

**Сведения об авторах:**

Манвелян Элеонора Аслибековна, доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации;  
тел.: (8652)330853, 89097706695; e-mail: manveljan@rambler.ru

Степанян Светлана Армаисовна, аспирант; тел.: (8652)355068, 89886762226; e-mail: stepanyansvetlana@mail.ru

Манвелян Микаэль Михайлович, студент; тел.: 89682778125; e-mail: mik.manvelyan@mail.ru

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.12-008.46-07-018.74

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13029>

ISSN – 2073-8137

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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

Астраханский государственный медицинский университет, Россия

## CLINICAL-DIAGNOSTIC VALUE OF CONDUCTING PHARMACOLOGICAL TESTS FOR THE STUDY OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN CHRONIC HEART FAILURE

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

Astrakhan State Medical University, Russia

Изучено клинико-диагностическое значение проведения фармакологических проб для исследования функции эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза с сохранной фракцией выброса левого желудочка (СФВЛЖ) в зависимости от стадии заболевания.

Обследовано 148 больных ХСН ишемического генеза с СФВЛЖ методом лазерной доплеровской флоуметрии, дополненной ионофоретическими пробами с ацетилхолином и нитропруссидом натрия.

В ответ на введение эндотелий-независимого вазодилатора у больных ХСН с СФВЛЖ наблюдалось замедление реакции микрососудов, уменьшение времени сохранения вазодилатации и ее выраженности при увеличении стадии ХСН от I до IIA. В ответ на введение эндотелий-зависимого вазодилатора у больных ХСН с СФВЛЖ было выявлено увеличение времени развития вазодилатации при увеличении стадии ХСН до IIB–III, что отражало общую тенденцию снижения реактивности микрососудов при прогрессировании ХСН.

У больных ХСН с СФВЛЖ была обнаружена общая тенденция к уменьшению времени продолжительности и выраженности вазодилатации при увеличении стадии ХСН.

*Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка, лазерная доплеровская флоуметрия, вазодилатация*

To study the clinical diagnostic value of conducting pharmacological tests for the study of endothelial function in patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic genesis with preserved left ventricular ejection fraction (PLVEF) depending on the stage of the disease.

We examined 148 patients with chronic CHF of ischemic genesis with PLVEF by laser Doppler flowmetry of each patient, complemented by ionophoretic tests with acetylcholine and sodium nitroprusside.

In response to the introduction of an endothelium-independent vasodilator in patients with CHF with PLVEF, a slowing of the reaction of microvessels, a decrease in the time of preservation of vasodilation and its manifestation with an increase in the stage of CHF from I to IIA was observed. In response to the introduction of endothelium-dependent vasodilator in patients with CHF with and PLVEF an increase in time of development of vasodilation with increase stage of CHF to IIB–III was revealed, this reflected a general tendency of decreasing reactivity of the microvessels with the progression of heart failure.

In patients with CHF with PLVEF, a general tendency to decrease the duration and severity of vasodilation with an increase in CHF stage was found.

*Keywords: chronic heart failure, left ventricular ejection fraction, laser Doppler flowmetry, vasodilatation*

**Изучение и осмысление роли эндотелия в регуляции физиологических процессов в человеческом организме и в формировании патологических состояний является одним из наиболее значительных направлений медицинской науки последних десятилетий [5, 12]. Особый интерес изучение сосудистого эндотелия представляет в свете современных представлений о механизмах патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний [2, 7].**

Доказано, что эндотелий сосудов представляет собой гормонально активную ткань, которая регулирует сосудистый тонус путем высвобождения вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов и моделирует сократительную активность гладкомышечных клеток [6]. При различных сосудистых заболеваниях способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы снижается, тогда как образование вазоконстрикторных факторов сохраняется или увеличивается, что приводит к развитию дисфункции эндотелия (ДЭ), которая, в свою очередь, является ведущим механизмом в патогенезе развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [11]. У больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) данное явление представляет собой своеобразный механизм компенсации, направленный на повышение ударного объема и поддержание артериального давления (увеличение сократимости миокарда при нарастании постнагрузки). Но по мере прогрессирования ХСН данный компенсаторный механизм, приводя к микрососудистому ремоделированию, напротив, становится патологическим и во многом обуславливает клинические проявления ХСН [8, 10]. Исследования по изучению ДЭ при ХСН широко представлены [1, 3, 4, 9], однако ДЭ при различных формах ХСН остается практически неизученной.

Цель исследования: изучить клинико-диагностическое значение проведения фармакологических проб для исследования функции эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохранной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от стадии заболевания.

**Материал и методы.** Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект «Хроническая сердечная недостаточность с сохранной систолической функцией: эпидемиология, патогенез, прогноз» (МК-4540.2014.7). Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012, протокол № 2). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

Всего было обследовано 148 больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка (СФВЛЖ), которые были разделены на три группы в зависимости от стадии хронической сердечной недостаточности: первая группа: ХСН I – 93 больных; вторая группа: ХСН IIА – 44 больных; третья группа: ХСН IIБ+III – 11 больных. Группу контроля составили 60 соматически здоровых лиц Астраханского региона.

Все больные ХСН ишемического генеза находились на стационарном лечении в условиях кардиологического и терапевтического отделений ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 имени

В. И. Ленина» г. Астрахани. Медиана [5 и 95 процентиля] возраста больных ХСН составила 54 [47; 60] года. Больные ХСН в исследуемых группах, а также лица контрольной группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Критериями включения в исследование были наличие ХСН, возникшей на фоне подтвержденной ишемической болезни сердца: стабильная стенокардия напряжения 2–3 функционального класса, постинфарктный кардиосклероз, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия 2–3 степени; возраст не старше 60 лет. 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 и кожной микроциркуляции 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 для оценки сосудодвигательной функции эндотелия в ответ на введение эндотелий-независимого (5 % раствор нитропруссид натрия (НН)) и эндотелий-зависимого (5 % раствор ацетилхолина (АЦ)) вазодилататоров. В ходе обработки результатов ионофоретической пробы оценивали следующие показатели: Т2–Т4 – время развития максимальной вазодилатации (время от начала ионофореза раствора до развития максимального значения показателя микроциркуляции), Т4–Т6 – время восстановления кровотока (время от максимальной вазодилатации до возвращения показателя микроциркуляции к исходным значениям), РКК – резерв капиллярного кровотока (степень прироста показателя микроциркуляции в ответ на ионофорез препарата).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 12.0, Stat Soft, Inc. Критический уровень статистической значимости принимали 5 % ( $p=0,05$ ). Проверку нормальности распределения признака проводили с помощью статистического критерия (теста Колмогорова – Смирнова). Поскольку в исследуемых группах признаки имели распределение, отличное от нормального, для каждого показателя вычисляли медиану [5 и 95 процентиля].

**Результаты и обсуждение.** По результатам оценки доплерограмм в ответ на введение нитропруссид натрия в группе больных ХСН I значение Т2–Т4 НН было сопоставимо ( $p=0,797$ ) с группой контроля (табл.).

Таблица  
**Показатели эндотелий-независимой  
 и эндотелий-зависимой вазодилатации  
 у больных хронической сердечной недостаточностью  
 с сохраненной фракцией выброса левого желудочка  
 в зависимости от стадии ХСН**

Показатель	Группа контроля n=60	ХСН с СФВЛЖ n=148		
		ХСН I n=93	ХСН IIA n=44	ХСН IIB+III n=11
T2-T4 НН, сек	95,4 [65,9; 118,5]	97 [59; 134] p <sub>1</sub> =0,797	102 [73; 132] p <sub>1</sub> =0,014 p <sub>2</sub> =0,013	109 [98; 118] p <sub>1</sub> =0,009 p <sub>2</sub> =0,015 p <sub>3</sub> =0,111
T4-T6 НН, сек	155,1 [48,5; 187,9]	98 [37; 167] p <sub>1</sub> <0,001	65 [36; 87] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	44 [36; 45] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,019 p <sub>3</sub> =0,737
РКК НН, %	158,2 [107,9; 190]	126 [86; 161] p <sub>1</sub> <0,001	97 [84; 145] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	93 [83; 95] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> =0,135
T2-T4 АХ, сек	130,0 [92,7; 164,1]	123 [83; 165] p <sub>1</sub> =0,041	167 [84; 179] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	174 [171; 189] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> =0,154
T4-T6 АХ, сек	168,7 [134,1; 196,9]	126 [114; 132] p <sub>1</sub> <0,001	114 [111; 130] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	110 [109; 111] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001
РКК АХ, %	230,1 [169,3; 374,5]	114,8 [89,9; 148,9] p <sub>1</sub> <0,001	75,7 [63,1; 136,3] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	63,6 [61,4; 70,3] p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001

Примечание: p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий с группой контроля; p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий с группой больных ХСН с сохраненной систолической функцией I стадии; p<sub>3</sub> – уровень статистической значимости различий с группой больных ХСН с сохраненной систолической функцией IIA стадии.

В группе больных ХСН IIA значение T2–T4 НН было статистически значимо продолжительнее по сравнению с группой контроля и группой больных ХСН I (p=0,014, p=0,013 соответственно). Значение T2–T4 НН в группе больных ХСН IIB+III было статистически значимо продолжительнее по сравнению с группой контроля и группой больных ХСН I (p=0,009, p=0,015), но сопоставимо по сравнению с группой больных ХСН IIA (p=0,111).

В группе больных ХСН I значение T4–T6 НН было статистически значимо меньше (p<0,001), чем в группе контроля. В группе больных ХСН IIA значение T4–T6 НН было статистически значимо меньше как по сравнению с группой контроля, так и с группой больных ХСН I (p<0,001 и p<0,001 соответственно). В группе больных ХСН IIB+III значение T4–T6 НН было статистически значимо меньше по сравнению с группой контроля и группой больных ХСН I (p<0,001, p=0,019) и сопоставимо с группой ХСН IIA (p=0,737).

В группе больных ХСН I значение РКК НН было статистически значимо меньше (p<0,001), чем в группе контроля. Значение РКК НН в группе больных ХСН IIA было статистически значимо меньше по сравнению с группой контроля и группой больных ХСН I (p<0,001, p<0,001 соответственно). В группе больных ХСН IIB+III значение РКК НН было статистически значимо меньше по сравнению с группой контроля и группой больных ХСН I (p<0,001, p<0,001 соответственно) и сопоставимо с группой ХСН IIA (p=0,135).

Из полученных данных анализа доплерограмм в ответ на введение эндотелий-независимого вазоди-

лататора установлено, что у больных ХСН с СФВЛЖ наблюдалось замедление реакции микрососудов, уменьшение времени сохранения вазодилатации и ее выраженности при увеличении стадии ХСН от I до IIA. При дальнейшем прогрессировании ХСН до стадии IIB–III данная тенденция также сохранялась, однако значимых различий выявлено не было.

Был проведен анализ показателей доплерограмм с проведением ионофоретической пробы в ответ на введение эндотелий-зависимого вазодилатора ацетилхолина. В группе больных ХСН I значение T2–T4 АХ было статистически значимо меньше (p=0,041), чем в группе контроля. В группе больных ХСН IIA значение T2–T4 АХ было статистически значимо продолжительнее по сравнению с группой контроля и группой больных ХСН I (p<0,001 и p<0,001 соответственно). В группе больных ХСН IIB+III значение T2–T4 АХ было статистически значимо продолжительнее по сравнению с группой контроля, группой больных ХСН I (p<0,001 и p<0,001 соответственно) и статистически незначимо выше по сравнению с группой ХСН IIA (p=0,154).

Значение T4–T6 АХ в группе больных ХСН I было статистически значимо меньше (p<0,001), чем в группе контроля. В группе больных ХСН IIA значение T4–T6 АХ было статистически значимо меньше по сравнению с группой контроля и группой больных ХСН I (p<0,001 и p<0,001 соответственно). В группе больных ХСН IIB+III значение T4–T6 АХ было статистически значимо меньше по сравнению с группой контроля и группой больных ХСН I, а также по сравнению с группой больных ХСН IIA (p<0,001, p<0,001, p<0,001 соответственно).

Значение РКК АХ в группе больных ХСН I было статистически значимо меньше (p<0,001), чем в группе контроля. В группе больных ХСН IIA значение РКК АХ было статистически значимо меньше по сравнению с группой контроля и группой больных ХСН I (p<0,001 и p<0,001 соответственно). В группе больных ХСН IIB+III РКК АХ было статистически значимо меньше по сравнению с группой контроля и группой больных ХСН I, а также по сравнению с группой больных ХСН IIA (p<0,001, p<0,001, p<0,001 соответственно).

По данным анализа доплерограмм в ответ на введение эндотелий-зависимого вазодилатора выявлено, что для больных ХСН с СФВЛЖ I стадии в общем была характерна микрососудистая гиперреактивность. Для больных ХСН с СФВЛЖ II стадии характерным было уменьшение микрососудистой реактивности более чем у половины пациентов при сохранении у части пациентов увеличенной или сохраненной микрососудистой реактивности. При увеличении стадии ХСН до IIB–III у всех пациентов наблюдалось увеличение времени развития вазодилатации, что отражало общую тенденцию снижения реактивности микрососудов при прогрессировании ХСН.

**Заключение.** Замедление реакции микрососудов на ионофорез эндотелий-независимого вазодилатора, уменьшение времени сохранения вазодилатации и ее выраженности при увеличении стадии ХСН от I до IIA отражает ассоциацию утяжеления ХСН и прогрессирования микрососудистой гипореактивности. В то же время данный механизм может указывать на границы компенсаторного резерва микрососудов и истощение данного резерва при ХСН IIB–III стадии, что может быть использовано как для уточнения стадии ХСН, так и для определения объемов терапевтического воздействия.

Также в качестве критерия тяжести ХСН СФВ могут быть использованы особенности реакции микрососу-

дов на ионофорез эндотелий-зависимого вазодилатора. Микрососудистая гиперреактивность у пациентов с ХСН I стадии отражает роль ускорения развития вазодилатации (то есть темпов выделения вазодилаторов микрососудистым эндотелием) в процессах компенсации гемодинамики при начальной ХСН. С нарастанием тяжести ХСН до IIA стадии более половины пациентов исчерпывают компенсаторные возможности микрососудов к компенсации, а при тяжелой ХСН IIB–III стадии у всех пациентов эндотелий микрососудов замедляет выделение вазодилаторов.

Уменьшение выраженности и продолжительности вазодилатации при увеличении стадии ХСН отража-

ло прогрессирование эндотелиальной дисфункции у этих пациентов, достигавшей своего максимума уже при ХСН IIA стадии и существенно не менявшейся при дальнейшем утяжелении ХСН.

Таким образом, у больных ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка прослеживалась общая тенденция к уменьшению времени продолжительности и выраженности вазодилатации при увеличении стадии ХСН и прогрессировании застойных явлений в периферическом сосудистом русле, что может усугублять тканевую гипоперфузию и, как следствие, приводить к полиорганной недостаточности.

### Литература

1. Абдуллаева, С. С. Особенности реологических и микроциркуляторных показателей у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью / С. С. Абдуллаева, В. В. Якушевич, А. С. Петроченко [и др.] // Ярославский педагогический вестник. – 2012. – Т. 3, № 3. – С. 162–168.
2. Ахминеева, А. Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца / А. Х. Ахминеева // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 3. – С. 20–23.
3. 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.
4. Бокерия, О. Л. Оценка влияния низкоинтенсивных электромагнитных полей на эндотелиальную функцию у больных с хронической сердечной недостаточностью / О. Л. Бокерия, А. М. Куулар // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 86–92.
5. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 659–665.

### References

1. Abdullaeva S. S., Jakusevich V. V., Petrochenko A. S., Tihomirova I. A., Osljakova A. O. *Jaroslavskij pedagogicheskij vestnik*. – *Yaroslavl pedagogical Bulletin*. 2012;3(3):162-168.
2. Ahmineeva A. H. *Terapevticheskij arhiv*. – *Therapeutic archive*. 2014;86(3):20-23.
3. Berezin A. E., Kremzer A. A., Samura T. A. *Serdce i sosudy*. – *The heart and blood vessels*. 2015;1:10-15.
4. Bokerija O. L., Kuular A. M. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. – *Saratov journal of medical scientific*. 2014;10(1):86-92.
5. Mel'nikova Ju. S., Makarova T. P. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. – *Kazan medical journal*. 2015;96(4):659-665.
6. Titov V. N. *Uspehi sovremennoj biologii*. – *Successes of modern biology*. 2010;130(4):360-380.

6. Титов, В. Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин. Артериолы мышечного типа как перистальтические насосы / В. Н. Титов // Успехи современной биологии. – 2010. – Т. 130, № 4. – С. 360–380.
7. Яценко, М. К. Коррекция микроциркуляторных нарушений у больных с ишемической болезнью сердца / М. К. Яценко, Т. В. Прокофьева, Л. П. Воронина, О. С. Полунина // Астраханский медицинский журнал. – 2009. – Т. 4, № 3. – С. 92–98.
8. Fang, Y. C. Role of microRNAs in vascular remodeling / Y. C. Fang, C. H. Yeh // *Current Molecular Medicine*. – 2015. – Vol. 15, № 8. – P. 684–696.
9. 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.
10. Santulli, G. MicroRNAs and endothelial (Dys) function / G. Santulli // *Journal of Cellular Physiology*. – 2016. – Vol. 231, № 8. – P. 1638–1644.
11. Widmer, R. J. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease / R. J. Widmer, A. Lerman // *Global Cardiology Science and practice*. – 2014. – № 43. – P. 291–308.
12. Zakirova, N. E. The role of immune inflammatory reactions and endothelial dysfunction in myocardial remodeling and progression of ischemic heart disease / N. E. Zakirova, A. N. Zakirova // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2014. – Vol. 10, № 5. – P. 488–494.

7. Jacenko M. K., Prokof'eva T. V., Voronina L. P., Polunina O. S. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. – *Astrakhan medical journal*. 2009;4(3):92-98.
8. Fang Y. C., Yeh C.H. *Current Molecular Medicine*. 2015;15(8): 684-696.
9. Pearson M. J., Smart N. A. *Journal of Cardiology*. 2016;231:234-243.
10. Santulli G. *Journal of Cellular Physiology*. 2016;231(8):1638-1644.
11. Widmer R. J., Lerman A. *Global Cardiology Science and practice*. 2014;43:291-308.
12. Zakirova N. E., Zakirova A. N. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(5):488-494.

### Сведения об авторах:

Полунина Екатерина Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ краевой инфекционной патологии (Астраханский ГМУ); тел.: (8512)524143, 89086184178; e-mail: gilti@yandex.ru

Воронина Людмила Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета; тел.: (8512)524143, 89171815071; e-mail: voroninaluda74@mail.ru

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой; тел.: (8512)524143, 8999601303; e-mail: admed@yandex.ru

Севостьянова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент; тел.: (8512)524143, 89171968458; e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru