонова О. А., Дусакова Р. Ш.

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России.
Пермь, Россия

Цель. Изучение кардиальной гемодинамики в пробе с реактивной гиперемией у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией.

Материал и методы. Выполнен сравнительный анализ эхокардиограммы в стандартной пробе с реактивной гиперемией в плечевой области между 72 женщинами с идиопатической артериальной гипотензией — систолическое артериальное давление 94-98 мм рт.ст., и 37 женщинами с нормальным артериальным давлением — систолическое артериальное давление 120-123 мм рт.ст. Средний возраст женщин обеих групп составил 19 (18-22) лет.

Результаты. Реактивная гиперемия при гипотензии сопровождается достоверным увеличением соотношения максимальных скоростей раннего (пик Е) и позднего (пик А) диастолического наполнения левого желудочка на 18%. У женщин с нормальным давлением изменения этого соотношения не зафиксировано.

Заключение. У молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией проба с реактивной гиперемией, как модель острой гипоксии, сопровождается изолированной диастолической дисфункцией миокарда. Вероятно, что выявленная дисфункция обусловлена усилением уже имеющейся гипероксидазотемии, которая служит ключевым фактором патогенеза артериальной гипотензии.

Ключевые слова: артериальная гипотензия, гипероксидазотемия, изолированная диастолическая дисфункция.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(5): 16–19
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-16-19>

Поступила 18/03-2017
Принята к публикации 05/06-2017

Isolated diastolic dysfunction as a result of hypernitricoxidemia in arterial hypotension

Baev V. M., Agafonova T. Yu., Samsonova O. A., Dusakova R. Sh.

Wagner E. A. Perm State Medical University of the Ministry of Health. Perm, Russia

Aim. The assessment of cardiac hemodynamics in the test with reactive hyperemia in young females with idiopathic arterial hypotension.

Material and methods. The comparative analysis was done, of echocardiography in the standard test with reactive hyperemia within brachial area among 72 women with idiopathic arterial hypotension — systolic blood pressure 94-98 mmHg, and in 37 females normotensive — systolic BP 120-123 mmHg. In both groups the age was 19 (18-22) y.o.

Results. Reactive hyperemia in hypotension is followed by a significant increase of maximum velocities relation of the early (peak E) and delayed (peak A) diastolic filling of the left ventricle by 18%. In normotensive women there was no such change of the relation.

Conclusion. In young females with idiopathic arterial hypotension the test with reactive hyperemia, as a model of acute hypoxia, is followed by isolated diastolic dysfunction of myocardium. Probably, it is related to the increase of the rate of already existing hypernitricoxidemia, which is a key factors for arterial hypotension pathogenesis.

Key words: arterial hypotension, hypernitricoxidemia, isolated diastolic dysfunction.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(5): 16–19
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-16-19>

ИАГ — идиопатическая артериальная гипотензия, ЭхоКГ — эхокардиография, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер ЛЖ, ДФ ЛЖ-Ve — максимальная скорость раннего пика Е диастолической фракции ЛЖ, ДФ ЛЖ-Va — максимальная скорость позднего пика А трансмитрального кровотока в конце диастолы, Е/А — соотношения максимальных скоростей раннего (пик Е) и позднего (пик А) диастолического наполнения ЛЖ, NO — оксид азота, NOS — фермент NO-синтаза.

Введение

При идиопатической артериальной гипотензии (ИАГ) у молодых пациентов отмечены изменения структурно-функциональных параметров сердца в виде гипотрофии и диастолической дисфункции [1], повышенной релаксационной способности [2],

снижения сократительной функции [3]. До настоящего времени неизвестно, насколько выявленные при ИАГ изменения сердца обусловлены воздействием оксида азота (NO), с которым связывают развитие стойкой гипотензии [4] и который обладает вазодилатирующим, хронотропным и инотроп-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (912) 882-83-88

e-mail: VMBaev@Hotmail.com

[Баев В. М.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой скорой медицинской помощи факультета ДПО, Агафонова Т. Ю. — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1, Самсонова О. А. — аспирант кафедры скорой медицинской помощи факультета ДПО, Дусакова Р. Ш. — аспирант кафедры скорой медицинской помощи факультета ДПО].

ным эффектами, а также способностью влиять на диастолическую релаксацию миокарда [5]. Изучение этого вопроса является важным для понимания патогенеза ИАГ.

Цель исследования — изучение кардиальной гемодинамики в пробе с реактивной гиперемией у молодых женщин с ИАГ.

Материал и методы

Объект исследования — молодые женщины с ИАГ. Предмет исследования — кардиальная гемодинамика при реактивной гиперемии. Тип исследования — динамический. Критерии включения: добровольцы женского пола в возрасте 18-35 лет с ИАГ. Критерием ИАГ считали уровень систолического артериального давления (САД) ≤ 98 мм рт.ст. [6]. Нормальное артериальное давление (АД) определяли при САД 120-129 мм рт.ст. и диастолическом АД (ДАД) 80-84 мм рт.ст. [7]. Критерии исключения: синдромы Марфана, Элерса-Данло, несовершенный остеогенез, онкологические заболевания, сахарный диабет, гипотиреоз, недостаточность коры надпочечников, ревматические болезни, анемии, врожденные заболевания сердца и сосудов, оперированные сердце и сосуды, наркомания, острые инфекционные заболевания, ожирение, беременность. Первичный врачебный осмотр и исключение симптоматических гипотензий проходили на базе поликлиники Пермского государственного медицинского университета им. академика Е. А. Вагнера в период профилактического медицинского осмотра по допуску студентов к занятиям физкультурой. Добровольцы осмотрены терапевтом, неврологом, эндокринологом, гинекологом, хирургом, травматологом-ортопедом, офтальмологом.

Пациентам выполнены лабораторно-инструментальные исследования: измерение АД, частоты сердечных сокращений, веса, роста, анализы крови и мочи, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиограмма. Всего осмотрены 1287 женщин, из числа которых сформированы две группы: тестовая ($n=72$) с ИАГ и контрольная ($n=37$) с нормальным уровнем АД. Возраст женщины тестовой группы составил 19 (18-20) лет, рост 163 (158-168) см, вес 52 (48-56) кг, уровни САД — 97 (92-98) мм рт.ст. и ДАД — 65 (60-70). Женщины контрольной группы в возрасте 20 (19-22) лет, имели рост — 165 (157-169) см, вес — 56 (52-62) кг, САД — 123 (121-125) мм рт.ст., ДАД — 80 (80-84) мм рт.ст. АД измеряли после 5-минутного отдыха, двукратно на правом плече в положении сидя (предплечье расположено на столе), с интервалом в 3 мин. На основании полученных результатов рассчитывали среднее значение двух измерений. Ис-

пользовали тонометр A&D UA-777 (AGD Company Ltd., Япония, 2012). Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли с помощью цветного сканера SonoScape S 6 (SONOSCAPE Co., Ltd. Китай, 2015г) в два этапа: исходно в покое, лежа после 15-минутного отдыха, и в пробе с реактивной гиперемией. Оценивали: конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ); конечный систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ); диастолическую фракцию ЛЖ по максимальной скорости раннего пика Е (ДФ ЛЖ- V_e), соответствующего фазе быстрого диастолического наполнения, и по максимальной скорости позднего пика А трансмитрального кровотока в конце диастолы (ДФ ЛЖ- V_a). В качестве основного критерия ДФ ЛЖ оценивали соотношение Е/А. Исходные параметры сердца в тестовой и контрольной группах представлены в таблице 1.

Пробу с реактивной гиперемией, отражающую релаксирующую функцию эндотелиального фактора — NO, выполняли с помощью манжеточной окклюзии на плече по Celermajor D [8]. Наложение манжеты сфигмоманометра осуществляли в средней трети левого плеча с последующим нагнетанием давления на 50 мм рт.ст. выше САД. Длительность компрессии составляла 5 мин. Повторную ЭхоКГ выполняли через 1 мин после декомпрессии манжеты.

Все добровольцы дали письменное согласие на участие в настоящем исследовании. Дизайн работы одобрен этическим комитетом академии (протокол № 13 от 25.11.2015).

При статистическом анализе использовали программы “Statistica 6.1” (StatSoft-Russia, 2009). Распределение вариационных рядов оказалось несимметричным (критерий Н. Lilliefors, при $p<0,05$), сравнение параметров двух независимых групп оценивали по критерию Mann-Whitney, для изучения зависимых параметров одной группы в динамике использовали критерий Wilcoxon.

Результаты

Исходные показатели КДР и КСР ЛЖ в тестовой группе оказались достоверно меньшими, чем в контрольной, что подтвердило полученные ранее результаты о гипотрофии сердца при ИАГ. Проба с реактивной гиперемией не отразилась на КДР и КСР ЛЖ в обеих группах, однако достоверно снизила скорости раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (таблица 2). В тестовой группе, в отличие от контрольной, при гиперемии зафиксировано достоверное увеличение Е/А на 18%.

Таблица 1

Исходные параметры ЭхоКГ тестовой и контрольной групп

Параметры	Тестовая группа, n=72	Контрольная группа, n=37	p
	Me (25%-75%)		
КДР ЛЖ, мм	42,44 (38,68-46,21)	44,95 (40,15-49,40)	0,0023
КСР ЛЖ, мм	30,13 (25,61-33,33)	31,54 (27,91-37,19)	0,0057
ДФ ЛЖ-Ve, см/с	85,56 (77,60-94,24)	87,42 (74,40-104,40)	0,7289
ДФ ЛЖ-Va, см/с	33,39 (27,09-42,84)	31,47 (27,90-37,20)	0,3187
Е/А	2,5 (2,0-3,3)	2,4 (2,1-2,9)	0,147

Примечание: p — достоверность различий.

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа ЭхоКГ
при пробе с реактивной гиперемией у женщин тестовой и контрольной групп

Параметры	Тестовая группа, n=72		p	Контрольная группа, n=37		p
	До пробы	После пробы		Допробы	После пробы	
	Me (25%-75%)			Me (25%-75%)		
КДР ЛЖ, мм	42,4 (38,78-6,2)	43,0 (38,7-45,5)	0,53	44,9 (40,1-49,4)	46,6 (41,8-1,4)	0,55
КСР ЛЖ, мм	30,1 (25,6-33,3)	30,7 (27,0-33,5)	0,23	31,5 (27,9-37,2)	32,6 (30,2-6,6)	0,86
ДФ ЛЖ-Ve, см/с	85,6 (77,6-94,2)	80,7 (71,5-95,7)	0,002	87,4 (74,4-104,4)	82,5 (76,4-94,4)	0,007
ДФ ЛЖ-Va, см/с	33,4 (27,1-42,8)	27,7 (22,1-35,1)	0,000	31,5 (27,9-37,2)	29,8 (24,4-37,9)	0,003
Е/А	2,5 (2,0-3,3)	2,9 (2,4-3,6)	0,002	2,4 (2,1-2,9)	2,6 (2,2-3,1)	0,27

Обсуждение

Особого внимания заслуживает значительное изменение ДФ ЛЖ при реактивной гиперемии в тестовой группе, где произошел достоверный рост индекса Е/А более чем в 2 раза, на 18% по сравнению с исходным, тогда как в контрольной группе индекс не изменился. Прирост указанного соотношения в тестовой группе происходит в основном за счет уменьшения скорости кровотока во время предсердной систолы (снижение пика А).

Увеличение индекса Е/А к наиболее тяжелым проявлениям изолированной диастолической дисфункции при отсутствии компенсаторного увеличения общего объема жидкости организма, относят за счет increased passive stiffness (restrictive or R-type) [9]. R-тип проявляется тремя признаками, два из которых выявлены в настоящем исследовании:

- увеличением скорости пика Е диастолического потока;
- уменьшением скорости пика А диастолического потока;
- увеличением отношения Е/А >2.

Достоверное снижение Ve и Va в обеих группах подтвердило воздействие выделяющегося во время пробы с реактивной гиперемией NO на релаксацию миокарда [10]. В тестовой группе реакцию миокарда можно отнести к патологической вследствие гипероксидазотемии, которая служит эндотелиальным и кардиальным факторами патогенеза первичной артериальной гипотензии [11]. Связь артериальной гипотензии с высокой концентрацией NO ранее была подтверждена в детской популяции, в которой было зафиксировано повышение уровня NO в крови в десятки раз [4]. В организме NO синтезируется в результате окислительной

реакции, катализируемой ферментом NO-синтазой (NOS) из L-аргинина. В базовых (физиологических) концентрациях NO в крови обладает положительным хроно- и инотропным эффектом на сердце, улучшает расслабление миоцитов и ДФ, модулирует базальную частоту сердечных сокращений [12]. Избыток NO, который стимулируется выраженной гипоксией, тяжелыми физическими нагрузками и воспалением [13], инактивирует железосодержащие белки, к которым относятся дыхательные ферменты митохондрий, ингибирует рост и размножение клеток, увеличивает проницаемость сосудов, оказывает прямое кардиотоксическое действие и приводит к стойкой генерализованной вазодилатации [4]. В настоящее время известны три изоформы NOS (eNOS, nNOS и iNOS), активность которых коррелируют с характером и выраженностью дисфункции миокарда [14]. В представленном исследовании результат длительного воздействия NO на сердечно-сосудистую систему женщин тестовой группы — стойкую гипотензию и диастолическую дисфункцию ЛЖ. Не исключено, что гипотрофия сердца при ИАГ — результат длительного воздействия гипоксического и нитративного стрессов [15].

Заключение

У молодых женщин с ИАГ проба с реактивной гиперемией как модель острой гипоксии, сопровождается проявлением изолированной диастолической дисфункции миокарда. Вероятно, что выявленная дисфункция обусловлена усилением уже имеющейся гипероксидазотемии, которая является ключевым фактором патогенеза артериальной гипотензии.

Литература

- Baev VM, Koryukina IP, Kudryavtseva EN, et al. Cardiac hypotrophy in young women with low blood pressure. *Biology and Medicine (Aligarh)* 2014; 6 (1): 1-6.
- Beljaeva LM, Hrustaleva EK. Cardiovascular diseases in children and adolescents. Minsk: Vyshnejshaja shkola 2003; 364 p. Russian (Беляева Л. М., Хрусталева Е. К. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков. Минск: Вышэйшая школа 2003; 364 с).
- Atajan AS, Fonjakin AV, Mashin VV. Idiopathic arterial hypotension: neurological disorders, cerebral and central hemodynamics. *Annaly klinicheskoi i jeksperimental'noj nevrologii* 2011; 2 (5): 4-8. Russian (Атаян А. С., Фонакин А. В., Машин В. В. Идиопатическая артериальная гипотензия: неврологические нарушения, церебральная и центральная гемодинамика. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2011; 2 (5): 4-8).

4. Sikorski AV. The role of endothelial vasoactive factors in the development of arterial hypotension in children. *Medicinskiy zhurnal* 2013; 3 (45): 102-6. Russian (Сикорский А. В. Роль вазоактивных факторов эндотелия в развитии артериальной гипотензии у детей. *Медицинский журнал* 2013; 3 (45): 102-6).
5. Reutov VP, Gozhenko EA, Ohotin VE, et al. Role of nitrogen oxide in myocardium work adjusting - cycle of nitrogen oxide and NO-synthetase systems in myocardium. *Aktual'nye problemy transportnoy mediciny* 2007; 4 (10): 89-112. Russian (Реутов В. П., Гоженко Е. А., Охотин В. Е. и др. Роль оксида азота в регуляции работы миокарда цикл оксида азота и NO-синтазные системы в миокарде. *Актуальные проблемы транспортной медицины* 2007; 4 (10): 89-112).
6. Baev VM, Samsonova OA, Agafonova TJu, et al. Tonus of lower limb veins in young women with idiopathic arterial hypotension. *Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov. Seria Medicina* 2016; 3: 12-8. Russian (Баев В. М., Самсонова О. А., Агафонова Т. Ю. и др. Тонус вен нижних конечностей у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией. *Вестник РУДН (серия — Медицина)* 2016; 3: 12-8).
7. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.
8. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340 (8828): 1111-5.
9. Luo C, Ramachandran D, Ware DL, et al. Modeling left ventricular diastolic dysfunction: classification and key indicators. *Theor Biol Med Modell* 2011; 8: 14.
10. Moibenko AA, Pavlyuchenko VB, Datsenko VV. Effect of inhibition of no-synthases on cardiogenic depressor reflexes in different animal species. *Neurophysiology* 2003; 5: 418-24.
11. Kuznetsova VL, Solov'eva AG. Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action. *Modern problems of science and education* 2015; 4: 462. Russian (Кузнецова В. Л., Соловьева А. Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. *Современные проблемы науки и образования* 2015; 4: 462).
12. Massion PB, Feron O, Dessy C, Balligand JL. Nitric Oxide and Cardiac Function. Ten Years After, and Continuing. *Circul Res* 2003; 9: 388-98.
13. Manuhina EB, Malyshev IJu. The role of nitric oxide in the development and prevention of endothelial dysfunction. *Vestnik vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2003; 2 (2): 5-17. Russian (Манухина Е. Б., Малышев И. Ю. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия. *Вестник ВГМУ* 2003; 2 (2): 5-17).
14. Bulanova EL, Drapkina OM. Nebivolol as Inducer of Nitric Oxide Synthesis. *Difficult Patient* 2014; 10 (12): 30-3. Russian (Буланова Е. Л., Драпкина О. М. Небиволол как индуктор синтеза оксида азота. *Трудный пациент* 2014; 10 (12): 30-3).
15. Montiel V, Leon GE, Bouzin C, et al. Genetic deletion of aquaporin-1 results in microcardia and low blood pressure in mouse with intact nitric oxide-dependent relaxation, but enhanced prostanoids-dependent relaxation. *Pflugers Arch* 2014; 2 (466): 237-51.

Министерство здравоохранения Калужской области
Российское кардиологическое общество
Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Городская клиническая больница № 2 Сосновая роща
Калужская областная клиническая больница

Научно-практическая конференция
“Современные возможности профилактики и лечения неинфекционных заболеваний
в практике врачей разных специальностей”

Дата проведения: 15 ноября 2017г, начало в 9:00

Место проведения: г. Калуга, отель Hilton Garden Inn Kaluga по адресу: ул. Салтыкова-Щедрина, д. 74, корп. 3

Аудитория конференции:

- Терапевты
- Кардиологи
- Неврологи
- Хирурги
- Гастроэнтерологи
- Врачи общей практики
- Фармакологи
- Специалисты профилактической медицины

Основные темы научной конференции:

- Профилактика и лечение тромбозов в клинической практике
- Хроническая ишемическая болезнь сердца
- Острый коронарный синдром
- Венозный тромбоз эмболизм: тромбоз вен и тромбоз эмболия легочной артерии
- Профилактика и лечение инсульта
- Посттромбофлебитический синдром
- Гастро- и кардиобезопасность при назначении НПВП
- Лечение болевого синдрома в практике клинициста
- Системная и легочная гипертензии
- Хроническая и острая сердечная недостаточность
- Здоровый образ жизни и профилактика неинфекционных заболеваний

Мероприятие подано на аккредитацию в системе НМО

Зарегистрироваться для участия в конференции можно на сайте **congress-med.ru** или по электронной почте **kdc-gnicpm@mail.ru**.