

УДК 616.12-008.46:616.12-008.331.1-073.4

А.П. Филев, А.В. Говорин, Е.В. Гончарова

**СОДЕРЖАНИЕ АДЕНИЛОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ В ЭРИТРОЦИТАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Читинская государственная медицинская академия (Чита)

Целью работы явилось исследование содержания адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ и АМФ) в эритроцитах для изучения механизмов развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

Исследование выполнено у 27 пациентов со II степенью гипертонической болезни (по классификации ВОЗ/МОАГ 1999 г.), из них у 15 пациентов (55,6 %) по данным эхокардиографического исследования определена диастолическая дисфункция левого желудочка. Выявлено снижение содержания АТФ в эритроцитах больных, имевших диастолическую дисфункцию, почти в 2 раза по сравнению с контрольной группой, в то время как содержание АДФ и АМФ у этих же пациентов было увеличено примерно вдвое по сравнению с контролем. Коэффициент АТФ/АДФ в группе пациентов с диастолической дисфункцией, оказался в 4 раза ниже, чем в контрольной группе.

Таким образом, выявленные изменения содержания адениловых нуклеотидов у больных с гипертонической болезнью с диастолической дисфункцией левого желудочка свидетельствуют о выраженном снижении показателей энергетического метаболизма у данной категории больных.

Ключевые слова: адениловые нуклеотиды, гипертоническая болезнь, диастолическая сердечная недостаточность

ADENYLIC NUCLEOTIDES IN ERYTHROCYTES OF PATIENTS WITH HYPERTENSION AND DIASTOLIC CARDIAC INSUFFICIENCY

A.P. Filev, A.V. Govorin, E.V. Goncharova

Chita State Medical Academy, Chita

The purpose of this work was to study adenylic nucleotides (ATP, ADP, AMP) in erythrocytes to know the mechanisms of diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with hypertension.

27 patients with hypertension of the II degree were examined, according to echocardiographic investigation 15 (55,6 %) of them had diastolic dysfunction of the left ventricle. The decreased ATP in erythrocytes of patients with diastolic dysfunction was 2 times less than in control group but ADP and AMP of the same patients was 2 times more than in control group. Coefficient ATP/ADP in patients with diastolic dysfunction was 4 times less than in control group.

Thus, changes of adenylic nucleotides in patients with hypertension and diastolic dysfunction of the left ventricle show marked decrease of energetic metabolism of such patients.

Key words: adenylic nucleotides, hypertension, diastolic cardiac insufficiency

Проблема ранней диагностики сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией является актуальной в связи с тем, что ее развитие наряду с другими осложнениями, определяет прогноз у данной категории больных [1]. Большой интерес представляет изучение энергетического метаболизма миокарда при гипертонической болезни, а именно роли нарушений энергетического обмена в патогенезе развития гипертонического сердца и, в частности, диастолической сердечной недостаточности. Исследование функционального состояния кардиомиоцитов технически затруднено и возможно в основном в эксперименте. Поэтому содержание адениловых нуклеотидов определяли в эритроцитах, так как они являются общепризнанной моделью живой клетки организма и в значительной мере отражают функциональное состояние кардиомиоцитов [4, 6]. В настоящее время взаимосвязь структурно-функциональных изменений левого желудочка с особенностями энергетического метаболизма при гипертонической болезни остается малоизученной, а клинических исследований о влиянии содержания макроэргических фосфатов на развитие диастолической сердечной недостаточности у пациентов с гипертонической болезнью нет.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение энергетического метаболизма миокарда путем исследования содержания адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ и АМФ) в эритроцитах для определения патогенетических механизмов развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения механизмов развития диастолической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью нами исследовано содержание адениловых нуклеотидов: АТФ, АДФ и АМФ в эритроцитах у 27 пациентов со II степенью артериальной гипертензии, высокого риска (по классификации ВОЗ/МОАГ 1999 г.). В эту группу вошли 13 мужчин (48,1 %) и 14 женщин (51,9 %). Средний возраст больных составил $49,9 \pm 5,8$ года, а средняя длительность артериальной гипертензии — $11,7 \pm 4,9$ лет. Критериями исключения из

исследования являлись: симптоматические артериальные гипертензии, коронарная недостаточность, пороки сердца, тяжелые нарушения ритма и проводимости, сосудистые заболевания головного мозга, нарушения функции щитовидной железы, злокачественные новообразования, болезни крови, анемии, почечная и печеночная недостаточность, метаболический синдром.

Контрольную группу составили здоровые лица в количестве 12 человек.

Перед определением содержания адениловых нуклеотидов у пациентов данной группы за 1 неделю до включения в исследование отменялись антигипертензивные препараты, влияющие на энергетический обмен в миокарде (бета-адреноблокаторы) [3]. Через 1 неделю у больных определяли уровни АТФ, АДФ, АМФ в эритроцитах, а также параллельно проводили эхокардиографическое исследование с изучением кардиогемодинамических параметров.

Концентрацию АТФ в эритроцитах определяли по методу П.М. Явербаума и соавт. (1984) [7]. Концентрации АДФ и АМФ в эритроцитах определяли по методике Н.У. Bergmeyer (1965) [8].

Эхокардиографическое исследование проводилось по стандартной методике в положении больного на левом боку из апикального доступа на аппарате «Sequoia»-512 Acuson (США). Определялись следующие показатели: конечный систолический и конечный диастолический размеры левого желудочка (КСР и КДР ЛЖ), по формуле L. Teicholz вычисляли конечный систолический и конечный диастолический объемы левого желудочка, ударный объем левого желудочка (УО ЛЖ), минутный объем сердца (МО), толщина в диастолу межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (ТМЖПд и ТЗСд), относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ), по формуле R. Devereux и N. Reichek рассчитывалась масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), рассчитывался индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), для чего ММЛЖ относилась к площади поверхности тела (ППТ), систолическое укорочение (%FS), фракция выброса левого желудочка (%EF).

Для оценки диастолической функции левого желудочка проводилось исследование трансмитрального потока методом доплеровской эхокарди-

ографии из апикального доступа в 4-камерном сечении при положении контрольного (стрибуруемого) объема между створками митрального клапана. Определяли следующие величины [5]: максимальную скорость потока быстрого наполнения (Е), м/с; максимальную скорость потока атриального наполнения (А), м/с; отношение Е/А, усл. ед.; фазу медленного наполнения (ФМН): интервал от окончания потока быстрого наполнения до начала потока атриального наполнения, мс; время изоволюметрического расслабления (ВИВР): интервал от момента окончания аортального потока до начала трансмитрального потока, мс.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи электронных таблиц EXCEL 2002 для Windows (Microsoft, USA) [2]. Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность. В случае если распределение признака было асимметричным, значения его подвергались логарифмической трансформации. Это позволило приблизить распределение данных к нормальному и применить методы параметрической статистики. При сравнении нескольких групп сначала проводился однофакторный дисперсионный анализ, а затем группы попарно сопоставлялись при помощи вычисления критерия Ньюмена – Кейлса. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным эхокардиографического исследования у 15 пациентов (55,6 %) исследуемой группы выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка. У всех 27 больных (100 %) был выявлен гипертрофический тип спектра трансмитрального потока.

При изучении основных показателей энергетического метаболизма миокарда у всех больных гипертонической болезнью были выявлены изменения, представленные в таблице 1.

При анализе было выявлено снижение содержания АТФ в эритроцитах больных, имеющих диастолическую дисфункцию левого желудочка, почти в 2 раза (на 44 %) по сравнению с контрольной группой. В то же время содержание АДФ и АМФ у этих же пациентов было увеличено примерно вдвое, по сравнению с контролем (на 120 и 112 %, соответственно; $P < 0,001$). В группе пациентов, не имею-

щих нарушения диастолического расслабления миокарда, было также отмечено снижение уровня АТФ в эритроцитах, однако, в меньшей степени, чем у больных с диагностированной диастолической дисфункцией левого желудочка – на 22,9 % по сравнению с контрольной группой. Содержание же АДФ и АМФ у этой категории больных достоверно не отличались от показателей контрольной группы.

Коэффициент АТФ/АДФ в группе пациентов гипертонической болезнью, имеющих диастолическую дисфункцию левого желудочка, оказался на 75 % ниже (в 4 раза), чем в контрольной группе ($P < 0,001$), что может свидетельствовать о выраженном снижении процессов окислительного фосфорилирования у данной категории больных. В группе больных без нарушения диастолического расслабления миокарда левого желудочка этот коэффициент достоверно не отличался от контрольного показателя.

Для выявления возможных патогенетических взаимосвязей изменений в системе АТФ – АДФ – АМФ с показателями структуры, систолической и диастолической функций левого желудочка был проведен корреляционный анализ. Рассчитанные коэффициенты корреляции приведены в таблице 2.

При анализе полученных данных обращает на себя внимание то, что имелась прямая взаимосвязь показателей структуры левого желудочка (ТЗС, ОТСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ) с уровнями АДФ и АМФ в эритроцитах, а с уровнем АТФ и отношением АТФ/АДФ – обратная корреляционная зависимость. Показатели систолической функции левого желудочка имели слабую положительную взаимосвязь с уровнем АТФ, а с содержанием АДФ, АМФ отрицательную корреляционную взаимосвязь.

При изучении зависимости между показателями, характеризующими диастолическую функцию левого желудочка, и содержанием адениловых нуклеотидов в эритроцитах были выявлены следующие особенности: скорость пика Е положительно коррелировала с уровнем АТФ и коэффициентом АТФ/АДФ и отрицательно – с уровнем АМФ. Скорость пика атриального наполнения (А), напротив, была отрицательно взаимосвязана с уровнем АТФ и коэффициентом АТФ/АДФ и положительно взаимосвязана с содержанием АМФ. Время изоволюметрического расслабления отрицательно коррелировало с содержанием АТФ и положительно – с уровнем

Таблица 1
Содержание адениловых нуклеотидов у больных гипертонической болезнью ($M \pm SD$)

Показатель	Контрольная группа (n = 12)	Больные ГБ, имеющие диастолическую дисфункцию ЛЖ (n = 15)	Больные ГБ, не имеющие диастолическую дисфункцию ЛЖ (n = 12)
АТФ, моль/л	2,14 ± 0,24	1,19 ± 0,18*	1,65 ± 0,10 #,**
АДФ, моль/л	0,85 ± 0,08	1,87 ± 0,23*	0,75 ± 0,12**
АМФ, моль/л	0,50 ± 0,09	1,06 ± 0,18*	0,55 ± 0,11**
АТФ / АДФ, усл. ед.	2,51 ± 0,21	0,63 ± 0,23*	2,17 ± 0,35**

Примечание: * – $P < 0,001$ по сравнению с контрольной группой; # – $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** – $P < 0,05$ по сравнению с группой больных, имеющих диастолическую дисфункцию ЛЖ.

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между содержанием адениловых нуклеотидов в эритроцитах и кардиогемодинамическими параметрами

Показатель	ТЗС	ОТСЛЖ	ММЛЖ	ИММЛЖ	ФВ ЛЖ	СУ	Е	А	ВИВР	ФМН
АТФ	-0,26	-	-0,29	-0,28	-	0,25	0,51	-0,55	-0,29	0,33
АДФ	0,43	-	0,26	0,30	-0,24	-	-	-	-	-0,25
АМФ	-	0,39	-	-	-	-0,26	-0,58	0,54	0,31	-0,38
АТФ/АДФ	-0,33	-0,25	-0,28	-0,29	-	-	0,30	-0,36	-	0,29

Примечание: в таблице приведены только статистически значимые коэффициенты корреляции при $P < 0,05$.

АМФ. Фаза медленного наполнения левого желудочка была положительно взаимосвязана с уровнем АТФ и коэффициентом АТФ/АДФ и отрицательно взаимосвязана с содержанием АДФ и АМФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных гипертонической болезнью с сердечной недостаточностью происходят значительные нарушения энергетического метаболизма миокарда в виде сдвига в системе АТФ – АДФ – АМФ в сторону развития дефицита АТФ и избытка АДФ и АМФ. Эти нарушения разнонаправлено коррелируют с изменениями кардиогемодинамических параметров, при этом наиболее сильная связь наблюдалась с показателями, характеризующими диастолическую функцию левого желудочка ($r =$ от $-0,58$ до $0,61$). Существование этой взаимосвязи указывает на патогенетическую роль метаболических нарушений в формировании диастолической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н. Сердечно-сосудистый континуум / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 3, №1. – С. 7–14.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

3. Метелица В.И. Гипертоническое сердце (гипертоническая болезнь сердца) и вторичная медикаментозная профилактика / В.И. Метелица // Тер. арх. – 1992. – № 9. – С. 112–116.

4. Механизм восстановления пула адениловых нуклеотидов и кислородтранспортной функции эритроцитов при реваскуляризации миокарда под воздействием энергостима / Л.А. Бокерия, В.Е. Маликов, А.С. Юсифов, И.И. Беришвили // Клиническая физиология кровообращения и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 55–59.

5. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Митькова, В.А. Сандрикова. – М.: ВИДАР, 1998. – Т. 5. – С. 119–128.

6. Функциональное состояние эритроцитов у больных гипертонической болезнью с различной степенью гипертрофии левого желудочка / Р.И. Стрюк, И.Г. Длусская, Ю.К. Токмачев, О.Д. Ефремушкина // Кардиология. – 1996. – № 7. – С. 42–45.

7. Явербаум П.М. Методика определения АТФ в эритроцитах / П.М. Явербаум, Л.И. Издебская // Лаб. дело. – 1986. – № 1. – С. 32–34.

8. Bergmeyer H.U. Methods of enzymatic analysis / H.U. Bergmeyer. – Weinheim Verlag, Chemie, 1965. – 1963 p.