

## **ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ ЭНДОТЕЛИЙ-НЕЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА ПО ДАННЫМ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА**

**Полунина О.С., Фалчари Р.А., Воронина Л.П., Полунина Е.А., Севостьянова И.В.**

*ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: agma@astranet.ru.*

**В статье представлены результаты анализа показателей эндотелий-независимой вазодилатации (в ходе проведения ионофоретической пробы с нитропруссидом натрия) у 280 больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка и 60 соматически здоровых лиц. В результате проведенного анализа были выявлены изменения в микроциркуляторном русле и установлено наличие статистически значимых корреляционных связей между показателями эндотелий-независимой вазодилатации и фракцией выброса левого желудочка, возрастом больных, наличием постинфарктного кардиосклероза, наличием фибрилляции предсердий у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Установлено, что сила корреляционной связи между данными показателями была более выражена в группе больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Также было обнаружено наличие статистически значимых корреляционных связей между показателями эндотелий-независимой вазодилатации и стадией хронической сердечной недостаточности.**

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, вазодилатация, фракция выброса левого желудочка, корреляционный анализ.

## **INFLUENCE OF ENDOTHELIA-INDEPENDENT VASODILATION DISTURBANCES ON THE CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC GENESIS ON THE CORRELATION ANALYSIS DATA**

**Polunina O.S., Falchari R.A., Voronina L.P., Polunina E.A., Sevostyanova I.V.**

*Federal state budget educational institution of higher education «Astrakhan state medical university», Astrakhan, Russia, e-mail: agma@astranet.ru.*

**The article presents the results of the analysis of indices of endothelium-independent vasodilation (during the ionophoretic sample with sodium nitroprusside) in 280 patients with chronic heart failure of ischemic genesis with a preserved and reduced fraction of left ventricular ejection and 60 somatically healthy individuals. As a result of the analysis, changes in the microcirculatory pathway were detected and the presence of statistically significant correlations between the indices of endothelium-independent vasodilation and the left ventricular ejection fraction, the age of patients, the presence of postinfarction cardiosclerosis, the presence of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure of ischemic genesis with a preserved and reduced fraction of left ventricular ejection. It was found that the strength of the correlation between these parameters was more pronounced in the group of patients with chronic heart failure with a reduced ejection fraction. Also, the presence of statistically significant correlations between endothelial-independent vasodilatation parameters and the stage of chronic heart failure was found.**

**Keywords:** chronic heart failure, vasodilatation, left ventricular ejection fraction, correlation analysis.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из ведущих проблем современной медицины и занимает особое место среди наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку имеет крайне неблагоприятное течение и прогноз, сопровождаясь прогрессирующим снижением качества жизни больных [1-3]. Тенденция к росту распространенности ХСН наблюдается во всем мире, особенно в социально-развитых странах [4-6].

При этом известно, что одной из ведущих концепций патогенеза развития и прогрессирования ХСН, независимо от этиологического фактора, являются изменения со стороны микроциркуляторного русла. Благодаря своему расположению, именно микроциркуляторное русло одним из первых реагирует на патологические изменения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, зачастую еще до возникновения клинических проявлений [7-10]. Этот факт делает возможность изучения состояния микроциркуляторного русла у больных с ХСН перспективным направлением для ранней диагностики и предотвращения прогрессирования заболевания.

**Цель исследования.** Изучить показатели эндотелий-независимой вазодилатации и проанализировать их корреляционные связи с фракцией выброса левого желудочка, наличием постинфарктного кардиосклероза, с фибрилляцией предсердий и стадией заболевания у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка.

**Материалы и методы исследования.** Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012 года, протокол №2). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

Для проведения данного исследования было обследовано 340 человек: 148 больных ХСН ишемического генеза со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСН со сн ФВЛЖ), 132 больных ХСН ишемического генеза с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ХСН с СФВЛЖ) и 60 соматически здоровых лиц в качестве группы контроля.

Все больные ХСН находились на стационарном лечении в условиях кардиологического и терапевтического отделений ГБУЗ АО «Городской клинической больницы №4 имени В.И. Ленина» г. Астрахани. Возраст больных составил 54 (47-60) года. Лица контрольной группы были сопоставимы по полу и возрасту с обследованными больными.

Критериями включения в исследование были: наличие ХСН, возникшей на фоне подтвержденной ишемической болезни сердца: стабильная стенокардия напряжения 2–3 функциональный класс, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), фибрилляция предсердий (ФП), артериальная гипертензия 2–3 степени. Критериями исключения служили: перенесенные инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, острое нарушение мозгового кровообращения, аортокоронарное шунтирование, ангиопластика (менее 6 мес. назад); врожденные и приобретенные пороки сердца; злокачественные новообразования; выраженная почечная недостаточность, печеночная недостаточность; системные заболевания; остеопороз и другие заболевания опорно-двигательного аппарата.

Диагноз ХСН ставился на основании Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр), утвержденных в 2013 году. Для диагностики тяжести течения ХСН использовали шкалу оценки клинического состояния больных (ШОКС).

Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью аппарата – лазерного анализатора микроциркуляции крови «ЛАКК-02» в одноканальной модификации (ТУ 9442-002-13232373-2003, лазерное изделие класса 1, заводской номер 345), изготовляемого научно-производственным предприятием «Лазма». Для клинической оценки сосудодвигательной функции эндотелия в ходе ЛДФ-тестирования нами проводилась ионофоретическая проба с введением эндотелий-независимого вазодилататора – 5 %-ного раствора нитропруссид натрия (НН).

В ходе обработки результатов ионофоретической пробы оценивались следующие показатели: T2-T4 время развития максимальной вазодилатации (время от начала ионофореза до развития максимального значения показателя микроциркуляции), T4-T6 время восстановления кровотока (время от максимальной вазодилатации до возвращения показателя микроциркуляции к исходным значениям), резерв капиллярного кровотока (РКК) (степень прироста показателя микроциркуляции в ответ на ионофорез препарата).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 12.0, StatSoft, Inc. Поскольку в исследуемых группах признаки имели распределение отличное от нормального, для каждого показателя вычисляли: медиану, 5 и 95 процентиля. Для проведения корреляционного анализа использовался коэффициент корреляции Пирсона (r-Пирсона).

**Результаты исследования и их обсуждения.** На первом этапе нашего исследования были проанализированы показатели эндотелий-независимой вазодилатации у больных ХСН с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка и получены данные, свидетельствующие о статистически значимом уменьшении чувствительности микрососудов к нитропруссиду натрия в группе больных ХСН со снФВЛЖ (таблица 1), а также о снижении способности микрососудов к поддержанию вазодилатации и уменьшении выраженности эндотелий-независимой вазодилатации в исследуемых группах больных (данные изменения были более выражены в группе больных ХСН со снФВЛЖ, как по сравнению с контролем, так и по сравнению с группой больных ХСН с СФВЛЖ).

Таблица 1

Показатели эндотелий-независимой вазодилатации у больных ХСН

Параметр	Группа контроля n=60	ХСН с СФВЛЖ n=148	ХСН со сн ФВЛЖ n=132
T2-T4, сек.	95,4 [65,9; 118,5]	99 [60; 132]	118 [74; 142]

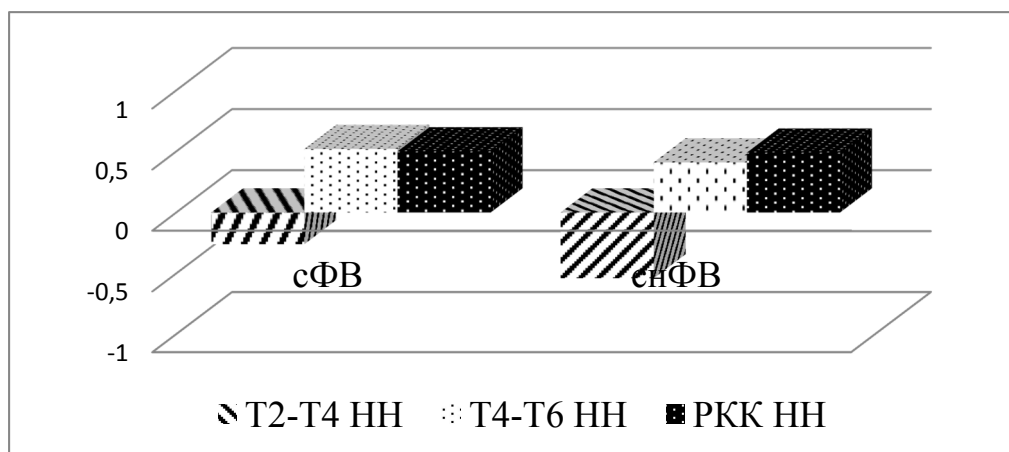
		$p1=0,377$	$p1<0,001, p2<0,001$
T4-T6, сек.	155,1 [48,5; 187,9]	44 [36; 163] $p1<0,001$	41 [30,5; 101] $p1<0,001, p2=0,025$
Резерв капиллярного кровотока, %	158,2 [107,9; 190]	98 [85; 154] $p1<0,001$	93 [71; 146] $p1<0,001, p2=0,004$

*Примечание:*

$p1$  – уровень статистической значимости различий с группой контроля;

$p2$  – уровень статистической значимости различий с группой больных ХСН с сохранной систолической функцией.

Затем нами был проведен корреляционный анализ между показателями эндотелий-независимой вазодилатации и фракцией выброса левого желудочка. В результате в группе больных ХСН с СФВЛЖ установлено наличие статистически значимых слабых корреляционных связей между фракцией выброса левого желудочка и следующими показателями (рис. 1): T2-T4 ( $r=-0,26$ ;  $p=0,002$ ), T4-T6 ( $r=0,52$ ;  $p<0,001$ ) и резервом капиллярного кровотока ( $r=0,5$ ;  $p<0,001$ ).



*Рис. 1. Коэффициенты корреляции между показателями эндотелий-независимой вазодилатации и фракцией выброса левого желудочка*

Полученные данные отражают уменьшение чувствительности микрососудистых рецепторов к экзогенным вазодилаторам, уменьшение способности микрососудов к поддержанию вазодилатации и степени выраженности эндотелий-независимой вазодилатации при снижении сократительной способности левого желудочка.

В группе больных ХСН со снФВЛЖ также прослеживались наличие статистически значимой слабой связи между фракцией выброса левого желудочка и T2-T4 ( $r=-0,54$ ;  $p<0,001$ ), T4-T6 ( $r=0,41$ ;  $p<0,001$ ), резервом капиллярного кровотока ( $r=0,49$ ;  $p<0,001$ ). Эти корреляционные связи указывали на общую тенденцию к уменьшению способности

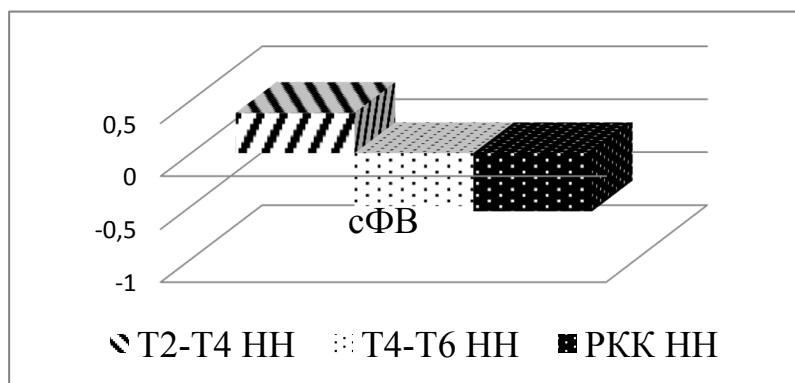
микрососудов к эндотелий-независимой вазодилатации при снижении сократительной функции левого желудочка у больных ХСН (рис. 1).

Также в обеих группах больных ХСН прослеживалось наличие статистически значимой отрицательной слабой связи между возрастом пациентов и Т4-Т6, однако, в группе больных ХСН со снФВЛЖ сила данных взаимосвязей была большей:  $r=-0,54$  ( $p<0,001$ ) против  $r=-0,2$ ;  $p=0,018$  в группе больных ХСН с СФВЛЖ. Данные взаимосвязи отражали снижение способности микрососудов к поддержанию вазодилатации при увеличении возраста пациентов, более выраженное у больных ХСН со снФВЛЖ.

Кроме того, в обеих исследуемых группах выявлено наличие статистически значимой слабой связи между показателями эндотелий-независимой вазодилатации и наличием ПИКС и ФП. Так, в группе больных ХСН с СФВЛЖ значение коэффициента корреляции между наличием ПИКС и Т2-Т4 составило  $r=0,21$ ;  $p=0,014$ , Т4-Т6  $r=-0,33$ ;  $p<0,001$ , резервом капиллярного кровотока  $r=-0,21$ ;  $p<0,014$ . В группе больных ХСН со снФВЛЖ сила данных взаимосвязей была больше: Т2-Т4  $r=0,31$ ;  $p<0,001$ , Т4-Т6  $r=-0,47$ ;  $p<0,001$ , резерв капиллярного кровотока  $r=-0,86$ ;  $p<0,001$ . В группе больных ХСН с СФВЛЖ значение коэффициента корреляции между наличием ФП и Т2-Т4 составило  $r=0,3$ ;  $p<0,001$ , Т4-Т6  $r=-0,2$ ;  $p=0,021$ , резервом капиллярного кровотока  $r=-0,34$ ;  $p<0,001$ . В группе больных ХСН со снФВЛЖ сила данных взаимосвязей была больше: Т2-Т4  $r=0,43$ ;  $p<0,001$ , Т4-Т6  $r=-0,67$ ;  $p<0,001$ , резервом капиллярного кровотока  $r=-0,4$ ;  $p<0,001$ . Данные взаимосвязи указывают, что у пациентов с ХСН наличие ПИКС и/или ФП влияет на состояние микрососудов, а именно уменьшает их способность к развитию и поддержанию вазодилатации в ответ на введение экзогенных эндотелий-независимых вазодилататоров. Причем выраженность данного влияния больше у пациентов со сниженной сократительной способностью ЛЖ.

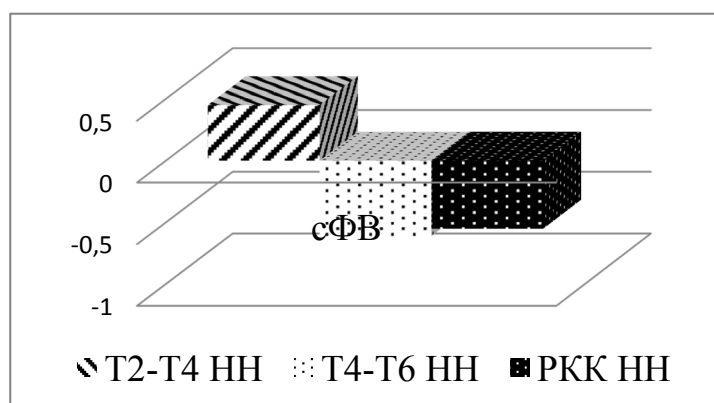
На завершающем этапе исследования был проведен корреляционный анализ между показателями эндотелий-независимой вазодилатации и стадией (ст.) ХСН. Для этого все больные ХСН были разделены по стадии заболевания. Среди больных ХСН с СФВЛЖ было 93 чел. (62,8 %) с ХСН I ст., 44 чел. (29,9 %) с ХСН IIА ст. и 11 чел. (7,3 %) с ХСН IIБ-III ст., среди больных ХСН со снФВЛЖ было 32 чел. (24,2 %) с ХСН I ст., 66 чел. (50 %) с ХСН IIА ст. и 34 чел. (25,8 %) с ХСН IIБ-III ст.

В группе больных ХСН с СФВЛЖ было установлено, что коэффициент корреляции между стадией ХСН и Т2-Т4 составил  $r=0,38$ ,  $p<0,001$ , Т4-Т6  $r=-0,5$ ,  $p<0,001$ , значением резерва капиллярного кровотока  $r=-0,55$ ,  $p<0,001$  (рис. 2).



*Рис. 2. Коэффициенты корреляции между показателями эндотелий-независимой вазодилатации и стадией ХСН в группе больных ХСН с СФВЛЖ*

В группе больных ХСН со снФВЛЖ коэффициент корреляции между стадией ХСН и Т2-Т4 составил  $r=0,45$ ,  $p<0,001$ , Т4-Т6–  $r=-0,61$ ,  $p<0,001$ , значением резерва капиллярного кровотока–  $r=-0,65$ ,  $p<0,001$ (рис. 3).



*Рис. 3. Коэффициенты корреляции между показателями эндотелий-независимой вазодилатации и стадией ХСН в группе больных ХСН со снФВЛЖ*

Данные взаимосвязи отражали ассоциацию утяжеления ХСН и нарушений эндотелий-независимой вазодилатации у больных ХСН ишемического генеза с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка.

**Вывод.** В результате анализа показателей эндотелий-независимой вазодилатации у всех групп больных ХСН были выявлены изменения в микроциркуляторном русле по сравнению с группой контроля. По данным корреляционного анализа было установлено наличие статистически значимых корреляционных связей между показателями эндотелий-

независимой вазодилатации и снижением фракцией выброса левого желудочка, наличием постинфарктного кардиосклероза, наличием фибрилляции предсердий у больных ХСН ишемического генеза с сохранной и сниженной фракцией выброса. При этом было установлено, что сила корреляционной связи между показателями более выражена в группе больных ХСН ишемического генеза со сниженной фракцией выброса. Также было обнаружено наличие статистически значимых корреляционных связей между показателями эндотелий-независимой вазодилатации и стадией ХСН у больных с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка.

### Список литературы

1. Мартынович Т.В. Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием атеросклероза, и когнитивные расстройства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Т.В. Мартынович, Н.С. Акимова, Э.А. Федотов, Ю.Г. Шварц // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 30-34.
2. Полунина Е.А. Анализ структурно-функциональных показателей левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е.А.Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, Д.С. Тарасочкина, О.С. Полунина // Естественные науки. – 2015. – № 1 (50). – С. 67-72.
3. Тарасочкина Д.С. Взаимосвязи уровня фракталкина и показателей эхокардиоскопии при артериальной гипертензии, стенокардии напряжения и их сочетании/ Д.С. Тарасочкина, Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина, Б.И. Кантемирова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 4 (153). – С. 119-123.
4. Ларина В.Н. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (по рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г.) / В.Н. Ларина, И.И. Чукаева // Лечебное дело. – 2016. – № 3. – С. 37-48.
5. Мареев В.Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) /В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, А.В. Коротеев, Ю.В. Мареев, А.Г. Овчинников // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2013. – 14 (7). – С. 379–472.
6. Пешева О.В. Проблемы диагностики и эпидемиология хронической сердечной недостаточности /О.В. Пешева, М.Г. Полтавская, И.Ю. Гиверц, О.Н. Дикур, В.П. Седов, А.Л. Сыркин // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 4, № 4. – С. 75-83.

7. Ахминеева А.Х. Дисфункция эндотелия при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме /А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 43-46.
8. Березин А.Е. Прогностическое значение различных фенотипов циркулирующих эндотелиальных микрочастиц у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: результаты проспективного исследования /А.Е. Березин, А.А. Кремзер, Т.А. Самура // Сердце и сосуды. – 2015. – №. 1. – С. 10-15.
9. Нуржанова И.В. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия кожных микрососудов у больных бронхиальной астмой/ И.В. Нуржанова, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, Н.Б. Гринберг // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 92, № 1. – С. 35-36.
10. Pearson M.J. Effect of exercise training on endothelial function in heart failure patients: A systematic review meta-analysis International / M.J. Pearson, N.A. Smart // Journal of Cardiology. – 2016. – Vol. 231. – P. 234-243.