

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Тарасочкина Д.С.¹, Белякова И.С.¹, Полунина Е.А.¹, Клочихина О.А.², Воронина Л.П.¹, Полунина О.С.¹

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

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: lstakh@mail.ru

Данные о состоянии сосудистого эндотелия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с промежуточной фракцией выброса (фракция выброса 40–49%) в настоящее время находятся на стадии накопления. В связи с этим целью исследования стало: проанализировать с помощью локальной ионофоретической пробы показатели состояния сосудистого эндотелия и оценить выраженность эндотелиальной дисфункции у пациентов с промежуточной фракцией выброса (n=65) в зависимости от стадии заболевания. В качестве группы сравнения были взяты соматически здоровые добровольцы (n=60) и пациенты с ХСН с сохраненной фракцией выброса (n=148). По результатам исследования был выявлен ряд изменений в значении показателей, характеризующих состояние сосудистого эндотелия, у пациентов с промежуточной фракцией выброса по сравнению с группами сравнения. Выраженность изменения значения данных показателей у пациентов с более тяжелой стадией ХСН была больше, чем у пациентов с более легкой стадией. Результаты корреляционного анализа подтверждали полученные данные. Изменение значения показателей состояния сосудистого у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса свидетельствует о прогрессировании нарушений в «работе» сосудистого эндотелия и нарушении его способности к поддержанию равновесия между вазоконстрикторами и вазодилататорами, что вносит вклад в прогрессирование ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса, промежуточная фракция выброса, микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция

ANALYSIS OF THE STATE OF THE VASCULAR ENDOTHELIUM IN CHRONIC HEART FAILURE WITH MID-RANGE EJECTION FRACTION OF THE LEFT VENTRICLE

Tarasochkina D.S.¹, Belyakova I.S.¹, Polunina E.A.¹, Klochihina O.A.², Voronina L.P.¹, Polunina O.S.¹

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, e-mail: lstakh@mail.ru

Data on the state of vascular endothelium in patients with chronic heart failure (CHF) with mid-range ejection fraction (ejection fraction 40–49%) are currently at the stage of accumulation. In this connection, the aim of the study was to analyze with a local ionophoretic test the indicators of the state of the vascular endothelium and to assess the severity of endothelial dysfunction in patients with mid-range ejection fraction (n=65) depending on the stage of the disease. Somatically healthy volunteers (n=60) and patients with CHF with preserved ejection fraction (n=148) were taken as a comparison group. The results of the study revealed a number of changes in the value of indicators characterizing the state of the vascular endothelium in patients with mid-range ejection fraction compared to the comparison groups. The intensity of changes in the values of these parameters in patients with more severe stage of CHF was greater than in patients with a lighter stage. The results of the correlation analysis confirmed the obtained data. The change in the value of vascular status indicators in patients with CHF with mid-range ejection fraction indicates the progression of disorders in the “work” of the vascular endothelium and its ability to maintain a balance between vasoconstrictors and vasodilators, which contributes to the progression of CHF.

Keywords: chronic heart failure, ejection fraction, mid-range ejection fraction, microcirculation, endothelial dysfunction

эндокринной активности сосудистого эндотелия и выявлению его роли не только в физиологических процессах организма, но и в ряде патологических изменений стало появляться огромное количество исследований в различных областях медицины [2, 3]. Каждое новое исследование до сих подтверждает, что нарушения в работе этого «маленького эндокринного органа» могут сигнализировать о начале серьезных патологических изменений и развитии ряда заболеваний [4, 5].

Исключением не являются сердечно-сосудистые заболевания [6]. При этом лидирующую позицию по проценту инвалидизации и смертности среди населения уже долгие годы занимает хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Ее роль в патогенезе нарушений в состоянии сосудистого эндотелия к настоящему времени является доказанной большим количеством исследований [7, 8].

Одним из ведущих прогностических критериев ХСН является фракция выброса левого желудочка, оценка которой проводится обязательно всем пациентам с ХСН. В свете пересмотра клинических рекомендаций от 2017 г. стали выделять группу пациентов с промежуточной фракцией выброса. Ранее пациентов с промежуточной фракцией выброса относили к «серой зоне», и необходимость изучения данной группы пациентов отдельно от пациентов с сохраненной фракцией выброса была дискуссионной [9, 10].

Все вышесказанное обуславливает интерес к изучению всех звеньев и механизмов патогенеза ХСН, в том числе состояния сосудистого эндотелия у пациентов с промежуточной фракцией выброса.

Цель исследования: провести анализ показателей состояния сосудистого эндотелия и оценить выраженность эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса.

Материалы и методы исследования. Для данного исследования были отобраны (по критериям включения и исключения) 213 пациентов с ХСН. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от фракции выброса левого желудочка:

- 1) пациенты с сохраненной фракцией выброса (сохФВ) (в качестве группы сравнения);
- 2) пациенты с промежуточной фракцией выброса (промФВ) (таблица).

Характеристика групп пациентов с ХСН

Показатель	сохФВ, 50% и >, n=148	промФВ, 40–49%, n=65
Стадия ХСН, n		
I	78 (52,7%)	31 (47,7%)
IIА	44 (29,7%)	21 (32,3%)
IIБ+ III	26 (17,6%)	13 (20%)

Гендерная принадлежность, n		
мужчины	50 (33,8%)	31 (47,7%)
женщины	98 (66,2%)	34 (52,3%)
Возраст, лет	53 [49; 60]	52 [48; 60]
Длительность симптомов ХСН, лет	6 [2; 9]	8 [2; 10]
6ТМХ, м	299 [137; 532]	282 [112; 507]
Баллы по ШОКС	7 [2;15]	7 [2; 16]
Критерии исключения пациентов из исследования	Отказ пациента от участия в исследовании, возраст старше 60 лет; индекс массы тела более 30 кг/м ² ; аортокоронарное шунтирование; острое или онкологическое заболевание	

Группа контроля была сформирована из соматически здоровых добровольцев (n=60), которые были сопоставимы по возрасту и гендерному составу с пациентами с ХСН. Характер исследования – одномоментное исследование. Период исследования, включая этап отбора пациентов и статистическую обработку данных, – 2013–2017 гг. Финансовая поддержка исследования: грант Президента РФ для победителей конкурса молодых кандидатов наук № МК-6200.2018.7.

С целью анализа показателей сосудистого эндотелия всем обследуемым лицам проводилась локальная ионофоретическая проба (ИФП) с ацетилхолином (АцХ) и нитропруссидом натрия (НпН) на аппарате «ЛАКК-02» (исполнение 1) с использованием «ЛАКК-ТЕСТ» (производитель ООО НПП «ЛАЗМА»). Были проанализированы следующие показатели:

- 1) t_{max} – время развития максимальной вазодилатации;
- 2) $t_{1/2}$ - время полувосстановления кровотока;
- 3) РКК – резерв капиллярного кровотока (выраженность вазодилатации).

Также рассчитывался показатель эндотелиальной функции (ПЭФ), ед., и оценивалась выраженность ЭД (по ранее предложенной методике, патент на изобретение RUS 2436091 11.06.2010).

В данном исследовании представлены результаты анализа значения показателей локальной ИФП с АцХ (показатели локальной ИФП с АцХ характеризуют эндотелийзависимую вазодилатацию), значение РКК локальной ИФП с НпН учитывали для расчета ПЭФ.

Обработка полученных данных проводилась при помощи программы STATISTICA 11.0, (StatSoft, Inc., США). Полученные результаты представлены в виде медианы и

процентилей: Me [5%; 95%]. Уровень статистической значимости принимался за $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. По результатам анализа значения показателей локальной ИФП с АцХ у лиц контрольной группы составили:

- 1) t_{\max} 130,0 [92,7; 164,1] секунд;
- 2) $t_{1/2}$ 168,7 [134,1; 196,9] секунд;
- 3) РКК 230,1 [169,3; 374,5] %.

У пациентов с промФВ I стадии значение t_{\max} было сопоставимо со значением в группе контроля. В группе пациентов с промФВ ПА стадии наблюдалось статистически значимо ($p < 0,001$) увеличение значения t_{\max} по сравнению с группой контроля. При этом у пациентов с промФВ ПБ+III стадии значение t_{\max} статистически значимо ($p < 0,001$) увеличивалось не только по сравнению с группой контроля, но и по сравнению с пациентами с промФВ I и ПА стадии. Следовательно, у пациентов с промФВ ПА и ПБ+III стадий вазодилатация в пробе с АцХ развивалась статистически значимо медленнее, чем в контрольной группе и чем у пациентов с промФВ I стадии. При сравнении данного показателя между пациентами с промФВ и сохФВ соответствующих стадий было установлено, что значение t_{\max} у пациентов данных групп было сопоставимо. Значит, темпы развития вазодилатации у пациентов с промФВ и пациентов с сохФВ были сопоставимы и соответствовали стадии заболевания.

Значение $t_{1/2}$ у пациентов с промФВ I стадии было сопоставимо с показателем контрольной группы (рис. 1).

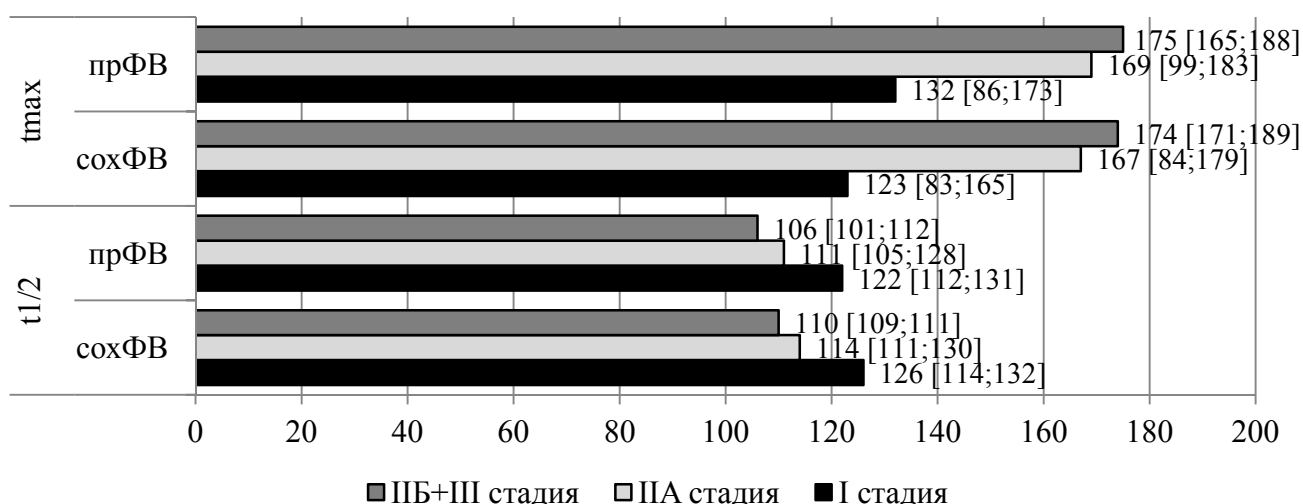


Рис. 1. Значение показателей локальной ИФП с АцХ (t_{\max} и $t_{1/2}$) у пациентов с ХСН в зависимости от стадии заболевания

У пациентов с промФВ ПА и ПБ+III стадий значение $t_{1/2}$ было статистически значимо ($p < 0,001$) меньше, чем у лиц контрольной группы. Причем у пациентов с промФВ ПА стадии

значение $t_{1/2}$ было статистически значимо меньше, чем у пациентов с промФВ I стадии ($p=0,041$), а у пациентов ПБ+III стадий – статистически значимо меньше, чем у пациентов с ХСН промФВ I и ПА стадии ($p<0,001$ и $p=0,021$ соответственно). Следовательно, у пациентов с промФВ мы наблюдали уменьшение способности микрососудов к поддержанию вазодилатации, на что указывало уменьшение значения $t_{1/2}$ у пациентов ПА, ПБ+III стадии. При этом при сравнении изменения уровня показателя $t_{1/2}$ между пациентами с сохФВ и промФВ соответствующей стадии значение $t_{1/2}$ в данных группах было сопоставимо.

У пациентов с промФВ I, ПА, ПБ+III стадии значение РКК было статистически значимо ($p<0,001$) меньше по сравнению с пациентами группы контроля (рис. 2).

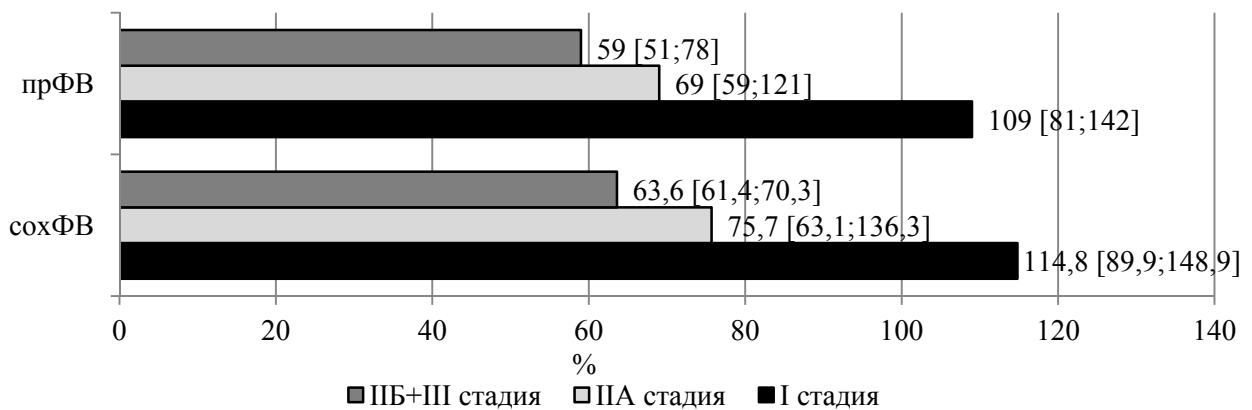


Рис. 2. Значение показателя РКК локальной ИФП с АцХ у пациентов с ХСН в зависимости от стадии заболевания

Кроме того, наблюдалось статистически значимое ($p<0,001$) уменьшение значения РКК у пациентов с промФВ ПА стадии по сравнению с пациентами с промФВ I стадии, а у пациентов ПБ+III стадий – по сравнению с группами пациентов с промФВ I и ПА стадий.

Значение РКК у пациентов с промФВ в сравнении с пациентами с сохФВ соответствующей стадии было статистически значимо меньше ($p=0,049$; $p=0,047$; $p=0,041$ для пациентов I, ПА, ПБ+III стадии соответственно).

При проведении корреляционного анализа было выявлено наличие корреляционной зависимости между стадией ХСН и показателями локальной ИФП у пациентов как с сохФВ, так и у пациентов с промФВ (рис. 3).

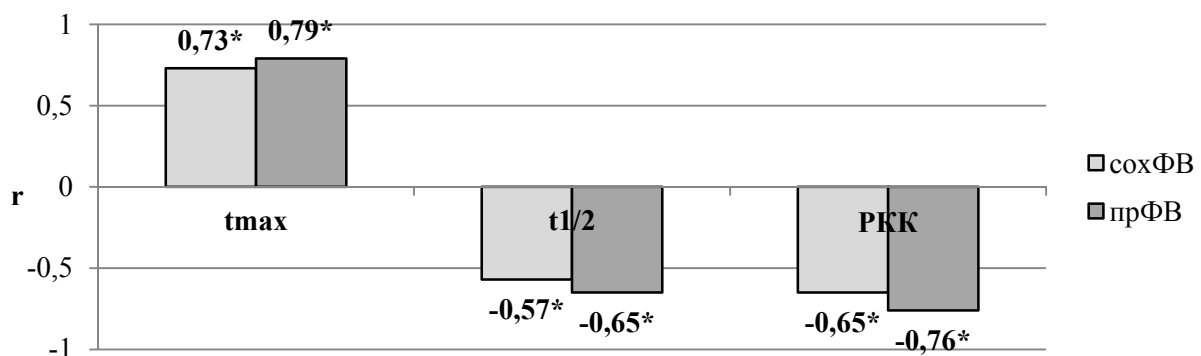


Рис. 3. Значение коэффициента корреляции (r) между стадией ХСН и показателями локальной ИФП у пациентов с ХСН (уровень статистической значимости коэффициента корреляции $p < 0,001$)*

У пациентов с промФВ и с сохФВ между стадией ХСН и значением t_{\max} наблюдалось наличие прямой корреляционной зависимости, а также наличие обратной корреляционной зависимости между стадией ХСН и значением $t_{1/2}$ и РКК средней и сильной силы связи. Сила корреляционной зависимости была больше у пациентов с промФВ в сравнении с пациентами с сохФВ.

Далее для выделения групп пациентов с умеренной и выраженной эндотелиальной дисфункцией (ЭД) в зависимости от стадии ХСН, используя значение показателя РКК локальной ИФП с АцХ и НпН, мы рассчитали значение ПЭФ у пациентов с сохФВ и промФВ. Нами были получены следующие данные:

- 1) лица контрольной группы – 1,58 [1,05; 2,35] ед.;
- 2) I стадия пациенты с сохФВ 0,96 [0,87; 0,98] ед.; пациенты с промФВ 0,91 [0,82; 0,95] ед.;
- 3) II стадия пациенты с сохФВ 0,82 [0,75; 0,96] ед.; промФВ 0,78 [0,69; 0,93] ед.;
- 4) III+IV стадии пациенты с сохФВ 0,78 [0,75; 0,81] ед.; промФВ 0,73 [0,66; 0,76] ед.

Значение ПЭФ у всех пациентов было статистически значимо меньше, чем у лиц контрольной группы. У пациентов с промФВ с более тяжелой стадией ХСН значение ПЭФ было статистически значимо меньше по сравнению с пациентами с более легкой стадией заболевания. Также значение ПЭФ у пациентов с промФВ в сравнении с пациентами с сохФВ соответствующей стадии было статистически значимо меньше.

Исходя из значения ПЭФ мы разделили пациентов по выраженности ЭД и рассчитали процентное распределение пациентов в зависимости от выраженности ЭД и от стадии ХСН.

1. Умеренная ЭД.

- 5) I стадия пациенты с сохФВ 100%; пациенты с промФВ 97%;
- 6) II стадия пациенты с сохФВ 34%; пациенты с промФВ 44%;
- 7) III+IV стадии пациенты с сохФВ 0%; пациенты с промФВ 0%.

2. Выраженная ЭД.

- 8) I стадия пациенты с сохФВ 0%; пациенты с промФВ 3%;
- 9) II стадия пациенты с сохФВ 66%; пациенты с промФВ 56%;
- 10) III+IV стадии пациенты с сохФВ 11%; пациенты с промФВ 100%.

Среди пациентов с умеренной ЭД с сохФВ и промФВ процентное распределение в зависимости от стадии заболевания было сопоставимо. Стоит отметить, что среди пациентов

как с сохФВ, так с и промФВ не наблюдалось пациентов с умеренной ЭД при ПБ+III стадии. Среди пациентов с выраженной ЭД I стадии не было зарегистрировано пациентов с сохФВ. Процентное распределение пациентов с выраженной ЭД ПА стадии было сопоставимо среди пациентов с сохФВ и промФВ. Среди пациентов ПБ+III стадии с выраженной ЭД было установлено статистически значимое ($p < 0,001$) преобладание количества пациентов с промФВ в сравнении с количеством пациентов с сохФВ.

Коэффициент корреляции между стадией ХСН и значениями ПЭФ, а также выраженностью ЭД у пациентов с промФВ составил: $r = -0,55$ ($p < 0,001$) и $r = 0,67$ ($p < 0,001$) соответственно, а у пациентов с сохФВ: $r = -0,52$ ($p < 0,001$) и $r = 0,42$ ($p < 0,001$) соответственно. Сила корреляционной зависимости была больше у пациентов с промФВ в сравнении с пациентами с сохФВ.

Заключение. По результатам анализа показателей состояния сосудистого эндотелия с проведением локальной ИФП в зависимости от стадии заболевания у пациентов с промФВ было выявлено следующее:

- 1) изменение значения t_{\max} и РКК регистрировалось у пациентов с I стадией заболевания по сравнению с лицами контрольной группы, также наблюдалось увеличение значения показателя $t_{1/2}$, но данное увеличение было статистически незначимо по сравнению с лицами контрольной группы;
- 2) изменения значений $t_{1/2}$, t_{\max} и РКК у пациентов ПА и ПБ+III стадий были статистически значимы по сравнению с лицами контрольной группы;
- 3) по сравнению с пациентами с сохФВ соответствующей стадии регистрировалось статистически незначимое изменение значения $t_{1/2}$, t_{\max} и РКК.

Также было установлено, что значение ПЭФ у пациентов с промФВ было статистически значимо меньше по сравнению как с лицами контрольной группы, так и с пациентами с сохФВ. При этом среди пациентов с умеренной ЭД с сохФВ и промФВ процентное распределение в зависимости от стадии заболевания было сопоставимо. Среди пациентов с выраженной ЭД I и ПА стадий процентное распределение было также сопоставимо, а среди пациентов ПБ+III стадии регистрировалось преобладание количества пациентов с промФВ. Полученные данные подтверждались результатами корреляционного анализа.

Таким образом, по результатам проведенного анализа установлено, что у пациентов с промФВ происходит изменение показателей состояния сосудистого эндотелия, свидетельствующее о развитии ЭД. При этом у пациентов с более тяжелой стадией заболевания данные изменения носят более выраженный характер. По сравнению с пациентами с сохФВ статистически значимые изменения показателей состояния сосудистого

эндотелия (РКК и ПЭФ) отражают ассоциацию ухудшения сократительной функции миокарда с усилением выраженности эндотелиальной дисфункции.

Изменение значения показателей состояния сосудистого эндотелия у пациентов с промФВ свидетельствует о прогрессировании нарушений в «работе» сосудистого эндотелия и способности его к поддержанию равновесия между вазоконстрикторами и вазодилататорами, что вносит вклад в прогрессирование ХСН.

Список литературы

1. Anggård E.E. The endothelium - the body's largest endocrine gland? *J Endocrinol.* 1990. vol. 127. no. 3. P. 371-375.
2. Воронина Л.П., Полунина О.С., Яценко М.К., Панцулая Г.Е., Уклистая Т. Гемодинамические типы микроциркуляции при бронхиальной астме // *Успехи современного естествознания.* 2006. № 1. С. 50а.
3. Smiljic S. The clinical significance of endocardial endothelial dysfunction. *Medicina (Kaunas).* 2017. vol. 53. no. 5. P. 295-302. DOI: 10.1016/j.medic.2017.08.003.
4. Садретдинов Р.А., Галимзянов Х.М. Изменения микрососудистого русла при инфекционных лихорадках // *Астраханский медицинский журнал.* 2012. Т. 7. № 2. С. 93-95.
5. Wu X., Zhang L., Miao Y., Yang J., Wang X., Wang C.C., Feng J., Wang L. Homocysteine causes vascular endothelial dysfunction by disrupting endoplasmic reticulum redox homeostasis. *Redox Biol.* 2018. vol. 20. P. 46-59. DOI: 10.1016/j.redox.2018.09.021.
6. Фатеева В.В., Воробьева О.В., Глазунов А.Б. Эндотелиальная дисфункция - фармакологическая мишень в терапии аффективных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *CONSILIUM MEDICUM.* 2017. Т. 19. № 2.1. С. 86-89.
7. Обрезан А.Г., Перуцкий Д.Н., Зарудский А.А. Механизмы снижения толерантности к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2017. Т. 12. № 4. С. 314-325.
8. Тепляков А.Т., Калюжин В.В., Калюжина Е.В., Черногорюк Г.Э., Рачковский М.И., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н., Лившиц И.К., Соловцов М.А., Чернявская Г.М. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности // *Бюллетень сибирской медицины.* 2017. Т. 16. № 1. С. 162-178.
9. Özlek B. Rationale, Design, and Methodology of the APOLLON trial: A comprehensive, observational registry of heart failure with midrange and preserved ejection fraction. *J Cardiol.* 2018. vol. 19. no. 5. P. 311-318.
10. Andronic A.A., Mihaila S., Cinteza M. Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction – a

New Category of Heart Failure or Still a Gray Zone. *Maedica (Buchar)*. 2016. vol. 11. no. 4. P. 320-324.