

616.12.-008.46:615.7-009-085

У.К. Камілова,

Ч.А. Абдуллаева

Ташкентская медицинская академия,  
г.Ташкент, Узбекистан

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, функциональное состояние эндотелия, эндотелийзависимая дисфункция эндотелия, фактор фон Виллебранда.

**Резюме.** Обследовано 103 пациента мужского пола, в возрасте от 40 до 55 лет с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), осложненным хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Все больные были распределены на три группы по функциональному классу (ФК) ХСН согласно Нью-йоркской классификации кардиологов (NYHA). Сосудодвигательную функцию эндотелия плечевой артерии (ПА) оценивали доплерографическим методом. Уровень ФФВ определяли с помощью количественного иммуноферментного метода. Оценивая взаимосвязь между тяжестью ХСН и степенью выраженности эндотелиальной дисфункции, мы установили, что у всех больных ХСН имела место эндотелиальная дисфункция, причем ее тяжесть увеличивалась при прогрессировании ХСН. Результаты исследования показали, что уровень ФФВ, определяемый в плазме крови у больных ХСН, зависит от клинического течения заболевания и прогрессирования его.

### Введение

ХСН является одной из основных проблем современной кардиологии ввиду растущей распространенности и неблагоприятного прогноза. Показано, что в патогенезе ХСН, наряду с нарушениями нейроэндокринной регуляции - активацией симпатико-адреналовой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, важная роль отводится дисфункции эндотелия (ДЭ) [2, 4], которая характеризуется уменьшением дилатации сосудов и нарастанием вазоконстрикции за счет уменьшения выработки NO, активации системы цитокинов и нарушения тромборезистентности сосудистой стенки [1,3]. Показано, что при ДЭ резко возрастает прокоагулянтная активность эндотелия, повышается его адгезивность к тромбоцитам и другим клеточным элементам крови. Ведущую роль в возникновении тромбоцитарного тромба играет и синтезируемый эндотелием фактор Виллебранда, с помощью которого формируется связка между субэндотелием и тромбоцитами через его IIb/IIIa интегринальные рецепторы. Адгезия тромбоцитов при участии фактора фон Виллебранда (ФФВ) - первый этап в образовании тромба. Фактор Виллебранда (примерно 15% от циркулирующего количества) также содержится в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов. Однако в обычном состоянии основное количество циркулирующего ФФВ имеет эндотелиальное происхождение [5].

Активные формы кислорода образующиеся при усилении окислительного стресса могут повреждать эндотелий сосудов и снижать секрецию оксида азота (NO), что ведет к усугублению ДЭ, проявляющейся усиленной вазоконстрикцией, гиперкоагуляцией и пролиферацией гладких мышечных клеток [7, 8]. Доказано, что основными маркерами дисфункции эндотелия являются снижение эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов, изменение содержания в крови регуляторных пептидов: эндотелина-1, ФФВ [10]. Снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, тромборезистентности сосудистой стенки и увеличение выработки эндотелинов, участвуя в патогенезе ХСН, усугубляют процессы сердечно-сосудистого ремоделирования [6].

### Цель исследования

Оценить функциональное состояние эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью.

### Материал и методы

Обследовано 103 больных мужского пола, в возрасте от 40 до 55 лет с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), осложненным ХСН. Все больные были разделены на три группы по функциональному классу (ФК) ХСН согласно Нью-Йоркской классификации кардиологов

(NYHA) по данным проведения теста 6-минутной ходьбы (ТШХ): 1-ю группу составили 28 больных ХСН I ФК, 2-ю группу 46 больных II ФК и 3-ю группу - 29 больных III ФК по классификации NYHA. В обследование не включали больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, сахарным диабетом, нарушениями ритма сердца, хронической обструктивной болезнью легких. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев. Сосудодвигательную функцию эндотелия плечевой артерии (ПА) оценивали доплерографическим методом по методике D. S. Celermajer (1992) на аппарате MEDISON SONOACE-X6 (Южная Корея) с применением линейного датчика 70,5 МГц. Нормальной реакцией ПА считали ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. Меньшую степень вазодилатации и вазоконстрикцию считали патологической реакцией. Оценивали следующие параметры: D- диаметр ПА, см; D1- диаметр ПА после пробы с РГ, см; Vs - систолическая скорость кровотока в ПА, м/с; Vd - диастолическая скорость кровотока в ПА, м/с; Vcp - средняя скорость кровотока в ПА, м/с; Pi - пульсационный индекс:  $PI = (Vs - Vd) / Vcp$ , отн. ед.; Ri - резистивный индекс:  $Ri = (Vs - Vd) / Vs$ , отн. ед.; ЭЗВД =  $(D1 - D) / D \times 100\%$ ; K- чувствительность ПА, усл. ед. Уровень ФФВ определяли с помощью количественного иммуноферментного метода, используя реактивы СПО "РЕНАМ". Принцип исследования сочетает двухшаговый иммуноферментный анализ с конечным флюоресцентным энзимсвязанным анализом. Результат автоматически рассчитывался прибором относительно калибровочной кривой. Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием пакета электронных таблиц ЕСХЕL 6.0. Параметры описывались в виде: среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Если не соблюдался нормальный закон распределения, данные описывали в виде медиана  $\pm$  стандартное отклонение. Распределение оценивали по критерию Смирнова-Колмогорова. При нормальном распределении значений межгрупповые сравнения количественных переменных проводили с использованием критерия (t) Стьюдента: для случаев равных и неравных дисперсий. Для оценки различия средних по двум группам при несоответствии чисел нормальному закону распределения использовался ранговый критерий Вилкоксона. Данные в динамике анализировали

соответствующими парными критериями.

### Обсуждение результатов исследования

Оценивая взаимосвязь между тяжестью ХСН и степенью выраженности эндотелиальной дисфункции, мы установили, что у всех больных ХСН имела место ДЭ, причем ее тяжесть увеличивалась при прогрессировании ХСН. Изучение показателей ДЭ, оцениваемые по результатам вазомоторной реакции ПА выявили, что у больных с I ФК ХСН систолическая скорость кровотока (Vs) в ПА была ниже на 19,6 % ( $p < 0,05$ ), а диастолическая скорость (Vd) на 33,4 % ниже по сравнению с показателями контрольной группой ( $p < 0,01$ ). При этом средняя скорость кровотока снизилась на 23%, составляя  $-46,9 \pm 1,85$  см/с против  $60,9 \pm 2,52$  см/с контрольной группы ( $p < 0,01$ ). Анализ исходных данных резистивного индекса Ri - отражающий состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения показал, что у больных с I ФК ХСН данный показатель был достоверно выше по сравнению с контрольной группой на 9,5 %, а пульсативный индекс, косвенно отражающий тонус сосуда превышал показатели контрольной группы на 11,8 % ( $p < 0,05$ ). Эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) составила в контрольной группе  $11,4 \pm 1,7$  %, а у больных с I ФК отмечалось снижение этого показателя на 22,5 % по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Изменения диаметра ПА на реактивную гиперемии в контрольной группе идет с нарастанием диаметра сосуда, в отличие от больных ХСН, у которых после проведения компрессионной пробы идет уменьшение диаметра сосуда.

У больных с II ФК ХСН отмечалось снижение диаметра ПА на 6,9 %, по сравнению с показателями контрольной группы. Снижение систолической и диастолической скоростей кровотока в ПА составило 25,9 % и 38,2 % ( $p < 0,01$ ), соответственно, по сравнению с контрольной группой. Средняя скорость кровотока у больных с II ФК ХСН была снижена на 29,7 %, тогда как резистивный и пульсативный индексы были достоверно выше на 13,8 и 21,4 % по сравнению с данными здоровых лиц ( $p < 0,01$ ). Отмечалось снижение ЭЗВД и чувствительности ПА к напряжению сдвига у больных с II ФК ХСН на 31,2 и 26,5% от показателей контрольной группы ( $p < 0,01$ ). Анализ результатов исследования показал, что дисфункция эндотелия у больных ХСН была связана с прогрессированием заболевания и характеризовалась снижением ЭЗВД, выраженной парадоксальной

**Таблиця 1**

**Исходное состояние кровотока в плечевой артерии у больных с I - III ФК ХСН (M±SD)**

Показатели	КГ	ФК I	ФК II	ФК III
D, см	0,41±0,02	0,43±0,023	0,39±0,034**	0,35±0,012**
D <sub>1</sub> , см	0,47±0,027	0,49±0,022*	0,41±0,049**	0,36±0,013**
V <sub>s</sub> , см/с	93,02±2,64	74,09±1,9*	68,34±1,71*	66,3±2,12**
V <sub>d</sub> , см/с	29,43±2,21	19,63±1,45	18,12±1,35	12,66±1,2
V <sub>ср</sub> , см/с	60,9±2,52	46,9±1,85*	42,74±1,41**	39,64±1,74*
R <sub>i</sub> , отн.ед	0,65±0,02	0,745±0,018	0,77±0,015	0,87±0,014**
P <sub>i</sub> , отн.ед	1,06±0,06	1,185±0,06*	1,26±0,04*	1,4±0,049*
ЭЗВД, %	11,1±1,8	8,84±1,0*	7,85±1,1**	5,17±3,9***
K, усл. ед.	0,14±0,021	0,10±0,012	0,103±0,012**	0,06±0,028**

Примечание: достоверное отличие от контроля: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001

вазоконстрикцией, которые были более выражены у больных с III ФК ХСН [9]. Снижение систолической скорости кровотока у этой группы больных составило 26,1 %, диастолической - на 57 % (p<0,001), соответственно по сравнению с контрольной группой. Отмечалось снижение и средней скорости кровотока на 34,8 % по сравнению с данными здоровых лиц, составляя 36,7±1,49 см/с соответственно. У больных III ФК ХСН ЭЗВД составил 5±3,9 % соответственно, против 11,4±1,7 %, контрольной группы, т.е. отмечалось снижение этого показателя на 54,7 % (p<0,001), которое сопровождалось выраженным снижением показателя чувствительности ПА к напряжению сдвига - на 59,7% (p<0,001). Пульсативный и резистивный индексы превышали показатели контрольной группы на 35,5 (p<0,05) и 28,4 % (p<0,01). При этом ЭЗВД снизилась у 66 % больных, у 28 % отмечалась паталогическая вазоконстрикция и лишь у 4 % больных ЭЗВД

сохранялась в норме.

Изменения уровня ФФВ в плазме крови является экспериментально и клинически доказанным маркером отражающий функциональное состояние эндотелия. Анализ результатов исследования показал, что исходный его уровень у больных I ФК ХСН был выше показателей контрольной группы на 12,2 %, составляя 128,2±6,5 % соответственно, против 114±4,2 % у здоровых лиц (табл. 2). У больных со II ФК ХСН отмечалась достоверное увеличение уровня ФФВ, по сравнению с показателями контрольной группы на 30,7 % соответственно, составляя 149±4,12 % (p<0,01).

У больных же с III ФК ХСН этот показатель составил - 174,2±5,28 % и был достоверно выше на 52,6% (p<0,001), чем в контрольной группе, соответственно. Результаты исследования показали, что уровень ФФВ, определяемый в плазме

**Таблиця 2**

**Исходные показатели фактора фон Виллебранда у больных с I - III ФК ХСН (M±SD)**

Показатели	КГ	ФК I	ФК II	ФК III
<b>ФФВ, %</b>	114±4,2	128,2±6,5	149±4,12 **	174,2±5,28**

крови у больных ХСН, зависит от клинического течения заболевания и прогрессирования его (p<0,01).

#### Вывод

Таким образом, у больных ХСН, отмечаются нарушения эндотелийзависимой функции эндо-

телия, характеризующиеся уменьшением диаметра ПА и снижением скорости кровотока, увеличением гуморального маркера - ФФВ, которые наиболее выражены у больных с III ФК, что требует коррекции путем включения в терапию больных ХСН лекарственных средств, спо-

собствующих улучшению функционального состояния эндотелия.

### Перспективы дальнейших исследований

В дальнейшем планируется разработка путей коррекции дисфункции эндотелия у больных ХСН.

**Литература.** 1. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции /Ю.Н.Беленков, Е.В.Привалова, Ю.А. Данилогорская [и др.] // Кардиол. серд.-сосуд. хир. - 2009. -№1.-С.4-9. 2. Шоалимова З.М. Изучение функционального состояния эндотелия у больных постинфарктным кардиосклерозом, осложненного хронической сердечной недостаточностью /З.М. Шоалимова, С.М.Шукурджанова, У.К. Камилова // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана.- 2007.- №1.- С.49-50. 3. Шляхто Е.В. Клеточные и молекулярногенетические аспекты эндотелиальной дисфункции /Е.В.Шляхто, О.А.Беркович, О.М.Моисеева //Вестник РАМН. -2005.- №3.- С.24-27. 4. Bauersachs J. Endothelial dysfunction in heart failure / J.Bauersachs, J. D.Widder // Pharmacological Reports -2008; -№60. -P. 119-126. 5. ADAMTS13 and von Willebrand factor and the risk of myocardial infarction in men / C.K.Chion, C.J.Doggen, J.T.Crawley [et al.] // Blood. -2007.- №109.-P. 1998-2000. 6. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death /D.Fischer, S.Rossa, U.Landmesser [et al.] // Eur Heart J.-2005. -№26. -P.65-69. 7. Circulating microparticles carry a functional endothelial Nitric Oxide synthase that is decreased in patients with endothelial dysfunction / P.Horn, M.M. Cortese Krott, A.Nicolas [et al.] // J. Am. Heart Assoc. - 2012.-№ 2. e003764 8. Shear-induced endothelial mechanotransduction: the interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications /H.J.Hsieh, C.A.Liu, B. Huang [et al.] //J. Biomed Sci. -2014.-Vol.21, -№1.-P.3. 9. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure / S.D. Katz, K.Hryniewicz, I.Hriljac [et al.] //Circulation -2005. -№111. -P. 310-314. 10. Von Willebrand factor predicts major bleeding and mortality during oral anticoagulant treatment /M. Lind, K.Boman, L.Johansson [et al.] // Journal of Internal Medicine. - 2012.-№ 271.-P239-246.

### ФУНКЦИОНАЛЬНИ ТА ГУМОРАЛЬНИ ПОКАЗНИКИ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ

У.К. Камілова, Ч.А. Абдуллаєва

**Резюме.** Обстежено 103 хворих чоловічої статі, віком від 40 до 55 років з постінфарктним кардіосклерозом (ПІКС), ускладненим хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Всі хворі були розподілені на три групи за функціональним класом (ФК) ХСН згідно Нью-Йоркської класифікації кардіологів (НУНА). Судиннорухову функцію ендотелію плечової артерії (ПА) оцінювали за доплерографічним методом. Рівень ФФВ визначали за допомогою кількісного імуноферментного методу. Оцінюючи взаємозв'язок між тяжкістю ХСН і ступенем вираженості ендотеліальної дисфункції, ми встановили, що у всіх хворих ХСН мала місце ендотеліальна дисфункція, її тяжкість збільшувалася при прогресуванні ХСН. Результати дослідження показали, що рівень ФФВ, який визначається в плазмі крові у хворих на ХСН, залежить від клінічного перебігу захворювання та його прогресування.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, функціональний стан ендотелію, ендотеліозалежна дисфункція ендотелію, фактор фон Віллебранда.

### FUNCTIONAL AND HUMORAL INDICATORS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

U.K.Kamilova, Ch.A.Abdullaeva

**Abstract.** 103 male patients, aged 40 to 55 years with postinfarction cardiosclerosis (PICS), a complicated with chronic heart failure (CHF) have been surveyed. All patients were divided into three groups according to functional class (FC) CHF according to the New York Heart Classification (NYHA). Vasomotor endothelial function of the brachial artery (PA) was evaluated with dopplerographic method. VWF levels were determined using quantitative enzyme immunoassay method. Assessing the relationship between the severity of heart failure and the degree of endothelial dysfunction, we have determined that all patients with CHF suffered from endothelial dysfunction, and its severity increased with progression of CHF. The results of the research have shown that the level of vWF determined in the blood plasma of patients with CHF depends on the clinical course of the disease and its progression.

**Key words:** chronic heart failure, endothelial function, endothelium-dependent endothelial dysfunction, von Willebrand factor.

Medical University, Tashkent, Uzbekistan

*Clin. and experim. pathol.* - 2014. - Vol.13, №1 (47).-P.38-41.

Надійшла до редакції 07.03.2014

Рецензент – проф. Т.О. Ілацук

© У.К. Камілова, Ч.А. Абдуллаєва, 2014