

ИНВОЛЮТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ МИОКАРДА КАК ПЛАЦДАРМ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА И НАРУШЕНИЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Горшунова Н.К., Медведев Н.В.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, e-mail: gorsh@kursknet.ru

Старение – универсальный биологический процесс, сопровождающийся структурно- функциональными изменениями в различных системах и органах, в том числе в сердечной мышце, которые служат основой развития наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. С целью оценки выраженности инволютивных трансформаций функций и структуры сердца обследованы 52 человека пожилого возраста без подтвержденных сердечно-сосудистых заболеваний методами эхо- и доплеркардиографии с расчетом объёмной фракции интерстициального коллагена в миокарде определением сывороточных маркеров фиброобразования, активности клеточного апоптоза, толерантности к физической нагрузке. Установлено, что у большинства людей пожилого возраста без сердечно-сосудистых заболеваний геометрия миокарда не изменена, редко выявляются изолированные формы гипертрофии миокарда левого желудочка при сохранении баланса регуляторных процессов, обеспечивающих структурно-функциональный гомеостаз при старении. Активация апоптотических и фибропластических механизмов в миокарде повышает вероятность развития заболеваний сердца и функциональной недостаточности кровообращения.

Ключевые слова: старение, дисфункция миокарда, интерстициальный фиброз, апоптоз, толерантность к физической нагрузке.

INVOLUTIVE MYOCARDIAL DYSFUNCTION AS A BASE FOR THE FORMATION OF STRUCTURAL CHANGES OF HEART AND CIRCULATORY DISORDERS

Gorshunova N.K., Medvedev N.V.

Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: gorsh@kursknet.ru

Aging – a universal biological process, accompanied by structural – functional changes in various systems and organs, including the heart muscle, which serve as the basis for the development of the most common cardiovascular diseases. In order to assess the degree of involution of transformations of functions and structures of the heart examined 52 elderly man without confirmed cardiovascular disease and methods of echo and dopplercardiography to calculate the volumetric fraction of interstitial collagen in the myocardium and determination of serum markers fibrosis of cell apoptosis activity, exercise tolerance. It was found that the majority of elderly people without cardiovascular disease myocardial geometry is not changed, rarely detected isolated forms of myocardial hypertrophy of the left ventricle, while maintaining the balance of regulatory processes, providing structural and functional homeostasis during aging. Activation of apoptotic and fibroplastic mechanisms in the myocardium increases the likelihood of developing heart disease and functional circulatory failure.

Keywords: aging, myocardial dysfunction, interstitial fibrosis, apoptosis, exercise tolerance.

Ассоциированные с возрастом структурно-функциональные трансформации, происходящие в сердечной мышце, служат основой развития наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Они проявляются формированием утолщения отдельных участков миокарда – межжелудочковой перегородки или задней стенки левого желудочка. Геометрия сердца перестраивается в связи с уменьшением соотношения основания и верхушки, расширением корня аорты и дилатацией левого предсердия, в миокарде происходит накопление жира, коллагена, эластина и липофусцина. Последний снижает

способность кардиомиоцитов к аутофагоцитозу, что приводит к повреждению органелл и повышению чувствительности к действию активных форм кислорода [8]. Указанные изменения снижают способность адаптации сердца к различным стрессорным воздействиям.

Повышение календарного возраста пациентов связывают с увеличением продолжительности сокращений сердца и механической рефрактерности, снижением эффективности инотропного ответа на повышение концентрации катехоламинов в сыворотке крови и введение сердечных гликозидов. Возраст-ассоциированные изменения в сердце на ультраструктурном уровне заключаются в укорочении теломер, развитии окислительного стресса и образовании дефектов митохондрий, приводящим к нарушениям энергетического гомеостаза [8].

Вследствие снижения способности кардиомиоцитов к пассивному расслаблению и повышения жёсткости стенки левого желудочка нарушается его наполнение в диастолу. Для обеспечения адекватного потребностям организма сердечного выброса требуется активация компенсаторных механизмов повышения давления заполнения. Приоритетность расстройств диастолы в патогенезе миокардиальной дисфункции статистически подтверждена в популяционных и клинических исследованиях [1].

Повышение давления наполнения ЛЖ можно расценивать как гемодинамическую фазу естественного течения диастолической дисфункции, когда вследствие замедленной релаксации основная порция крови, обеспечивающая его наполнение, поступает в систолу предсердий, при этом диастолический резерв снижается.

Для оценки величины диастолического давления в ЛЖ одним из наиболее информативных способов считается расчет отношения максимальных скоростей волны раннего трансмитрального кровотока и диастолического подъема основания ЛЖ под влиянием потока крови, поступающей в раннюю диастолу. При формировании диастолической дисфункции ЛЖ в покое отмечается максимальная сократимость левого предсердия при отсутствии резерва её усиления во время нагрузки [7].

Физиологические и патологические процессы, происходящие на разных уровнях структурной организации сердца: активация определенных участков генома, молекулярные, клеточные, интерстициальные изменения составляют морфологический субстрат ремоделирования ЛЖ. Их клинические проявления выражаются в изменениях размера, формы и функциональных возможностей сердца.

Особый научно-практический интерес представляет анализ процессов регуляции апоптоза кардиомиоцитов, изменений внеклеточного матрикса, взаимосвязи инволютивных процессов программированной клеточной гибели, фиброзирования миокарда и миокардиальной дисфункции. Развитие и прогрессирование интерстициального фиброза в

миокарде – ключевой процесс, подверженный влиянию многочисленных гуморальных факторов, тканевых факторов роста, системы матриксных металлопротеиназ, их ингибиторов и др. способствующих пролиферации фибробластов и синтезу коллагеновых волокон [2]. Выявление инволютивной дисфункции миокарда и ранних признаков структурных изменений сердца при старении необходимо для своевременной профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний и их прогностически неблагоприятных осложнений.

Цель исследования – оценить выраженность инволютивных трансформаций функций и структуры сердца у пациентов старшего возраста, не имевших достоверных признаков заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы исследования

В группу обследования вошли 52 человека пожилого возраста, не имевших признаков сердечно-сосудистых заболеваний, которые оформили письменное согласие на участие в исследовании.

Миокардиальную дисфункцию верифицировали эхо- и доплеркардиографическими методами с применением УЗ сканера MyLab15 (Esoate/PieMedical, Италия) в М и В-режимах по методике Американского общества по эхокардиографии (ASE). Рассчитывали конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ, массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ее индекс (ИММЛЖ), фракцию выброса (ФВ) и фракцию укорочения (ФУ). Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по диастолическому индексу – отношению показателей, характеризующих трансмитральный диастолический поток: скоростей раннего (V_E) и позднего (V_A) диастолического наполнения ЛЖ – (V_E/V_A), время изоволюмического расслабления (ВИВР). Толерантность к физической нагрузке оценивали по результатам теста шестиминутной ходьбы [1].

Интенсивность интерстициального миокардиального фиброза оценивали при сопоставлении результатов различных методов исследования: расчета объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК) по методике J.Shirani et al. (1992) и определения концентрации сывороточных маркеров его обмена. Содержание предшественника матриксной металлопротеиназы-1 (PRO-MMP1, R&D Systems, США), её тканевого ингибитора – ТИММП-1 (eBioscience, США), тканевого фактора роста (ТФР) $-\beta 1$ (DRG, Германия) в сыворотке крови устанавливалось с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), основанного на количественном определении исследуемого биологического субстрата человека с помощью его послыного связывания со специфическими антителами.

Уровень сывороточной каспазы-3 – ключевого фермента центрального перекрестка активации апоптоза оценивали с помощью ферментно-связанного иммуносорбентного

анализатора HumanCaspase-3 компании BenderMedSystemsGmbH (Австрия).

Статистический анализ полученных результатов, представленных как $M \pm m$ (среднее арифметическое и его стандартная ошибка), проведен с помощью параметрических методов описательной статистики в программе Statistica 8.0. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценена по критерию Стьюдента при $p < 0,05$. Для установления силы и направленности связей при изменении исследуемых параметров применен корреляционный анализ по Пирсону.

Результаты проведенных исследований структуры и функции сердца методами эхо- и доплеркардиографии. практически здоровых лиц пожилого возраста представлены в таблице 1.

Таблица 1

Эхо- и доплеркардиографические показатели практически здоровых лиц
пожилого возраста

Показатель	Значение
КСРЛЖ, см	2,7±0,1
КДРЛЖ, см	4,2±0,2
КСОЛЖ, мл	33±3,4
КДОЛЖ, мл	85,4±6,3
МЖП, см	0,95±0,04
ТЗСЛЖ, см	0,9±0,05
ИММЛЖ, г/м ²	88,6±5,8
УО, мл	58,5±2,9
ФВ, %	59,2±4,2
ФУ, %	32,6±1,4
V _E , м/с	0,95±0,06
V _A , м/с	0,58±0,02
V _E /V _A , у.е.	1,6±0,05
ИВР, мсек	97,5±4,5

Эхокардиографические показатели пациентов старшего возраста, не имевших клинических признаков сердечно-сосудистой патологии, служат отражением и примером инволютивных структурно-функциональных изменений системы кровообращения, значения параметров которых соответствовали нормативным диапазонам, установленным для практически здоровых людей среднего возраста.

Достоверных признаков как систолической, судя по средним значениям показателей фракции выброса и фракции укорочения, соответствующим физиологическому диапазону колебаний, так и выраженной диастолической дисфункции ЛЖ, определяемых на основе оценки характеристик трансмитрального диастолического потока, у практически здоровых пожилых людей не найдено. Показатели, служащие индикаторами гипертрофии ЛЖ: толщина его стенок и межжелудочковой перегородки, индекс ММЛЖ не превышал

инормативных значений, что свидетельствовало о поддержании состояния компенсации кровообращения без активации дополнительных механизмов.

Корреляционный анализ выявил обратные связи средней силы между структурными изменениями, касающимися увеличения размеров камер сердца и показателями, характеризующими трансмитральный диастолический поток, – скоростями раннего и позднего наполнения левого желудочка ($r = -0,48$, $p < 0,01$) и ($r = -0,42$, $p < 0,01$), что отражает структурно-функциональную взаимосвязь внутрисердечных инволютивных изменений.

При определении варианта структурного ремоделирования сердечной мышцы вследствие её инволютивной перестройки выявлено, что нормальная геометрия миокарда у практически здоровых людей пожилого возраста установлена в 34 (65,4 %) случаях, а изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки у 18 (34,6 %) человек, что позволяет констатировать сохранение в миокарде структурного баланса, обеспечивающего его структурно-функциональный гомеостаз при физиологическом старении.

Сокращение числа действующих клеток происходит либо путем их индуцированной гибели в результате некроза либо вследствие генетически обусловленной регуляции продолжительности клеточной жизни путем апоптоза. Молекулярным механизмам апоптоза придается весомое значение в развитии функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы. В результате физиологического апоптоза ежегодно погибает 45×10^6 кардиомиоцитов левого желудочка. В проведенном исследовании показатель сывороточной каспазы-3 – ключевого фермента апоптоза в группе людей без подтвержденных сердечно-сосудистых заболеваний составил $7,6 \pm 1,1$ нг/мл, что указывает на низкую интенсивность клеточной гибели при физиологическом старении и свидетельствует о достаточном функциональном резерве их системы кровообращения.

У всех лиц, включенных в исследование, определены концентрации сывороточных маркеров обмена коллагена, рассчитаны показатели ОФИК, их результаты отражены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели ОФИК и сывороточных маркеров обмена коллагена практически здоровых лиц пожилого возраста

№ п/п	Группа	Показатели			
		ОФИК, %	TGF- β 1, пг/мл	PRO-MMP1, нг/мл	TIMP1, пг/мл
	Практически здоровые лица пожилого возраста, n=52	$2,7 \pm 0,6$	$193,5 \pm 17,1$	$14,5 \pm 0,7$	$285,6 \pm 33,7$

Корреляционный анализ выявил прямую связь средней силы между сывороточной концентрацией каспазы-3 и значением ОФИК ($r= 0,48$, $p<0,01$), что можно расценивать как дополнительное свидетельство факта замещения погибшей клеточной массы функционально инертной соединительной тканью, что согласуется с результатами исследования выраженности апоптоза при ремоделировании миокарда на фоне артериальной гипертензии [3,5,9].

Определенную диагностическую и практическую значимость по нашему мнению представляет расчет коэффициента соотношения концентраций предшественника ММП и её ингибитора ТИМП в сыворотке крови – как взаимосвязанных элементов единой системы регуляции синтеза и деградации экстрацеллюлярного коллагенсодержащего матрикса. Его значение в группе практически здоровых лиц пожилого возраста составило $0,072\pm 0,01$ у.е.

Показатель индекса коллагенодеградации (ИКД) позволяет количественно оценивать выраженность дисбаланса в системе матриксных металлопротеиназ и их ингибитора, регулирующих синтез и деструкцию коллагеновых волокон в интерстиции миокарда [4]. Корреляционный анализ выявил отрицательную связь средней силы между ИКД и ОФИК ($r= -0,46$, $p<0,05$), что подтверждает возможность использования отмеченного индекса для косвенной оценки интенсивности интерстициального фиброза и определения прогностически благоприятных изменений структуры миокарда.

Несомненную практическую ценность в оценке выраженности компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой системы к условиям функционального напряжения имеет толерантность к физической нагрузке. Высокая устойчивость к ней, соответствующая латентной ХСН, установлена у 44 практически здоровых лиц, при которой величина дистанции, пройденной за 6 минут составила $446\pm 22,4$ м, у 8 человек результат теста равнялся показателю здоровых лиц – $518\pm 20,7$ м.

Корреляционный анализ выявил обратную связь средней силы между расстоянием, преодолеваемым физиологически стареющими пациентами в течение шестиминутной нагрузочной пробы, и показателем, характеризующим распространенность фиброзных изменений в экстрацеллюлярном матриксе миокарда – ОФИК ($r= -0,54$, $p<0,01$), что указывает на тесную сопряженность структурного ремоделирования сердечной мышцы, формирующегося при развитии инволютивных изменений в организме и функциональным состоянием системы кровообращения в целом.

Таким образом, установленные особенности инволютивных структурно-функциональных трансформаций, происходящих в сердце при физиологическом старении, в виде легкой степени диастолической дисфункции и незначительной выраженности интерстициального фиброза миокарда позволяют расценивать их как вариант возрастной

нормы, поддерживающий полноценное функционирование организма в позднем периоде онтогенеза. При условии дисбаланса регуляторных процессов, выражающегося в преобладании активности апоптотических и фибропластических механизмов в миокарде, повышается вероятность развития кардиоваскулярных заболеваний и функциональной недостаточности кровообращения.

Список литературы

1. Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность /Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев. – М.: Гэотар-Медиа, 2006. – 432 с.
2. Визир В.А. Взаимосвязь плазменных маркеров деградации экстрацеллюлярного матрикса и поражения органов-мишеней при гипертонической болезни / В.А. Визир, И.Н. Волошина // Укр. кардиол. журн. – 2011. – № 11. – С. 24-30.
3. Горшунова Н.К. Соотношение апоптоза и эндогенного воспаления в патогенезе дисфункции миокарда на фоне артериальной гипертонии при старении / Н.К. Горшунова, Н.В. Медведев, А.Н. Тарасов // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 2. – С. 51-55.
4. Медведев Н.В. Патогенетическое значение интерстициального фиброза в развитии миокардиальной дисфункции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией / Н.В.Медведев, Н.К. Горшунова// Успехи геронтологии. – 2013. – Т.26, № 1. – С.130-136.
5. Медведев Н.В. Апоптоз и интерстициальный фиброз в развитии ремоделирования миокарда у больных пожилого возраста с артериальной гипертонией / Н.В. Медведев, Н.К. Горшунова // Успехи геронтологии. – 2013. – Т.26, № 2. – С.326-330.
6. Овчинников А.Г. Состояние баланса коллагена у пациентов с сердечной недостаточностью и нормальной фракцией выброса в зависимости от типа наполнения левого желудочка и соотношения E/e' / А.Г. Овчинников, О.Н. Свирида, А.Г. Азизова, Ф.Т. Агеев // Серд. недостаточность. – 2011. – Т.12, № 3. – С.127-135.
7. Shirani J. Usefulness of the Electrocardiogram and Echocardiogram in predicting the amount of interstitial myocardial collagen in endomyocardial biopsy specimens of patients with chronic heart failure / J.Shirani, R.Pick, Y.Quo// Am. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 69, № 17. – P. 1502-1503.
8. Terman A. Aging of cardiac myocytes in culture: oxidative stress, lipofuscin accumulation, and mitochondrial turnover/ H.Dalen, J.W. Eaton, A.Terman// Ann NY AcadSci 2004; 1019. – P.70-77.
9. Yamamoto S. On the nature of cell death during remodeling of hypertrophied human myocardium / S. Yamamoto, K. Sawada, H. Shimomura // J Mol Cell Cardiol 2000. – Vol. 32. – P.161-175.