

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА СОСТОЯНИЯ ВАЗОМОТОРНОЙ ФУНКЦИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Полунина Е.А.¹, Шварц Ю.Г.², Гусейнов Г.Т.¹

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: inter.sgmtu@rambler.ru;

²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: meduniv@sgmu.ru

В статье приводятся результаты оценки состояния вазомоторной функции сосудистого эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с учетом фракции выброса левого желудочка и стадии заболевания. Оценка состояния вазомоторной функции сосудистого эндотелия проводилась при помощи прибора «ЛАКК-02» и фармакологического теста с 5 % раствором ацетилхолина. Были выявлены изменения показателей фармакологического теста у всех больных ХСН по сравнению с группой контроля: увеличение T_{\max} вазодилатации, уменьшение $T_{\text{восст.}}$ кровотока и уменьшение прирост капиллярного кровотока. Степень выраженности данных изменений была статистически значимо выше у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка и у всех больных (как с сохранной, так и со сниженной фракцией выброса левого желудочка) ХСН при увеличении стадии от I до III. Ассоциация утяжеления стадии ХСН и нарушений вазомоторной функции сосудистого эндотелия была подтверждена результатами корреляционного анализа. Выявлено наличие корреляционной связи между показателями фармакологического теста и возрастом пациентов. Результаты данного исследования способствуют раннему выявлению нарушений со стороны вазомоторной функции сосудистого эндотелия и их коррекции на ранних этапах заболевания.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, вазомоторная дисфункция.

THE RESULTS OF THE ANALYSIS OF THE STATE OF VASOMOTOR FUNCTION OF ENDOTHELIUM IN CHRONIC HEART FAILURE

Polunina E.A.¹, Shvarts Y.G.², Guseinov G.T.¹

¹Federal state budget educational institution of higher education «Astrakhan state medical university», Astrakhan, e-mail: inter.sgmtu@rambler.ru;

²Saratov Federal State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: meduniv@sgmu.ru

The article presents the assessment of the vasomotor function of vascular endothelium in patients with chronic heart failure (CHF) based on the ejection fraction of the left ventricle and the stage of the disease. Assessment of vasomotor function of vascular endothelium has carried out using the apparatus "LAKK-02" and a pharmacological test with a 5 % solution of acetylcholine. It have revealed changes of parameters of pharmacological test, all patients with CHF compared with the control group: the increase in T_{\max} of vasodilation, reduction T_{rest} of blood flow and a decrease in the increase of capillary blood flow. The severity of these changes was statistically higher in patients with reduced ejection fraction of the left ventricle and in all patients (as with preserved and with reduced ejection fraction of the left ventricle) with CHF increase in stage from I to III. Association for the weighting stage of heart failure, and disorders of vasomotor function of vascular endothelium was confirmed by the results of correlation analysis. It have revealed the presence of correlation between parameters of pharmacological test and age of patients. The results of this study contribute to the early detection of disorders of vasomotor function of the vascular endothelium and their correction in the early stages of the disease.

Keywords: chronic heart failure, vasomotor dysfunction.

Нарушения вазомоторной функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистой патологией часто предшествуют клиническим проявлениям заболевания и, несмотря на высокую прогностическую значимость, зачастую остаются без должного влияния клиницистов [1-4]. Первопричиной вазомоторной дисфункции (ВД) является

нарушение работы эндотелиоцитов, выстилающих кровеносные сосуды изнутри, в результате чего происходит снижение продукции и биодоступности оксида азота, который является главным фактором релаксации сосудов [5-8].

В настоящее время доказано, что нарушение выработки оксида азота, а точнее нарушение баланса в работе факторов релаксации и констрикции лежит в основе патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) [9], являющейся одной из первостепенных проблем современного здравоохранения [10-14].

Ежегодно появляется огромное количество работ по исследованию вазомоторной функции сосудистого эндотелия, но при этом остается множество дискуссионных вопросов и продолжается поиск наиболее простых методов выявления механизмов, приводящих к вазомоторной дисфункции сосудистого эндотелия.

Цель: по результатам фармакологического теста с ацетилхолином оценить реактивность микрососудов у больных хронической сердечной недостаточностью с учетом фракции выброса и стадии заболевания.

Материалы и методы. Объектом исследования стали больные ХСН (n=280) и соматически здоровые добровольцы (n=60) в качестве группы контроля. Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Таблица 1

Дизайн исследования

148 больных с сохранной фракцией выброса ЛЖ			132 больных со сниженной фракцией выброса ЛЖ		
ХСН I	ХСН IIА	ХСН IIБ+III	ХСН I	ХСН IIА	ХСН IIБ+III
n=93(62,8 %)	n=44(29,9 %)	n=11(7,3 %)	n=32(24,2 %)	n=66(50 %)	n=34(25,8 %)

Средний возраст всех обследуемых составил 56 (46; 60). Средняя длительность симптомов ХСН у больных составила 7 (4;15) лет, баллы по шкале оценки клинического состояния в среднем составили 6 (3; 14). В группе больных с сохранной фракцией выброса количество мужчин было 50 человек (33,8 %), женщин 98 человек (66,2 %). В группе больных со сниженной фракцией выброса мужчин было 64 человека (48,5 %), женщин 68 человек (51,5 %). Группа контроля была сопоставима по полу с группой больных ХСН.

В данное исследование были включены больные с верифицированным диагнозом ХСН, возникшая на фоне: стенокардия напряжения (n=67), артериальная гипертензия (n=45), стенокардия напряжения+артериальная гипертензия (n=80), фибрилляция предсердий+постинфарктный кардиосклероз (n=34), не-Q (n=32) и Q-образующий инфаркт

миокарда (n=22). Из исследования исключались больные старше 60 лет, с индексом массы тела более 30, с перенесенным инфарктом миокарда в течение последних 6 месяцев, с любыми острыми и системными заболеваниями.

Оценка состояния вазомоторной функции сосудистого эндотелия проводилась при помощи прибора «ЛАКК-02» (ООО НПП «Лазма», Россия). В качестве датчика использовался световой зонд. Для проведения фармакологического теста использовался 5 % ацетилхолин (АцХ). Электрофорез АцХ осуществлялся в течение 3 минут. Исследование проводилось в утренние часы. После проведения фармакологического теста и удаления артефактов нами оценивались три показателя:

1. T_{\max} вазодилатации – данный показатель означает время от начала до развития максимального значения показателя микроциркуляции (ПМ) при ионофоретическом введении АцХ. (ед. измерения секунды (сек.)).

2. $T_{\text{восст.}}$ кровотока – данный показатель означает время от T_{\max} вазодилатации до возвращения ПМ к исходным значениям при ионофоретическом введении АцХ. (ед. измерения секунды (сек.)).

3. Прирост капиллярного кровотока – данный показатель означает степень прироста ПМ при ионофоретическом введении АцХ (ед. измерения %).

Статистическая обработка проводилась с помощью программы STATISTICA 11.0, (StatSoft, Inc., США). Критический уровень статистической значимости 5 % ($p=0,05$). Все данные представлены в виде Me ($P_5; P_{95}$).

Результаты исследования и их обсуждение. После проведения фармакологического теста с АцХ и анализа доплерограмм были получены следующие данные: T_{\max} вазодилатации в группе больных с сохранной фракцией выброса составило 135,5 (83; 189) сек., что было сопоставимо с показателями в группе контроля ($p=0,083$), где данный показатель составил 130,0 (92,7; 164,1) сек. У группы больных со сниженной фракцией T_{\max} вазодилатации составило 172,0 (112; 189) сек., что было статистически значимо выше, чем у обследуемых в группе контроля и у больных с сохранной фракцией выброса (рис.1).

Таким образом, T_{\max} вазодилатации, отражающее как чувствительность эндотелиальных микрососудистых рецепторов, так и темпы выделения эндогенных вазодилататоров, в группе больных с сохранной фракцией выброса было сопоставимо с группой контроля. Однако значение 5 перцентиля было меньше по сравнению с контролем, а значение 95 перцентиля превышало контрольное, что отражает наличие больных как с увеличенной, так и уменьшенной микрососудистой реактивностью.

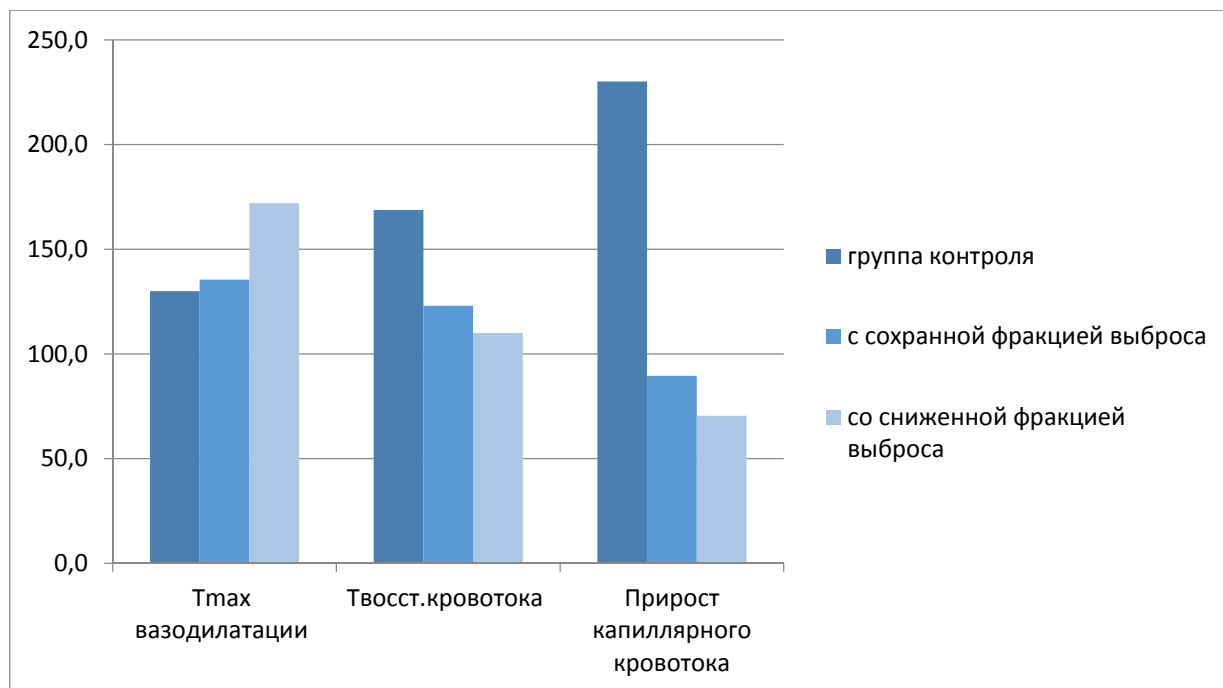


Рис. 1. Показатели фармакологического теста в исследуемых группах

В то же время в группе больных со сниженной фракцией выброса наблюдалось статистически значимое замедление темпов T_{\max} вазодилатации по сравнению с обследуемыми группы контроля. Данная динамика наблюдалась и по сравнению с группой больных с сохранной фракцией выброса. Причем, снижение микрососудистой реактивности наблюдалось более чем у половины обследуемых группы больных со сниженной фракцией выброса.

В группе больных с сохранной фракцией выброса $T_{\text{восст. кровотока}}$ составило 123 (112; 132) сек., что было статистически значимо меньше ($p < 0,01$), чем в группе контроля, где данный показатель составил 168,7 (134,1; 196,9) сек. У группы больных со сниженной фракцией выброса данный показатель составил 110 (98; 125) сек., что было статистически значимо меньше ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля и с группой больных с сохранной фракцией выброса. Полученные данные свидетельствовали об уменьшении способности к поддержанию эндотелий-зависимой вазодилатации, что отражает уменьшение продолжительности выработки вазодилататоров. Причем, выраженность данных изменений была статистически значимо более явной в группе больных со сниженной фракцией выброса ЛЖ.

Прирост капиллярного кровотока у больных с сохранной фракцией выброса составил 89,5 (65,5; 144,5) %, это статистически значимо меньше по сравнению с обследуемыми в группе контроля, где данный показатель составил 230,1 (169,3; 374,5) %. У группы больных со сниженной фракцией выброса прирост капиллярного кровотока составил 70,5 (48,3; 137,2)

%, что статистически значимо меньше, чем у обследуемых в группе контроля и в группе больных с сохранной фракцией выброса. Таким образом, у больных ХСН обеих групп наблюдалось уменьшение выраженности вазодилатации в фармакологическом тесте с АцХ, указывающее на развитие эндотелиальной дисфункции.

При проведении корреляционного анализа в обеих исследуемых группах были выявлены статистически значимые отрицательные и положительные взаимосвязи между фракцией выброса ЛЖ и показателями фармакологического теста. В группе больных с сохранной фракцией выброса имели место взаимосвязи между фракцией выброса ЛЖ и T_{\max} вазодилатации: $r=-0,42$, $T_{\text{восст. кровотока}}$: $r=0,25$; а также приростом капиллярного кровотока: $r=0,52$. Наличие данных взаимосвязей свидетельствует о замедлении темпов выработки эндогенных вазодилататоров, уменьшение продолжительности выработки эндогенных вазодилататоров и степени выраженности эндотелий-зависимой вазодилатации при снижении сократительной способности ЛЖ. В группе больных со сниженной фракцией выброса имели место взаимосвязи между фракцией выброса ЛЖ и T_{\max} вазодилатации: $r=-0,51$, $T_{\text{восст. кровотока}}$: $r=0,31$; а также приростом капиллярного кровотока: $r=0,63$. Выявленные корреляции в обеих группах обследуемых свидетельствуют о наличии тенденции к снижению способности микрососудов к эндотелий-зависимой дилатации.

Затем все обследуемые больные были разделены по стадиям заболевания. Установлено, что у всех больных статистически значимое увеличение T_{\max} вазодилатации и снижение $T_{\text{восст. кровотока}}$ и прирост капиллярного кровотока, что отражает общую тенденцию снижения реактивности микрососудов и уменьшение продолжительности и объема выделения вазодилататоров при утяжелении ХСН. Это свидетельствует не только о развитии вазомоторной дисфункции сосудистого эндотелия, но и об увеличении её выраженности у пациентов с более тяжелой стадией ХСН (рис. 2).

Причем, у больных со сниженной фракцией выброса ЛЖ в подгруппе ХСН-I-II А ст. уменьшение выраженности эндотелий-зависимой вазодилатации наблюдалось в большей степени, чем у пациентов с сохранной фракцией выброса ЛЖ I – II А ст., а при увеличении тяжести ХСН до II Б – III ст. различия между группами больных с сохранной и сниженной систолической функцией ЛЖ нивелировались.

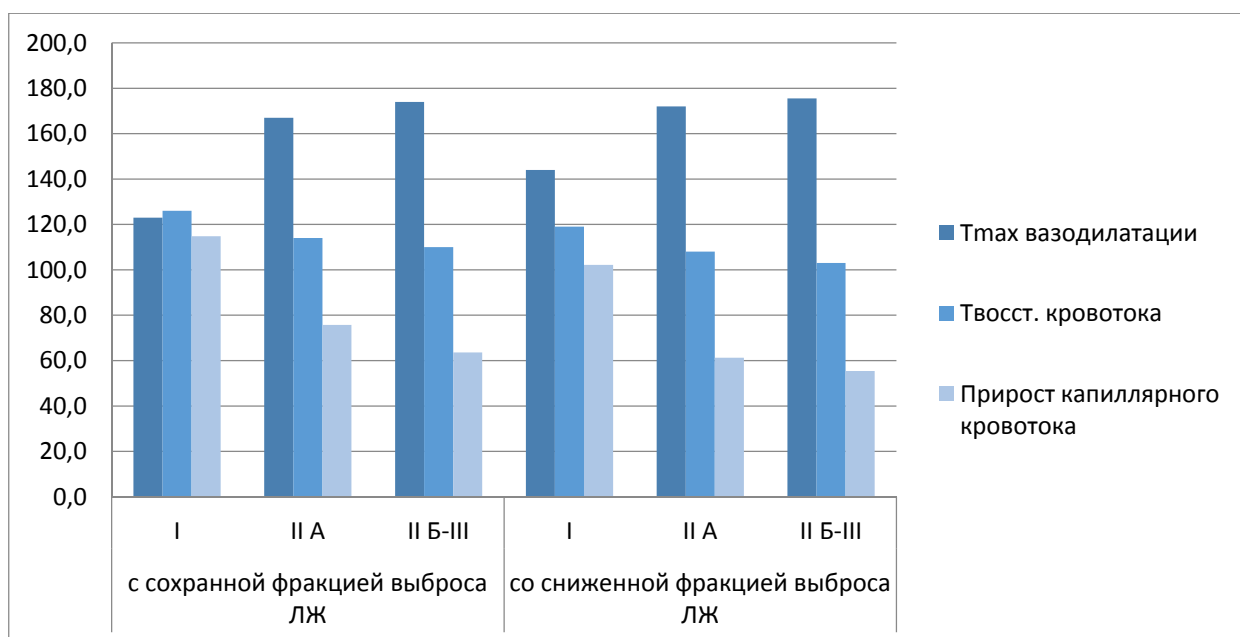


Рис. 2. Показатели фармакологического теста у больных ХСН с сохранной и сниженной фракцией выброса ЛЖ

При проведении корреляционного анализа в группе больных ХСН были выявлено наличие взаимосвязи между показателями эндотелий-зависимой вазодилатации и стадией ХСН (табл. 2).

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между стадией ХСН и показателями фармакологического теста

Показатель / Группа	С сохранной фракцией выброса ЛЖ	Со сниженной фракцией выброса ЛЖ
T _{max} вазодилатации	r=0,73, p<0,001	r=0,45, p<0,001
T _{восст.} кровотока	r=-0,37, p<0,001	- r=-0,61, p<0,001
Прирост капиллярного кровотока	- r=-0,65, p<0,001	r=-0,65, p<0,001

Данные взаимосвязи отражали ассоциацию утяжеления ХСН и нарушений эндотелий-зависимой вазодилатации. Причем, сила взаимосвязей между показателями фармакологического теста и стадией ХСН в группе больных со сниженной фракцией выброса была больше, чем в группе больных с сохранной фракцией выброса.

Вывод. По результатам фармакологического теста с оценкой состояния вазомоторной функции сосудистого эндотелия и корреляционного анализа у больных ХСН установлено:

- Увеличение T_{max} вазодилатации, уменьшение T_{восст.} кровотока и уменьшение прироста капиллярного кровотока в группе больных ХСН как с сохранной, так и со

сниженной фракцией выброса левого желудочка по сравнению с группой контроля. Причем, выраженность данных изменений в группе больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка была статистически значимо большей, что свидетельствует о нарушении вазомоторной функции сосудистого эндотелия у больных ХСН.

- Наличие корреляционной связи между показателями фармакологического теста и фракцией выброса левого желудочка, а также между показателями фармакологического теста и возрастом пациентов.

- У всех больных ХСН при увеличении стадии ХСН от I до III наблюдалось увеличение T_{\max} вазодилатации, уменьшение $T_{\text{восст.}}$ кровотока и уменьшение прирост капиллярного кровотока. Данная тенденция изменения показателей фармакологического теста была более выражена у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Ассоциация утяжеления стадии ХСН и нарушений вазомоторной функции сосудистого эндотелия была также подтверждена результатами корреляционного анализа.

Анализ данных фармакологического теста у больных ХСН будет способствовать раннему выявлению нарушений со стороны вазомоторной функции сосудистого эндотелия и возможности их коррекции еще до клинических проявлений и позволит предупредить прогрессирование заболевания.

Список литературы

1. Ахминеева А.Х. Натрийуретический пептид типа С и выраженность дисфункции эндотелия при бронхиальной астме в сочетании с артериальной гипертензией / А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 19-21.
2. Прогностическое значение дисфункции эндотелия коронарных и плечевой артерии, традиционных факторов риска в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с микрососудистой стенокардией / Г.Н.Соболева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 3. – С. 54-58.
3. Бритов А.Н. Эндотелиальная дисфункция и роль нитратов и бета-адреноблокаторов в ее коррекции при ишемической болезни сердца / А.Н. Бритов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т.12, № 2. – С. 234-238.
4. Park K.H., Park W.J. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. Journal of Korean Medical Science, 2015, vol. 30, no. 9, pp. 1213-1225.
5. Функциональные нарушения микроциркуляторного русла при хроническом

неспецифическом бактериальном простатите / Р.А. Садретдинов [и др.] // Естественные науки. – 2015. – № 2 (51). – С. 64-68.

6. Функциональное состояние сосудистого эндотелия и его влияние на ремоделирование миокарда у больных бронхиальной астмой / Н.Б. Гринберг [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 58-61.

7. Fedorovich A.A., Rogoza A.N., Kanisheva E.M., Boytsov S.A. Actovegin influence on metabolic and vasomotor function of microvascular endothelial of human skin. Rational Pharmacotherapy in Cardiology, 2016, vol. 6, no. 1, pp. 53-60.

8. Состояние микрокровотока у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от возраста и тяжести заболевания / Э.В. Якушева [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 132-134.

9. Бобров В.А. Состояние прессорных и депрессорных нейрогуморальных субстанций и факторов прогрессирования хронической сердечной недостаточности / В.А. Бобров, О.Й. Жаринов, С. Салам // Украинский кардиологический журнал. – 2014. – № 5. – С. 52-59.

10. 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.

11. Эндотоксин и дисфункция эндотелия у больных сердечной недостаточностью / Ю.В. Конев [и др.] // Терапия. – 2017. – № 3. – С. 56-61.

12. Эндотелиопротекторные свойства таурина у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа / М.Е. Стаценко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т.15, № 2. – С. 38-44.

13. Взаимосвязь повышения уровня фракталкина и дисфункции сосудистого эндотелия при хронической сердечной недостаточности / Е.А. Полунина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 69-74.

14. Gevaert A.B., Lemmens K., Vrints C.J., Van Craenenbroeck E.M. Targeting Endothelial Function to Treat Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Promise of Exercise Training. Oxid Med Cell Longev, 2017. vol. 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/4865756>.