

УДК 616.12-009.72-053.9:616.12-008.312:616.8-009.85

# Диагностическое значение уровня фактора роста нервов при желудочковой экстрасистолии у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца

В.Ю. Жаринова, А.Ю. Галецкий, Л.А. Бодрецкая

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** *желудочковая экстрасистолия, фактор роста нервов, норадреналин, гиперсимпатикотония, морфофункциональное состояние миокарда, вариабельность сердечного ритма*

Несовместимые с жизнью желудочковые нарушения ритма являются непосредственной причиной 80 % случаев внезапной кардиальной смерти [1–3, 10]. В связи с этим изучение предпосылок к их возникновению – актуальная задача современной кардиологии.

Доказано, что основным механизмом нарушений ритма при хронической ишемической болезни сердца (ИБС) является механизм ризентри, реализующийся при наличии в миокарде зоны негомогенного проведения импульса, анатомическим субстратом которой могут быть увеличение полости левого желудочка, гипертрофия миокарда, наличие участков гибернированного миокарда [14, 15]. Указанные факторы способствуют нарушению диастолической функции левого желудочка, повышению конечнодиастолического давления в его полости, снижению коронарного кровотока в диастолу и прогрессированию субэндокардиальной ишемии, что замыкает порочный круг. Одной из главных детерминант существования стойкой желудочковой тахикардии считают также наличие постинфарктного рубца, аневризмы левого желудочка и низкую фракцию выброса левого желудочка [2, 7, 9].

Дополнительными маркерами, подтверждающими возможность существования механизма ризентри, признаны наличие поздних потенциалов желудочков и увеличение показателя дисперсии интервала QT [2, 8, 10]. Вместе с тем

указанные детерминанты лишь косвенно отражают наличие потенциального анатомического субстрата для развития желудочковой экстрасистолии (ЖЭ), и их специфичность и прогностическая ценность ниже желательных диагностических возможностей [4, 10, 11].

В связи с этим в последние годы активно изучают новые биохимические маркеры, позволяющие увеличить точность и индивидуализировать диагностику риска опасных для жизни аритмий. Один из них – фактор роста нервов (ФРН) [5, 6, 12, 13, 16]. Согласно данным литературы, значительное повышение уровня ФРН в плазме крови коррелирует с патологическим избыточным ростом симпатических волокон в миокарде, что приводит к негомогенности иннервации миокарда и создает предпосылки для развития ЖЭ [9, 17, 18].

В экспериментальных исследованиях J.-M. Сао и соавторов, L.S. Chen и соавторов показана взаимосвязь уровня ФРН в плазме крови и плотности симпатических окончаний в миокарде которые, в свою очередь, являлись причиной желудочковой тахикардии [6–9]. Подтверждением данного механизма аритмогенеза стали исследования на экспериментальных моделях и на сердцах пациентов, умерших от внезапной сердечной смерти, в которых изучали степень прорастания симпатических нейронов в сердце и нейронное ремоделирование, которое

Таблиця 1  
Уровни норадреналина и фактора роста нервов в группах сравнения

Показатель	Здоровые молодого возраста (n=15)	Здоровые пожилого возраста (n=15)	Пациенты с ИБС пожилого возраста (n=60)
Норадреналин, пг/мл	240,4±17,3	350,4±25,6	570,4±42,6
ФРН, пг/мл	55,2±4,3	43,7±3,5	50,2±3,8

происходит после инфаркта миокарда [18]. Проведено иммуноцитохимическое топическое исследование сердечных нервов в нативных сердцах реципиентов трансплантата, показавшее существование положительной корреляции между плотностью нервных окончаний и наличием желудочковых аритмий [16]. Несмотря на важность данного механизма в патогенезе ЖЭ, клинических исследований на эту тему мало, что и послужило основанием для выполнения данной работы.

Цель работы – исследовать уровни фактора роста нервов в сыворотке и норадреналина в плазме крови у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия желудочковой экстрасистолии.

## Материал и методы

Обследовано 60 пациентов с ИБС в возрасте 60–74 лет (в среднем (68,4±4,2) года), из них из них 30 пациентов с ЖЭ III–IVb класса по Lowp и 30 пациентов без нарушений ритма. У больных с ЖЭ наблюдали стабильную стенокардию напряжения I–II функционального класса и хроническую сердечную недостаточность с сохраненной систолической функцией. У больных без нарушений ритма диагностировали стабильную стенокардию напряжения I функционального класса и хроническую сердечную недостаточность с сохраненной систолической функцией.

Также сформированы две контрольных группы: 15 относительно здоровых лиц пожилого возраста (средний возраст – (68,2±2,7) года); 15 здоровых молодых лиц – (средний возраст (23,5±2,5) года).

Исследование является частью научной работы «Визначення можливостей оптимізації підходів до профілактики і лікування ХСН у хворих похилого віку з урахуванням рівня аутоантитіл до бета1-адренорецепторів та фактора росту нервів».

Уровень ФРН определяли иммуноферментным методом в образцах сыворотки крови с использованием наборов Human  $\beta$ -NGF на твердо-

дофазном иммуноферментном анализаторе ELISA Kit, который предназначен для количественного определения человеческого  $\beta$ -ФРН в сыворотке, плазме крови, супернатантных клеточных культурах и моче. В основу определения положено использование специфичных антител к человеческому  $\beta$ -ФРН. Уровень норадреналина определяли методом иммуноферментного анализа в плазме крови, что представляет собой твердофазный конкурентный метод иммуноферментного анализа на стрипах микропланшетов.

Вариабельность ритма сердца исследовали методом суточного холтеровского мониторирования ЭКГ на аппарате DC-03250B («Сольвейг», Украина), оценивали интервалы ЭКГ длительностью 5 мин в активный и пассивный период времени суток в состоянии покоя с исключением из анализа артефактов, нарушений ритма сердца. Параметры систолической функции миокарда ЛЖ оценивали с использованием двухмерной эхокардиографии на аппарате Xario SSA-660A (Toshiba). Дисперсию интервала QT, поздние потенциалы желудочков определяли с помощью длительной записи ЭКГ на аппарате Megacart (Siemens). Статистическую обработку провели с использованием программы Statistic 8.0.

## Результаты и их обсуждение

Результаты исследования показали, что у больных ИБС пожилого возраста наблюдается статистически значимое, по сравнению с группой здоровых, повышение уровня НА и ФРН в плазме крови, что свидетельствует о наличии гиперсимпатикотонии и соответствует имеющимся представлениям о роли гиперактивации симпатoadреналовой системы в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, в частности ИБС (табл. 1).

Выявлено, что у всех пациентов с ЖЭ по сравнению с группой без нарушений ритма был значительно повышен уровень норадреналина, в то время как по содержанию ФРН пациенты с ЖЭ разделились на две подгруппы: в первой (n=10) уровень ФРН практически соответство-

Таблиця 2

Уровни норадреналина и фактора роста нервов у пациентов с ИБС в зависимости от наличия нарушений ритма сердца

Показатель	Синусовый ритм (n=30)	ЖЭ	
		Подгруппа 1 (n=10)	Подгруппа 2 (n=20)
ФРН, пг/мл	50,2±3,8	55,2±4,3	118,7±9,8
Норадреналин, пг/мл	646,4±42,5	1055,3±9,8	1156,5±9,8

Таблиця 3

Результаты морфофункционального состояния миокарда у пациентов с ИБС в зависимости от наличия нарушений ритма сердца и от уровня фактора роста нервов в сыворотке крови

Показатель	Синусовый ритм (n=30)	ЖЭ	
		Подгруппа 1 (n=10)	Подгруппа 2 (n=20)
Конечносистолический индекс ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	26,18±2,81	54,74±5,71	27,28±3,23*
Конечнодиастолический индекс ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	76,53±7,81	90,98±4,31	78,11±9,63*
Ударный индекс ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	49,01±4,52	41,02±2,26	49,36±5,51*
Сердечный индекс, л·м <sup>-2</sup> ·мин <sup>-1</sup>	3,67±0,35	2,57±0,22	3,73±0,75*
Фракция выброса ЛЖ, %	57,2±2,1	39,1±3,2	60,3±4,3*
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	95,63±9,11	123,75±7,41	97,22±5,17*
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,18±0,03	1,63±0,05	1,31±0,07*
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,03±0,02	1,29±0,01	1,23±0,01*
Правый желудочек, см	3,16±0,12	3,76±0,17	3,17±1,2*
E, м/с	0,67±0,09	1,29±0,33	0,58±0,11*
A, м/с	0,98±0,11	0,83±0,17	0,86±0,08
E/A	0,64±0,07	1,55±0,28	0,67±0,06*
DTE, мс	183,5±37,1	97,4±7,2	218,3±26,8*

**Примечание.** \* – различия показателей статистически значимы ( $P < 0,05$ ) по сравнению с таковыми у пациентов с ЖЭ подгруппы 1 (с более низким уровнем ФРН). ЛЖ – левый желудочек; E – скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ; A – скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ; DTE – время замедления скорости кровотока.

вал таковому у больных ИБС без нарушений ритма, во второй (n=20) регистрировали значительное (почти в два раза) повышение уровня ФРН (табл. 2).

Учитывая, что уровень ФРН является маркером состояния локальной иннервации миокарда, безусловный интерес представляет сравнение данных групп пациентов с разным содержанием ФРН по состоянию системной симпатической регуляции, показателям морфофункционального состояния миокарда, наличию поздних потенциалов желудочков и клиническому течению заболевания.

Согласно полученным данным у больных, имеющих ЖЭ с более низким уровнем ФРН, в отличие от больных с повышенным уровнем данного показателя отмечены выраженные изменения морфофункционального состояния миокарда: размеры полостей сердца, степень гипертрофии ЛЖ были статистически значимо выше, чем в сравниваемой подгруппе, а сократительная способность ЛЖ оказалась статистически значимо ниже. В группе пациентов с более низким уровнем ФРН отмечены также более выра-

женные нарушения расслабления ЛЖ: преобладание псевдонормального и рестриктивного наполнения, сокращение времени ранней диастолы, а в группе с повышенным ФРН преимущественно наблюдали нарушение расслабления ЛЖ. Таким образом, в группе с более низким уровнем ФРН преобладали структурные предикторы ЖЭ (табл. 3).

При этом в группе с высоким уровнем ФРН наблюдали значительное повышение симпатической активности по данным исследования вариабельности ритма сердца при незначительной структурно-функциональной перестройке миокарда (рисунок).

Также у пациентов подгруппы 1 с уровнем ФРН, не превышающим значения группы без нарушений ритма, частота поздних потенциалов желудочков составила 57 %, в то время как у пациентов с высоким уровнем ФРН – 37 %. По величине дисперсии QT пациенты сравниваемых подгрупп не различались.

Таким образом, можно предположить, что больные с высоким уровнем ФРН и с более низким уровнем данного показателя имеют различ-

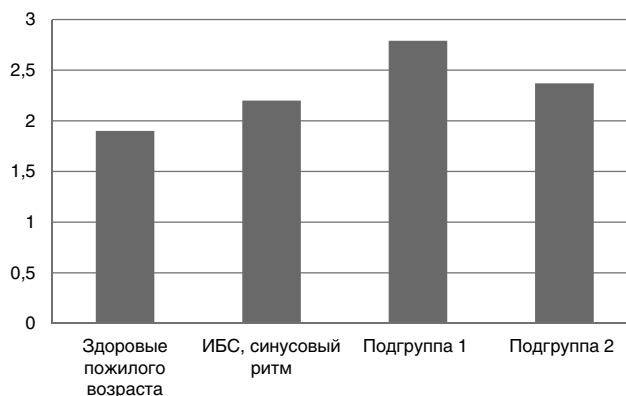


Рисунок. Результаты оценки variability ритма сердца в группах сравнения: показатель LF/NF. LF – низкочастотные колебания; HF – высокочастотные колебания.

ные механизмы развития желудочковых аритмий, что обуславливает необходимость применения различных подходов к их лечению.

## Выводы

1. У пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца по сравнению с группой практически здоровых лиц пожилого возраста наблюдается повышение уровня норадреналина в плазме крови и фактора роста нервов в сыворотке крови.

2. У больных ишемической болезнью сердца с желудочковой экстрасистолией и уровнем фактора роста нервов, не превышающим значения группы без нарушений ритма ( $55,2 \pm 4,3$  пг/мл), наблюдали статистически значимое увеличение полостей сердца, более выраженную гипертрофию миокарда и сниженную фракцию выброса левого желудочка по сравнению с группой, в которой уровень фактора роста нервов был значительно повышен ( $118,7 \pm 9,8$  пг/мл). У пациентов с более низким уровнем фактора роста нервов преобладали псевдонормальный и рестриктивный типы наполнения левого желудочка.

4. По результатам оценки variability ритма сердца, у больных с желудочковой экстрасистолией и высоким уровнем фактора роста нервов отмечены статистически значимое повышение симпатической активности, соотношение LF/HF – 2,79 (с нормальным уровнем фактора роста нервов – 2,37), концентрическая гипертрофия левого желудочка без нарушения его сократительной способности.

5. У больных с желудочковой экстрасистолией и высоким уровнем фактора роста нервов частота поздних потенциалов желудочков составила 37 %, у пациентов с уровнем фактора роста нервов, не превышающим значения группы без нарушений ритма, – 52 %, что свидетельствует о более частой встречаемости зон негомогенного проведения импульса в миокарде.

*Конфликта интересов нет.*

*Участие авторов: концепция и проект исследования, анализ материала, статистическая обработка данных, редактирование текста – В.Ж.; обзор литературы, написание статьи – В.Ж., Л.Б.; сбор материала – Л.Б., А.Г.*

## Литература

- Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ИБС: распространенность, выявляемость и проблемы статистического учета // Рос. кардиол. журн.– 2011.– № 2.– С. 59–64.
- Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Глушко Л.А. Механизмы нарушений ритма сердца // Анналы аритмологии.– 2010.– № 3 (7).– С. 69–79.
- Лишневецкая В.Ю. Желудочковые аритмии при ишемической болезни сердца – алгоритм ведения пациентов // Практическая ангиология.– 2012.– № 1/2 (51).– С. 21–25.
- Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов.– М.: Силиция-Полиграф, 2010.– 592 с.
- Bang C., Antoniadis C., Antonopoulos A. S. et al. Intercellular communication lessons in heart failure // Eur. J. Heart Fail.– 2015.– N 17 (11).– P. 1091–1103.
- Cao J.M., Chen L.S., Ken Knight B.H. et al. Nerve sprouting and sudden cardiac death // Circ. Res.– 2000.– N 86.– P. 816–821.
- Cao J.M., Fishbein M.C., Han J.B. et al. Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia // Circulation.– 2000.– N 101.– P. 1960–1969.
- Chang C.-M., Wu T.-J., Zhou S. Nerve sprouting and sympathetic hyperinnervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged right atrial pacing // Circulation.– 2001.– N 103.– P. 22–25.
- Chen P.S., Chen L.S., Cao J.M. et al. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling and the mechanisms of sudden cardiac death // Cardiovasc. Res.– 2001.– N 50.– P. 409–416.
- Chen P.-S., Chenb Lan S., Caoc J.-M. et al. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling and the mechanisms of sudden cardiac death // Cardiovasc. Research.– 2001.– N 50.– P. 409–416.
- Feng N., Hoover Donald B., Paolucci N. Forever young? Nerve growth factor, sympathetic fibers, and right ventricle pressure overload // Circulation Research.– 2007.– N 100.– P. 1670–1672.
- Govoni S., Pascale T., Amadio M. et al. NGF and heart: is there a role in heart disease? // Pharmacol. Res.– 2011.– N 63 (4).– P. 266–277.
- Hohn A., Leibrock J., Bailey K. Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor brain-derived neurotrophic factor family // Nature.– 1990.– N 344.– P. 339–341.
- Ieda M., Keiichi F. Cardiac innervation and sudden cardiac death // Curr. Cardiol. Rev.– 2009.– N 5 (4).– P. 289–295.

15. Kimura K. M., Ieda M., Kanazawa H. et al. Cardiac sympathetic rejuvenation: a link between nerve function and cardiac hypertrophy // *Circ. Res.* – 2007. – N 100. – P. 1755–1764.  
 16. Mahmoud A.I., Lee R.T. Adrenergic function restoration in the transplanted heart: a role for neural crest-derived cells // *Cardiovasc. Res.* – 2016. – N 109 (3). – P. 348–349.

17. Xu X., Li Z., Gao W. Growth differentiation factor 15 in cardiovascular diseases: from bench to bedside // *Biomarkers.* – 2011. – N 16 (6). – P. 466–475.  
 18. Zhou S., Chen L.S., Miyauchi Y. et al. Mechanisms of cardiac nerve sprouting after myocardial infarction in dogs // *Circ. Res.* – 2004. – N 95. – P. 76–83.

Надійшла 11.04.2017 р.

## Діагностичне значення рівня фактора росту нервів при шлуночкової екстрасистолії в пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця

В.Ю. Жарінова, О.Ю. Галецький, Л.А. Бодрецька

*ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ*

**Мета роботи** – дослідити рівні фактора росту нервів (ФРН) у сироватці крові та норадреналіну в плазмі крові у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця (ІХС) залежно від наявності шлуночкової екстрасистолії (ШЕ).

**Матеріал і методи.** Обстежено 60 хворих на ІХС віком 60–74 роки (у середньому (68,4±4,2) року): 30 осіб із ШЕ III–IVb класу за Lown та 30 осіб без порушень ритму. Також сформували дві контрольних групи: 15 відносно здорових осіб похилого віку (середній вік – (68,2±2,7) року) та 15 здорових молодих людей (середній вік – (23,5±2,5) року). Усім хворим проведено ехокардіографію, холтеровське моніторування ЕКГ, дослідження варіабельності ритму серця, ЕКГ високого підсилення з вивченням пізніх потенціалів шлуночків, визначення рівнів ФРН у сироватці крові та норадреналіну в плазмі крові.

**Результати.** У хворих на ІХС похилого віку порівняно з групою практично здорових осіб похилого віку виявлено підвищення рівнів норадреналіну і ФРН. За рівнем ФРН пацієнтів із ШЕ розділили на дві підгрупи: в першій (n=10) рівень ФРН практично відповідав такому у хворих на ІХС без порушень ритму, в другій (n=20) реєстрували значне (майже вдвічі) підвищення рівня ФРН. За результатами аналізу морфофункціонального стану міокарда у хворих із ШЕ, в пацієнтів підгрупи з нижчим рівнем ФРН виявлено статистично значуще збільшення порожнини серця, більш виражену гіпертрофію лівого шлуночка і знижену фракцію викиду лівого шлуночка порівняно з хворими, в яких рівень ФРН був значно підвищений. У пацієнтів із ШЕ і високим рівнем ФРН за результатами оцінювання варіабельності ритму серця виявлено значне підвищення симпатичної активності при незначних змінах морфофункціонального стану міокарда.

**Висновки.** За результатами дослідження хворі з підвищеним рівнем ФРН і з більш низьким рівнем ФРН мають різні механізми розвитку шлуночкових аритмій, що обумовлює необхідність застосування різних підходів до їх лікування.

**Ключові слова:** шлуночкова екстрасистолія, фактор росту нервів, норадреналін, гіперсимпатикотонія, морфофункціональний стан міокарда, варіабельність ритму серця.

## Diagnostic value of the level of nerve growth factor in elderly patients with ischemic heart disease and ventricular extrasystoles

V.Yu. Zharinova, O.Yu. Galetskiy, L.A. Bodretska

*D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

**The aim** – to study the level of the nerve growth factor (NGF) and serum norepinephrine level in elderly patients with ischemic heart disease (IHD) and ventricular extrasystoles.

**Material and methods.** 90 people were examined, including: 60 patients with IHD at the age of 60–74 years, including: 30 people with IHD: stable angina, I–III, CHF, ventricular extrasystoles III–IVb class by Lown; 30 people with IHD diagnosis: stable angina, I, CHF, without ventricular extrasystoles, control – 15 relatively healthy elderly subjects (mean age 68.2±2.7 years) and 15 healthy young subjects (mean age 23.5±2.5 years). All patients underwent echocardiography (EchoCG), Holter ECG monitoring, heart rate variability, high resolution ECG (ECG BP) with study of the late ventricular potentials; the levels of NGF and norepinephrine in serum were studied as well.

**Results.** In elderly patients with IHD, increase of the serum levels of norepinephrine and NGF were revealed in comparison to the group of practically healthy elderly. In IHD patients with ventricular extrasystoles, multidirectional indices of the level of NGF are noted: in 20 patients there was a significant increase in the level of NGF, in 10 – slightly increased in comparison with the IHD group without rhythm disturbances.

**Conclusion.** The patients with normal level of NGF showed significant increase of heart cavities, more pronounced myocardial hypertrophy and reduced left ventricular contractility compared to the group in which the level of NGF was significantly elevated. Results of heart rate variability assessment in comparison groups showed that in patients with ventricular extrasystoles and high level of NGF there was a significant increase in sympathetic activity with minor changes in the morphofunctional state of the myocardium.

**Key words:** ventricular extrasystole, nerve growth factor, norepinephrine, hypersympathicotonia, morphofunctional state of myocardium, heart rate variability.