

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331.1:616.12-008.46

## Сопряженность гипертензивной эндотелиальной дисфункции с выраженностью миокардиальных поражений и хронической сердечной недостаточности у больных старшего возраста

Н. К. Горшунова, Н. В. Медведев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия

### Контактная информация:

Горшунова Нина Корниловна,  
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,  
ул. Карла Маркса, д. 3, Курск,  
Россия, 305041.  
Тел./факс: +7(4712)26–36–90.  
E-mail: GorshunovaNK@kursksmu.net

*Статья поступила в редакцию  
30.01.17 и принята к печати 02.04.17.*

### Резюме

**Цель исследования** — определить патогенетическую сопряженность функциональных нарушений эндотелия, развившихся на фоне артериальной гипертензии (АГ), с выраженностью дисфункции миокарда и хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста. **Материалы и методы.** Обследованы 66 больных АГ II и III стадии 60–74 лет (средний возраст —  $66,1 \pm 0,5$  года) и 26 человек аналогичного возраста без сердечно-сосудистых заболеваний методами доплерографии плечевой артерии, эхокардиографии с доплеровским анализом трансмитрального диастолического потока, оценкой лабораторных маркеров субклинического воспаления, дислипидемии, оксидативного и нитрозативного стресса, тестом определения толерантности к физической нагрузке. **Результаты.** Легкая и умеренная степени выраженности дисфункции эндотелия на фоне АГ у пожилых пациентов оказались сопряжены с диастолическими миокардиальными нарушениями, подтвержденными у 70 % больных. Выраженным эндотелиальным поражениям у 18 % больных соответствовал систолодиастолический тип дисфункции миокарда, обусловленный сформированным концентрическим ремоделированием сердечной мышцы, выявленным в 87,5 % случаев. Прогрессирование эндотелиальной дисфункции (ЭД) сопровождалось активацией оксидативного и нитрозативного стресса при ослаблении механизмов антиоксидантной защиты, ускоряющих процессы гибели и десквамации эндотелиоцитов. **Выводы.** Инволютивное снижение функциональных свойств сосудистого эндотелия сопровождалось развитием благоприятных вариантов ремоделирования сердца и легкой степени диастолической дисфункции миокарда. Прогрессирование поражений эндотелия на фоне АГ сопряжено с выраженностью миокардиальной дисфункции: при легкой или умеренной степени функциональных нарушений эндотелия преимущественно установлены изолированные диастолические нарушения с преобладанием концентрической гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и недостаточности кровообращения II функционального класса; усилению степени ЭД соответствовали систолодиастолическая дисфункция ЛЖ

и высокий функциональный класс хронической сердечной недостаточности вследствие формирования концентрического ремоделирования миокарда.

**Ключевые слова:** пожилой возраст, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, ремоделирование миокарда, миокардиальная дисфункция, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Горшунова Н. К., Медведев Н. В. Сопряженность гипертензивной эндотелиальной дисфункции с выраженностью миокардиальных поражений и хронической сердечной недостаточности у больных старшего возраста. Артериальная гипертензия. 2017;23(2):112–121. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-112-121

---

---

## Association of hypertensive endothelial dysfunction with the severity of myocardial dysfunction and chronic heart failure in elderly patients

N. K. Gorshunova, N. V. Medvedev

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

**Corresponding author:**

Nina K. Gorshunova,  
Kursk State Medical University,  
3 Karl Marx street, Kursk,  
305041 Russia.  
Phone/fax: +7(4712)26–36–90.  
E-mail: GorshunovaNK@kursksmu.net

Received 31 January 2017;  
accepted 2 April 2017.

---

---

### Abstract

**Objective.** To determine the pathogenic conjugation of functional disorders of the endothelium with the severity of myocardial dysfunction and heart failure in hypertensive elderly patients. **Design and methods.** The study included 66 patients with hypertension (HTN) II and III stages of 60–74 years (mean age — 66,1 ± 0,5 years), and 26 age-matched people without heart disease. The following examination were performed: brachial artery dopplerography, echocardiography with doppler analysis of transmitral diastolic flow, evaluation of laboratory markers of subclinical inflammation, dyslipidemia, oxidative and nitrosative stress, tolerance to physical activity. **Results.** Mild and moderate severity of endothelial dysfunction (ED) in elderly HTN patients correlates with diastolic myocardial disorders, confirmed in 70% patients. Severe endothelial lesions in 18% patients correspond to systolic myocardial dysfunction due to concentric myocardial remodeling, identified in 87,5%. The ED progression is characterized by activation of oxidative and nitrosative stress and loss of the antioxidant defense mechanisms, which accelerate death and desquamation of endothelial cells. **Conclusions.** Involutive reduction of the vascular endothelium functional properties is accompanied by the development of favorable cardiac remodeling and mild diastolic dysfunction. The progression of endothelial lesions in HTN is associated with the severity of myocardial dysfunction: mild or moderate endothelial functional disorders predominantly are associated with isolated diastolic disorders with prevalence of concentric left ventricular hypertrophy and heart failure NYHA II. Higher degree of ED is associated with systolic left ventricular dysfunction and higher functional class of chronic heart failure due to the concentric left ventricular remodeling.

**Key words:** ageing, arterial hypertension, endothelial dysfunction, myocardial remodeling, myocardial dysfunction, chronic heart failure

For citation: Gorshunova NK, Medvedev NV. Association of hypertensive endothelial dysfunction with the severity of myocardial dysfunction and chronic heart failure in elderly patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(2):112–121. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-112-121

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) часто дебютирует у пациентов среднего возраста, а по мере формирования инволютивных изменений организма в ее патогенез включаются дополнительные механизмы, способствующие прогрессированию заболевания, развитию ассоциированных клинических состояний. Исследованиями последних 10 лет подтверждено, что АГ в 88 % случаев выступает в качестве основной причины развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), при этом более 65 % больных ХСН относятся к возрастной группе старше 60 лет [1].

Эндотелиоциты как наиболее объемный по площади орган-мишень при АГ подвергаются воздействию многочисленных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [2]. В современной кардиологии эндотелиальная дисфункция (ЭД) признается одной из ранних стадий инволютивного ремоделирования сердца и сосудистой системы, она диагностируется при ослаблении эндотелий-зависимой релаксации сосудов [3–5].

Мнения исследователей относительно первичности развития поражений эндотелия и АГ противоречивы. Общность природы поражений органов-мишеней на фоне АГ — эндотелия и миокарда — подтверждена регистрируемыми положительными результатами рациональной антигипертензивной терапии, выражающимися в уменьшении степени ЭД и регрессе гипертрофического ремоделирования сердечной мышцы [6].

Возраст-зависимые изменения в сосудистом звене в значительной степени определяют темп развития инволютивных трансформаций всего организма, которые заключаются в ослаблении пролиферативно-регенераторного потенциала эндотелиоцитов, формировании дисбаланса синтезируемых и секретируемых ими медиаторов, клинически реализующегося системной вазоконстрикцией [7]. В интерстиции сердечной мышцы происходит накопление жира, коллагена, эластина и липофусцина, перестройка ее геометрии вследствие гипертрофии отдельных участков [6, 8].

Прогрессирование АГ сопровождается развитием поражений органов-мишеней, наиболее прогностически значимым среди которых признается гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), ведущая к повышению его жесткости, развитию миокардиальной дисфункции. Нарушения сердечной деятельности первоначально диагностируются в виде диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ), либо систолической дисфункции ЛЖ (СДЛЖ), а в случаях дальнейшего прогрессирования заболевания — как их сочетание [9].

Интегральная оценка выраженности патогенетических механизмов развития эндотелиальной и миокардиальной дисфункции на фоне инволютивных изменений и АГ ранее не проводилась, ее научно-практическое значение заключается в уточнении представлений о сопряжении поражений сосудистой системы и сердца при старении.

**Цель исследования** — определить патогенетическую сопряженность функциональных нарушений эндотелия, развившихся на фоне АГ, с выраженностью дисфункции миокарда и ХСН у больных пожилого возраста.

## Материалы и методы

Исследование выполнено на кафедре поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

Проведено клинико-инструментальное обследование 66 пожилых женщин с АГ II и III стадии (средний возраст  $66,1 \pm 0,5$  года), составивших основную группу и подписавших информированное согласие на участие в нем, средняя продолжительность заболевания —  $6,8 \pm 1,4$  года. Уровень офисного систолического артериального давления (САД) у пациентов основной группы составил  $156,4 \pm 7,5$  мм рт. ст., диастолического артериального давления (ДАД) —  $96,0 \pm 7,5$  мм рт. ст.; сывороточный уровень креатинина и глюкозы не превышал нормальных значений, индекс массы тела установлен в диапазоне  $24,2 \pm 2,3$  кг/м<sup>2</sup>. Электрокардиографическое исследование выявило признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Верификация ХСН, сформировавшейся на фоне АГ, проводилась с оценкой функционального класса (ФК) по критериям New-York Heart Association (NYHA, 1964) и согласно Национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (2013), теста шестиминутной ходьбы, по результатам которого у 12 пациентов установлен I ФК ХСН, II ФК ХСН — у 38, III ФК ХСН у 16 больных АГ пожилого возраста.

В группу сравнения были включены 26 человек аналогичного возраста без признаков сердечно-сосудистых заболеваний.

Критериями исключения из исследования служили вторичные гипертензии, острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда в анамнезе, гемодинамически значимые пороки сердца, нарушения ритма сердца, сахарный диабет, онкологические заболевания.

Степень дисфункции эндотелия устанавливали во время доплерографии плечевой артерии с помощью линейного датчика 7,5 МГц ультразвукового

аппарата LOGJQ 7 (Япония). Измерения проводили линейным методом, предложенным Celermajer D. S. и соавторами [10]. Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2–15 см выше локтевого сгиба. Степень дисфункции эндотелия определяли по уровню изменения диаметра сосуда в пробе с реактивной гиперемией.

Концентрацию нитритов сыворотки крови исследовали в реакции Грисса.

Уровень эндотелиоцитемии в крови устанавливали по методу Hladovec и Rossmann (1973). Определение концентрации маркера нитрозативного стресса — 3-нитротирозина проводили набором фирмы HBT (Нидерланды) иммуноферментным методом. Результат выражался в нмоль/мл.

С целью диагностики миокардиальной дисфункции и верификации ее типа проведено эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование в М и В-режимах по методике Американского общества по эхокардиографии (ASE). Измерены конечный систолический и диастолический (КДР ЛЖ) размеры ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), рассчитаны конечный систолический объем (КСО) ЛЖ и конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). Систолическая функция ЛЖ оценена по показателям КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, ударного объема и минутного объема кровообращения, фракции выброса (ФВ) ЛЖ. С помощью доплеровского анализа определены показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ — трансмитральный диастолический поток: скорости раннего ( $V_E$ ) и позднего ( $V_A$ ) диастолического наполнения ЛЖ и их отношение ( $V_E/V_A$ ) — диастолический индекс, значение которого менее 1 указывает на диастолическую дисфункцию [11], время изоволюмического расслабления ЛЖ.

Оценка типа ремоделирования ЛЖ проводилась по классификации Ganau A. и соавторов (1992). Относительную толщину стенки ЛЖ рассчитывали как отношение суммы ТМЖП и толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) к КДР ЛЖ. На основании расчета относительной ТМЖП, относительной толщины задней стенки ЛЖ диагностировали дополнительные геометрические модели сердца — изолированную гипертрофию (ИГ) межжелудочковой перегородки (МЖП), ИГ ЗСЛЖ.

Оценка уровня мозгового натрийуретического пептида (МНУП), интенсивно секретлируемого кардиомиоцитами желудочков в условиях их функциональной перегрузки, необходима для установления и уточнения выраженности дисфункции миокарда ЛЖ [12]. Уровень концентрации N-концевого предшественника МНУП — Nt-proBNP (Biomedica,

Австрия) — определен методом иммуноферментного анализа. Содержание NT-proBNP выражали в фмоль/мл, диагностические значения, рекомендуемые производителем реактива (Biomedica, Австрия) в качестве референсных, составили более 4,8 фмоль/мл.

Уровень высокочувствительного С-реактивного белка оценивали иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе “Vitalab Flexor E” (Нидерланды) с использованием набора реактивов “Boo-Systems” (Испания) при длине волны 340 нм и выражали в мг/л.

С целью выявления критериев дислипидемии выполнено исследование липидного профиля сыворотки крови с определением концентраций общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов энзиматическим колориметрическим методом на полуавтоматическом анализаторе “Clima MC-15” (Испания) с использованием реагентов «Новохол/200», «ЛВП-Холестерин-ново» (ЗАО «Вектор-Бест», Российская Федерация), ТГ-набором «Триглицериды ФС «ДДС» (ЗАО «Диакон-ДС», Российская Федерация). Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычисляли по формуле Friedewald W. T. и соавторов (1972).

Состояние перекисного гомеостаза оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) — конечного продукта перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот в составе липопротеинов методом спектрофотометрии. По концентрации МДА в ЛПНП судили о величине их окислительного потенциала после предварительной активации перекисного окисления липидов в сыворотке крови водным раствором сульфата железа [13].

Функциональное состояние антиоксидантной системы определяли по активности ферментов: супероксиддисмутазы (СОД) в у.е./мл (Костюк В. А. и соавторы, 1990) и каталазы в мкат/л (Королюк М. А. и соавторы, 1988), а также по интегральному показателю общей антиокислительной активности сыворотки крови (Галактионова Л. П. и соавторы, 1998).

Статистический анализ полученных результатов, представленных как среднее арифметическое и его стандартная ошибка, проведен методами описательной статистики с помощью стандартного пакета Microsoft Excel (2010). Предварительно данные в группах проверялись на нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения межгрупповые различия оценивались по t-критерию Стьюдента, в противном случае — по критерию Манна–Уитни. Для оценки независимых выборок при множественных



сравнениях использовали поправку Бонферрони. Различия считались значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Взаимосвязи между полученными данными оценивали по коэффициенту корреляции Пирсона. Для сопоставления распределения признаков использовали критерий  $\chi^2$ .

### Результаты

Старение как биологически запрограммированный процесс вызывает развитие инволютивной дисфункции эндотелия. У практически здоровых лиц, вошедших в группу сравнения, 10 человек не имели признаков ЭД, показатель эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) составил  $12,8 \pm 0,3\%$ ; дисфункция I степени найдена у 10 человек (38,5%),  $9,2 \pm 0,2\%$ ; II степени — у 6 обследованных (21,5%),  $7,9 \pm 0,2\%$ . Выявление критериев ЭД у нормотензивных лиц пожилого возраста указывает на ее инволютивную природу, что подтверждают результаты ранее проведенных исследований [14]. У 15 (68%) пожилых людей, включенных в группу сравнения, установлена нормальная геометрия ЛЖ, у 32% пациентов, имевших ЭД I–II степени, — варианты ИГ МЖП и ИГ ЗСЛЖ и признаки ДДЛЖ.

По результатам доплерографии плечевой артерии определена структура больных АГ пожилого возраста в зависимости от степени установленной ЭД.

Признаков ЭД не найдено у 22 человек, значение показателя ЭЗВД составило  $11,5 \pm 0,3\%$ ; вазотоническая реакция, соответствующая ЭД I степени, установлена у 16 (24,2%),  $8,7 \pm 0,2\%$ ; II степени — у 20 (30,3%),  $6,2 \pm 0,2\%$ ; III степени — у 8 больных (12,2%), ЭЗВД —  $4,4 \pm 0,1\%$ . Средние значения показателей офисного САД и ДАД у больных АГ с различной степенью ЭД значимо не отличались друг от друга.

Другим характерным признаком ЭД при нормотензии на фоне старения следует признать постепенное снижение продукции NO до  $4,5 \pm 0,1$  мкмоль/л при ЭД I степени и до  $4,3 \pm 0,2$  мкмоль/л при ЭД II степени.

Изменения активности NO у больных АГ имели несколько иной характер. При ЭД I степени на фоне гипертензии наблюдалось незначительное повышение его уровня в крови до  $4,9 \pm 0,25$  мкмоль/л, вероятно, вследствие активации индуцибельной NO-синтазы. Дальнейшее прогрессирование ЭД приводило к истощению адаптационных реакций и постепенному снижению синтеза NO до  $4,2 \pm 0,3$  мкмоль/л при II степени и до  $4,0 \pm 0,2$  мкмоль/л при III степени ЭД ( $p < 0,05$ ).

Гиперэндотелиоцитемию можно считать маркером начальных функциональных повреждений

сосудистой стенки на фоне АГ. Уровень эндотелиоцитемии у больных АГ оказался выше показателя практически здоровых лиц пожилого возраста, превосходя его в 4,5 раза ( $p < 0,001$ ).

Важную роль для уточнения причин гибели клеток эндотелия играет определение в сыворотке крови концентрации 3-нитротирозина — мембранотоксичного метаболита оксида азота. Его уровень у пожилых больных АГ  $2,5 \pm 0,2$  нМ превышал аналогичный показатель в группе сравнения —  $1,8 \pm 0,1$  нМ ( $p < 0,05$ ), что указывало на более выраженную предрасположенность на фоне АГ к гибели и десквамации эндотелиоцитов, интенсивность которой значимо превосходила показатель практически здоровых пожилых людей.

Согласно современным Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ХСН 2016 года для ее подтверждения обязательным и широкодоступным методом исследования признана ЭхоКГ [15].

Результаты выполненной в исследовании оценки структурно-функциональных характеристик сердца случайной выборки больных АГ пожилого возраста представлены в таблице 1.

При анализе эхо- и доплеркардиографических параметров пожилых больных ХСН, развившейся на фоне АГ, выявлена тенденция их ухудшения по мере прогрессирования ФК ХСН. Наиболее выраженные негативные изменения установлены по показателям КДО ЛЖ ( $p < 0,01$ ), ТМЖП ( $p < 0,001$ ), ТЗСЛЖ ( $p < 0,001$ ), ФВ ЛЖ и скорости раннего диастолического наполнения.

У 70% больных АГ диагностирована ДДЛЖ, сформировавшаяся на фоне гипертрофии и ремоделирования миокарда, снижения его эластичности, сочетанный вариант миокардиальной дисфункции, развившийся за счет присоединения к диастолической дисфункции систолического компонента в виде снижения ФВ менее 40%, выявлен у 79% больных АГ с ХСН III ФК.

Гипертрофическая трансформация вследствие длительной гемодинамической перегрузки на фоне АГ с ХСН II ФК подтверждена значительным утолщением МЖП ( $1,2 \pm 0,03$  см), задней стенки ЛЖ ( $1,25 \pm 0,05$  см), повышенным ИММЛЖ ( $p < 0,05$ ), что можно расценить как его компенсаторную реакцию на постнагрузку.

Установлено, что наиболее неблагоприятным типом ремоделирования миокарда ЛЖ с точки зрения развития функциональных нарушений кровообращения следует признать концентрический тип ремоделирования ЛЖ (КРЛЖ), выявленный у большинства пациентов с III ФК ХСН. Критерий  $\chi^2$  под-

Таблица 1

## ЭХО- И ДОПЛЕРКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Показатель	Виды дисфункции ЛЖ (n = 66)		
	ДДЛЖ n = 46	СДЛЖ n = 8	СДЛЖ + ДДЛЖ n = 12
КСР ЛЖ, см	2,85 ± 0,14	3,2 ± 0,2*	3,5 ± 0,2*
КДР ЛЖ, см	4,35 ± 0,3	4,55 ± 0,2	5,4 ± 0,4*
КСО ЛЖ, мл	37 ± 3,5	46,3 ± 4,2*	49 ± 3,1*
КДО ЛЖ, мл	93,6 ± 4,2	108 ± 7,4*	114 ± 4,9*
МЖП, см	1,2 ± 0,06	1,1 ± 0,04*	1,25 ± 0,1*
ТЗСЛЖ, см	1,25 ± 0,08	1,05 ± 0,02*	1,3 ± 0,02
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	127,2 ± 6,5	91,5 ± 3,4**	114,5 ± 7,3*
УО ЛЖ, мл	46,1 ± 3,2	44,2 ± 3,1**	41,8 ± 2,3*
ФВ ЛЖ, %	58,5 ± 2,8	43,4 ± 2,6*	41,2 ± 3,9**
ФУ ЛЖ, %	31,2 ± 1,9	27,8 ± 0,7*	25,2 ± 1,5**
V <sub>Е</sub> , м/с	0,68 ± 0,07	0,82 ± 0,04	0,56 ± 0,06*
V <sub>А</sub> , м/с	0,45 ± 0,04	0,54 ± 0,05	0,29 ± 0,05
V <sub>Е</sub> /V <sub>А</sub> , у. е.	1,52 ± 0,06	1,5 ± 0,05	1,95 ± 0,08
ВИВР ЛЖ, мсек	110,6 ± 2,4	101,8 ± 2,6	118 ± 5,8*

**Примечание:** ЛЖ — левый желудочек; ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка; СДЛЖ — систолическая дисфункция левого желудочка; СДЛЖ + ДДЛЖ — систолодиастолическая дисфункция левого желудочка; КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка; КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка; МЖП — межжелудочковая перегородка; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; УО ЛЖ — ударный объем левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ФУ ЛЖ — фракция укорочения левого желудочка; V<sub>Е</sub> — скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; V<sub>А</sub> — скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка; V<sub>Е</sub>/V<sub>А</sub> — отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка; ВИВР ЛЖ — время изоволюмического расслабления левого желудочка; \* — p < 0,05; \*\* — p < 0,01 — значимость различий с группой пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка.

твердил сопряженность между сформированным определенным вариантом миокардиальной геометрии и сниженной толерантностью к физической нагрузке ( $\chi^2 = 35,4$ ; p < 0,001).

Морфофункциональная перестройка миокарда в виде его гипертрофии, верифицируемой ростом значений показателей ТМЖП (p < 0,001), ТЗСЛЖ (p < 0,001), ИММЛЖ (p < 0,001) и ремоделирования в условиях длительной перегрузки давлением сопутствовала прогрессированию ЭД на фоне АГ.

КРЛЖ преобладал у 87,5% пожилых больных с наибольшей выраженностью ЭД. Нормальная геометрия ЛЖ выявлена лишь у пациентов без признаков ЭД у 16 (72,7%), у них также определены более благоприятные варианты ремоделирования — ИГ МЖП у 4, а ИГ ЗСЛЖ — у 2 человек.

Концентрическая гипертрофия, выявленная у 14 (70%) больных, служила преимущественным вариантом геометрической модели сердца при II степени ЭД, эксцентрическая — у 5 (25%), КРЛЖ — у 1 (5%) больного. Сопряженность вида ремоделирования миокарда с выраженностью ЭД подтверждена критерием хи-квадрат равным 69,2 (p < 0,001).

Оценка патогенетической сопряженности дисфункции эндотелия и миокарда у больных АГ пожилого возраста имеет большое прогностическое значение.

Результаты анализа вида миокардиальной дисфункции у больных АГ с различной степенью ЭД представлены в таблице 2.

Высокой степени ЭД соответствовали варианты прогностически неблагоприятных вариантов систолической и систолодиастолической дисфункции миокарда ЛЖ у 8 больных АГ пожилого возраста, что служило подтверждением сопряженности обоих патологических процессов, математически верифицированной по критерию хи-квадрат равным 46,7 (p < 0,001).

Установление значимости изменений лабораторных маркеров липидного метаболизма и перекисного гомеостаза по мере прогрессирования ЭД у пожилых больных на фоне АГ имеет диагностическое значение (табл. 3).

В таблице 4 отражены изменения лабораторных показателей, характеризующих воспалительный статус и выраженность дисфункции ЛЖ по мере прогрессирования ЭД на фоне АГ.

**СООТНОШЕНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ  
И ТИПОВ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА  
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

Вариант дисфункции ЛЖ	Степень ЭД			
	0 n = 22	I n = 16	II n = 20	III n = 8
СДЛЖ	–	–	6	2
ДДЛЖ	22	16	8	–
СДЛЖ + ДДЛЖ	–	–	6	6

**Примечание:** ЭД — эндотелиальная дисфункция; ЛЖ — левый желудочек; СДЛЖ — систолическая дисфункция левого желудочка; ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка; СДЛЖ + ДДЛЖ — систолодиастолическая дисфункция левого желудочка.

**ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА  
И ПЕРЕКИСНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ  
БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

Показатель	Степень ЭД			
	0 n = 22	I n = 16	II n = 20	III n = 8
ОХС, ммоль/л	5,19 ± 0,1	5,38 ± 0,24	5,44 ± 0,12	5,6 ± 0,15*
ТГ, ммоль/л	1,12 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,73 ± 0,1*	2,1 ± 0,1*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6 ± 0,13	1,36 ± 0,05	1,31 ± 0,06	1,2 ± 0,08
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,1 ± 0,2	2,3 ± 0,27	2,8 ± 0,11**	3,1 ± 0,12**
МДА, мкмоль/л	2,9 ± 0,1	3,1 ± 0,5	3,5 ± 0,2**	3,7 ± 0,3*
МДА в ЛПНП, мкмоль/л	3,1 ± 0,04	3,3 ± 0,05**	4,0 ± 0,3**	4,6 ± 0,4***
Каталаза, мкат/л	17,5 ± 0,2	15,8 ± 0,2***	14,7 ± 0,2***	13,9 ± 0,2***
СОД, у. е./мл	17,2 ± 0,3	15,5 ± 0,2***	15,1 ± 0,35***	14,2 ± 0,4***
ОАА, %	46,4 ± 0,2	44,2 ± 0,2***	40,5 ± 0,2***	39,2 ± 0,2***

**Примечание:** ЭД — эндотелиальная дисфункция; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; МДА — малоновый диальдегид; МДА в ЛПНП — малоновый диальдегид в липопротеинах низкой плотности; СОД — супероксиддисмутаза; ОАА — общая антиокислительная активность; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  — значимость различий с группой пациентов с эндотелиальной дисфункцией 0 степени.

**МАРКЕРЫ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА  
ПРИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ БОЛЬНЫХ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

Показатель	Степень ЭД			
	0 n = 22	I n = 16	II n = 20	III n = 8
Hs С-реактивный белок, мг/л	0,85 ± 0,06	0,98 ± 0,07	1,14 ± 0,07**	1,49 ± 0,06***
МНУП, фмоль/мл	5,4 ± 1,6	13,9 ± 4,8	21,4 ± 3,5***	34,8 ± 4,6***

**Примечание:** ЭД — эндотелиальная дисфункция; Hs (high-sensitivity) С-реактивный белок — высокочувствительный С-реактивный белок; МНУП — мозговой натрийуретический пептид; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  — значимость различий с группой пациентов с эндотелиальной дисфункцией 0 степени.

Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови — маркера эндогенного субклинического воспаления сосудистой стенки — возрастала при нарушении функции эндотелия, достигая наибольшего уровня при ЭД III степени ( $p < 0,001$ ).

Установлено значимое повышение уровня гуморального маркера дисфункции миокарда — Nt-proBNP у пожилых больных АГ по мере прогрессирования ЭД — от  $13,9 \pm 4,8$  фмоль/мл при I степени — до  $34,8 \pm 4,6$  фмоль/мл при наибольшей степени ее выраженности ( $p < 0,001$ ), что служит подтверждением формирования поражений миокарда на поздних стадиях развития дисфункции эндотелия.

Анализ показателей липидного спектра сыворотки крови у пациентов с различной степенью ЭД выявил тенденцию повышения вероятности атеросклеротических поражений сосудистого русла за счет нарастания концентрации ХС ЛПНП ( $p < 0,01$ ) на фоне ухудшения функциональных свойств эндотелиоцитов.

Активность процессов липопероксидации, оцененная по уровню МДА в сыворотке и в ЛПНП, возрастала с  $3,1 \pm 0,04$  мкмоль/л при отсутствии признаков ЭД до  $4,6 \pm 0,4$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ) при ее наибольшей выраженности. Описанным негативным изменениям липидного метаболизма сопутствовало ослабление эффективности системы антиоксидантной защиты, обусловленное снижением активности как ее ферментативных, так и неферментативных механизмов.

Корреляционный анализ позволил установить особенности внутрисистемной интеграции различных показателей, оцененных эхо-, доплерокардиографическими и лабораторными методами. При отсутствии и начальных признаках ЭД у пожилых больных АГ в качестве патогенетически значимых корреляций, влияющих на состояние гемодинамики, следует отметить обратные связи средней силы между ММЛЖ и диастолическим индексом ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,01$ ), лимитирующие развитие диастолической дисфункции при нормальных значениях миокардиальной массы. При развитии ЭД II степени происходила инверсия корреляции ММЛЖ и диастолического индекса, приобретающей противоположную направленность ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ) вследствие прогрессирования диастолической дисфункции на фоне гипертрофической перестройки и ремоделирования сердца.

Уровень МНУП, отражающий тяжесть миокардиальной дисфункции, прямо коррелировал с ММЛЖ ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,01$ ) и обратно с величиной диастолического индекса ( $r = -0,38$ ,  $p < 0,01$ ), что подтверждают аналогичные исследования [12], наи-

более высокий корреляционный коэффициент найден в подгруппе больных с ЭД III степени ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,001$ ), указывающий на тесную сопряженность процессов миокардиальной и ЭД на фоне АГ у больных пожилого возраста.

### Обсуждение

Выявление признаков инволютивной ЭД в группе практически здоровых лиц пожилого возраста указывает на ее пусковое значение в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и в частности АГ, что подтверждают исследования McAllister и соавторов [14].

Негативным изменениям липидного метаболизма на фоне прогрессирования ЭД сопутствовало ослабление системы антиоксидантной защиты, обусловленное снижением активности ее ферментов — каталазы и СОД. Высокий уровень окисленных форм атерогенных ЛПНП на фоне АГ угнетал функцию эндотелиальной NO-синтазы, приводя к снижению выработки оксида азота эндотелием.

Усиление выраженности субклинического воспаления у больных АГ сопряжено со снижением окислительной устойчивости ЛПНП и концентрации конечных продуктов NO ( $r = -0,4$ ,  $p < 0,05$ ).

Выраженность оксидативного и нитрозативного стресса сдерживается действием антиоксидантных ферментов: каталазой и СОД. Первая оказалась наиболее активной в группе контроля —  $14,2 \pm 0,9$  мкат/мл, а вторая — у больных АГ —  $13,7 \pm 0,5$  у.е./мл. Значения сывороточных концентраций СОД и каталазы у больных АГ обратно коррелировали с выраженностью окислительной трансформации липидов:  $r = -0,42$  и  $r = -0,34$  ( $p < 0,01$ ).

Модулирующее влияние нитрозативного стресса на интенсивность гибели эндотелиоцитов подтверждено прямой корреляцией сывороточного уровня нитротирозина и эндотелиоцитемии ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,01$ ), что указывало на негативную роль токсичных дериватов NO в ускорении десквамации клеток эндотелия [16].

Концентрический тип ремоделирования ЛЖ, преобладавший в подгруппе пожилых больных с наиболее высокой степенью ЭД, указывает на их более неблагоприятный прогноз.

ДДЛЖ, верифицированный существенным повышением показателей КДО ЛЖ ( $p < 0,01$ ), снижением показателя скорости раннего диастолического наполнения ( $V_E$ ) и отношения  $V_E/V_A$  ( $p < 0,001$ ), установлен у 70% пожилых больных АГ с признаками ЭД, что указывало на его наибольшую распространенность при гипертензивных поражениях. Легкие и умеренные нарушения функций эндотелия



преобладали у пожилых больных АГ с изолированной формой ДДЛЖ, свидетельствовали об относительно благоприятном прогнозе указанного типа функциональных нарушений сердечной деятельности.

Сочетанный систолодиастолический вариант дисфункции миокарда, подтвержденный у больных АГ с более высокими степенями ЭД, указывает на параллелизм развития функциональных поражений сосудистого эндотелия и сердечной мышцы, который необходимо учитывать как в процессе диагностики, так и при определении прогноза заболевания.

Полученные результаты выполненной комплексной оценки соотношения патофизиологических изменений в эндотелии сосудов и миокарде на фоне АГ у больных пожилого возраста позволили сформулировать следующее заключение.

### Заключение

Инволютивное снижение функциональных свойств сосудистого эндотелия сопровождается развитием благоприятных вариантов ремоделирования сердца и легкой степени диастолической дисфункции миокарда. Прогрессирование поражений эндотелия на фоне АГ сопряжено с выраженностью миокардиальной дисфункции: при легкой или умеренной степени функциональных нарушений эндотелия преимущественно установлены изолированные диастолические нарушения с преобладанием концентрической гипертрофии ЛЖ и недостаточности кровообращения II ФК; усилению степени ЭД соответствовала систолодиастолическая дисфункция ЛЖ и высокий ФК ХСН вследствие формирования концентрического ремоделирования миокарда.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Фомин И. В. Артериальная гипертония в Российской Федерации — последние 10 лет. Что дальше? Сердце. 2007;6(3):1–6. [Fomin IV. Arterial hypertension in the Russian Federation — last 10 years. What's next? Heart. 2007;6(3):1–6. In Russian].
2. Соболева Г. Н., Федулов В. К., Карпов Ю. А. Дисфункция артериального эндотелия и ее значение для оценки прогноза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;2:69–73. [Soboleva GN, Fedulov VK, Karpov YuA. Dysfunction of the vascular endothelium and its importance for the assessment of prognosis in patients with cardiovascular disease. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;2:69–73. In Russian].

3. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Физиология и патофизиология эндотелия // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб. 2003:4–38. [Petrishchev NN, Vlasov TD. Physiology and pathophysiology of endothelium. In: *Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms and pharmacological correction*. St Petersburg, 2003:4–38. In Russian].

4. Шляхто Е. В., Беркович О. А., Беляева Л. Б. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе. Международный неврологический журнал. 2002;3:9–13. [Shlyakhto EV, Berkovich OA, Belyaeva LB. Modern understanding of endothelial dysfunction and methods of its correction in atherosclerosis. *Mezhdunarodniy Nevrologicheskiy Zhurnal = International Journal of Neurology*. 2002;3:9–13. In Russian].

5. Кошелева Н. А., Ребров А. П. Эндотелиальная дисфункция у больных с нарушенной сократительной способностью миокарда левого желудочка, развившейся после перенесенного Q-инфаркта миокарда, и ее роль в прогнозе хронической сердечной недостаточности. Саратовский научно-медицинский журнал. 2008;2:76–82. [Kosheleva NA, Rebrov AP. Endothelial dysfunction in patients with impaired contractility of the left ventricle, which developed after suffering a Q-myocardial infarction, and its role in the prognosis of chronic heart failure. *Saratovskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal = Saratov Journal of Medical Science*. 2008;2:76–82. In Russian].

6. Сторожаков Г. И., Федотова Г. С., Верещагина Г. С., Червякова Ю. Б. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии. Лечебное дело. 2005;4:58–64. [Storozhakov GI, Fedotova GS, Vereschagina GS, Chervyakova YuB. Endothelial dysfunction in hypertension. *Lechebnoe Delo*. 2005;4:58–64. In Russian].

7. Вишневская В. Ю. Эндотелиальная дисфункция и возраст. Врачебная практика. 2003;4:5–10. [Vishnevskaya VYu. Endothelial dysfunction and age. *Vrachebnaya Praktika = Medical Practice*. 2003;4:5–10. In Russian].

8. Головченко Ю. И., Трещинская М. А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. *Consilium Medicum Ukraina*. 2008;11:38–40. [Golovchenko YuI, Treschinskaya MA. The review of modern concepts of endothelial dysfunction. *Consilium Medicum Ukraina*. 2008;11:38–40. In Russian].

9. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006:432. [Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT. *Chronic heart failure*. Moscow: GEOTAR-Media, 2006:432. In Russian].

10. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111–1115.

11. Алексеева О. А., Алехин М. Н., Сидоренко Б. А. Возможности доплерографии в оценке функционального состояния сердца у больных артериальной гипертензией с нарушением диастолической функции сердца. *Kardiologiya*. 2009;9:39–43. [Aleksееva OA, Alehin MN, Sidorenko BA. Doppler capabilities in the assessment of the functional state of the heart in hypertensive patients with impaired diastolic function. *Kardiologiya*. 2009;9:39–43. In Russian].

12. Костоева А. У., Мазур Н. А., Масенко В. П., Сбродова Л. В., Бабаев Ф. З., Волков В. Е и др. N-концевой промозговой натрийуретический пептид и поражение сердца у больных гипертонической болезнью. *Kardiologiya*. 2009;12:33–38. [Kostoeva AU, Mazur NA, Masenko VP, Sbrodova LV, Babaev FZ, Volkov VE et al. N-terminal brain natriuretic peptide and heart failure in patients with hypertension. *Kardiologiya*. 2009;12:33–38. In Russian].

13. Куликова А. И., Тугушева Ф. А., Зубина И. М., Шепилова И. Н. Методические аспекты оценки потенциальной способности липидов к перокислению по уровню ТБК-активных продуктов сыворотки крови при стимуляции ионами железа. Клиническая лабораторная диагностика. 2008;5:8–10. [Kulikova AI, Tugusheva FA, Zubina IM, Shepilova IN. Methodological aspects of assessing the potential of lipid peroxidation ability to the level of TBA-active products with stimulation serum iron ions. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*. 2008;5:8–10. In Russian].

14. Иванова О. В., Балахонова Т. В., Соболева Г. Н. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. Кардиология. 1997;7:41–45. [Ivanova OV, Balahonova TV, Soboleva GN. Status endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in hypertensive patients, as measured by high-resolution ultrasound. *Kardiologiya*. 1997;7:41–45. In Russian].

15. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18 (8):883–1084. doi:10.1002/ejhf.592

16. Gorshunova NK, Lazarenko VA, Mal GS, Medvedev NV, Ukraintseva D, Soboleva N et al. Subclinical inflammation, oxidative, nitrosative stress and apoptosis in the pathogenesis of endothelial dysfunction due to hypertension in aging. *Exp Clin Cardiol*. 2014;7:1614–1622.

#### **Информация об авторах**

Горшунова Нина Корниловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России;

Медведев Николай Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

#### **Author information**

Nina K. Gorshunova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kursk State Medical University;

Nikolai V. Medvedev, MD, PhD, Associated Professor, Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kursk State Medical University.