

УДК 616-008.6+611.018.74+616.12-008.315

Курилів Г. М.

## ВИРАЖЕНІСТЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ

ВДНЗУ Івано-Франківський національний медичний університет

Для вивчення показників ендотеліальної дисфункції проводилось спостереження за 152 хворими із ХСН II А стадії, III ФК (NYHA) із ЗФВ ЛШ та СД ЛШ. У обстежених хворих спостерігається ендотеліальна дисфункція. Виявлено, що діаметр плечової артерії в умовах реактивної гіперемії ( $D_{pg}$ ) достовірно менший ( $p < 0,001$ ), ніж у здорових людей та майже не збільшується відносно вихідного діаметру ПА ( $D_0$ ) ( $p_1 > 0,05$ ). Величина приросту діаметру ПА ( $D_{pg}, \%$ ) в обстежених хворих була достовірно нижчою, ніж у групі здорових ( $p < 0,001$ ). В тесті з нітрогліцерином діаметр ПА був достовірно меншим, ніж у здорових людей ( $p < 0,001$ ) і змінювався недостовірно відносно її вихідного діаметра ( $p > 0,05$ ). Величина приросту діаметру ПА після прийому нітрогліцерину сублінгвально була достовірно меншою, ніж у здорових людей ( $p < 0,001$ ) та не відповідала нормальній реакції розширення ПА на фоні дії нітрогліцерину. Проте, різниця значення динаміки діаметру ПА в залежності від варіанту дисфункції не достовірна ( $p > 0,05$ ). У хворих із ЗФВ ЛШ концентрація ЕТ-1 становила  $(7,06 \pm 0,07)$  пг/мл, що перевищувало значення цього показника у здорових людей на 34,0% ( $5,27 \pm 0,30$ ) пг/мл ( $p < 0,001$ ). У хворих із СД ЛШ концентрація ЕТ-1 достовірно перевищувала показник здорових людей на 50,9% ( $7,95 \pm 0,05$  проти  $5,27 \pm 0,30$ ) пг/мл, ( $p < 0,001$ ). Ендотеліальна дисфункція у хворих із ЗФВ ЛШ менш виражена, ніж у хворих із СД ЛШ ( $p < 0,05$ ).

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, ендотеліальна дисфункція, ендотелін-1.

### Вступ

В патогенезі розвитку і прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН) важливе місце займає ендотеліальна дисфункція (ЕД), яка є дисбалансом між системами локальної регуляції гомеостазу і судинного тону. Відомо, що у фізіологічних умовах ендотелій секретує вазоконстриктори (ангіотензин II, ендотелін-1, вільні радикали, тромбоксан A2) та вазодилататори (оксид азоту, ендотеліальний гіперполяризуючий релаксуючий фактор, простациклін), ефекти яких в нормальних умовах збалансовані. Під дією різноманітних факторів ризику розвивається ЕД з переважанням вазоконстрикторних реакцій у вигляді підвищеного судинного тону і місцевого спазму. При нетривалій дії пошкоджувальних факторів функція судин швидко відновлюється, проте, їх тривала дія, на думку багатьох дослідників, викликає поступове виснаження і спотворює компенсаторну здатність ендотелію до дилатації, а відповіддю ендотеліоцитів на звичайні стимули є вазоконстрикція і проліферація [1, 3, 5]. Як відомо, ендотеліальна дисфункція обмежує вазодилаторні резерви, сприяє підвищенню ризику тромбоутворення, тромбозу, системного емболізму, активації імункомпетентних клітин та медіаторів цитокінового каскаду, які ініціюють системну імунзапальну активацію [4,2]. Як наслідок - ЕД відіграє певну роль не тільки в атерогенезі та ішемії міокарду, але й у ремоделюванні лівого шлуночка і прогресуванні серцевої недостатності. Недостатній синтез ендотеліозалежного релаксуючого фактора NO і зниження ендотеліозалежної вазодилатації корелюють з надмірним виділенням ендотеліну-1 (ЕТ-1) [6,7].

### Мета дослідження

Вивчити стан функції ендотелію у хворих на хронічну серцеву недостатність.

### Матеріали та методи

Для вивчення показників ендотеліальної дисфункції нами проводилось динамічне спостереження за 152 хворими із ХСН II А стадії, III ФК (NYHA) зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ЗФВ ЛШ) та систолічною дисфункцією лівого шлуночка (СД ЛШ), які розвинулись на фоні ішемічної хвороби серця та перенесеного інфаркту міокарда (100%). Обстеження та спостереження за хворими проводили на базі обласного клінічного кардіологічного диспансеру м. Івано-Франківська (клінічна база кафедри внутрішньої медицини №2). У 78 хворих (51,6%) діагностовано ХСН з ЗФВ ЛШ, а у 74 хворих (48,4%) – ХСН із СД ЛШ. Серед обстежених хворих переважали чоловіки – 127 осіб (83,7%), жінок було 25 осіб (16,3%). Середній вік хворих становив  $56,1 \pm 0,4$  років. Групу контролю норми склали 15 практично здорових осіб, серед яких було 3 жінки та 12 чоловіків.

Критерії включення хворих у дослідження були наступними: перенесений Q-інфаркт міокарда різної локалізації в анамнезі, ХСН II А ФК III (NYHA) із ЗФВЛШ та СДЛШ.

Функцію ендотелію оцінювали за допомогою ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії (ЕЗВПА) за методикою, розробленою D. Celermajer із співавторами [3]. Для дослідження характеристик плечової артерії використовували лінійний датчик з частотним діапазоном 7,5 МГц. Вимірювали діаметр плечової артерії (ПА) в позадозв'язному розрізі на 2-15 см вище ліктьового згину. Манжету сфігмоманометра наповнювали до тиску на 50 мм.рт.ст. вище рівня систолічного тиску хворого. Тривалість фази оклюзії складала 5 хвилин. Нормальною реакцією ПА вважали її дилатацію на фоні реактивної гіперемії через 90 с на 10% і більше від початкового діаметру, менші показники або вазоконстрикцію

розцінювали як недостатню ендотелійзалежну вазодилатацію [5]. Визначали також ендотелій-незалежну вазодилатацію (ЕНВД). Для цього пацієнт відпочивав протягом 15–20 хв, потім приймав сублінгвально 0,5 мг нітрогліцерину, і через 5 хв після цього дослідження повторювали. Нормальною реакцією вважали приріст діляції ПА після прийому нітрогліцерину  $\geq 20\%$  від початкового діаметра. Отримані результати оцінювали в відсотковому відношенні відповідно

до вихідних величин. Вміст ендотеліну-1 у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням наборів «Biomedica» (Австрія) на аналізаторі Stat- Fax 2100.

### Результати та їх обговорення

У хворих із ХСН II А стадії із ЗФВ ЛШ та СД ЛШ, III ФК (NYHA) спостерігається ендотеліальна дисфункція (табл.1).

Таблиця 1.

Характеристика ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації в тесті реактивної гіперемії Celermayer et al. у хворих із ХСН II А стадії зі ЗФВ ЛШ та СД ЛШ, ФК III (NYHA), (M $\pm$ m)

Показники	ХСН (n=152)		
	Здорові n=15	ЗФВ ЛШ n=78	СД ЛШ n=74
D0, мм	5,06 $\pm$ 0,11 p<0,001	4,64 $\pm$ 0,08 p1>0,05	4,62 $\pm$ 0,11 p1>0,05
Дрг, мм	6,19 $\pm$ 0,09 p<0,001	5,07 $\pm$ 0,09	5,01 $\pm$ 0,08
Дрг,% ЕЗВД	22,33 $\pm$ 2,49 p<0,001	9,27 $\pm$ 0,94	8,44 $\pm$ 0,87
Днг, мм	7,13 $\pm$ 0,12 p<0,001	5,46 $\pm$ 0,11 p2>0,05	5,32 $\pm$ 0,11 p2>0,05
Днг,% ЕНВД	40,91 $\pm$ 2,87 p<0,001	17,67 $\pm$ 1,35	15,15 $\pm$ 1,96
ЕТ-1, пг/мл	5,27 $\pm$ 0,30 p<0,001	7,06 $\pm$ 0,07	7,95 $\pm$ 0,05

Примітки: D0 – вихідний діаметр плечової артерії;  
Дрг – діаметр плечової артерії в умовах реактивної гіперемії;  
Днг – діаметр плечової артерії через 5 хв. після прийому нітрогліцерину;  
ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація;  
ЕНВД – ендотелійнезалежна вазодилатація;  
p – вірогідність відмінності показника досліджуваної групи відносно здорових  
p1 – вірогідність відмінності показника Дрг відносно D0;  
p2 – вірогідність відмінності показника Днг відносно D0.

При цьому, діаметр ПА в умовах реактивної гіперемії (Дрг) достовірно менший (p<0,001), ніж у здорових людей та майже не збільшується відносно вихідного діаметра ПА (D0) (p1>0,05). Величина приросту діаметру ПА (Дрг,% ) в обстежених хворих була достовірно нижчою, ніж у групі здорових (p<0,001) й не відповідала нормальній реакції розширення ПА на фоні реактивної гіперемії, яка складає 10% і більше. За наявності ЗФВ ЛШ даний показник склав 9,27 $\pm$ 0,94%, а СД ЛШ – 8,44 $\pm$ 0,87%. В тесті з нітрогліцерином, діаметр ПА був достовірно меншим, ніж у здорових людей (p<0,001) і змінювався недостовірно відносно її вихідного діаметра (p>0,05). Величина приросту діаметру ПА після прийому нітрогліцерину сублінгвально була достовірно меншою, ніж у здорових людей (p<0,001) та не відповідала нормальній реакції розширення ПА на фоні дії нітрогліцерину (20% і більше) - у хворих з ЗФВ ЛШ вона становила 17,67 $\pm$ 1,35% (p<0,001), а у хворих з СД ЛШ – 15,15 $\pm$ 1,96% (p<0,001). Проте, різниця значення динаміки діаметра ПА в залежності від варіанту дисфункції не достовірна (p>0,05).

Відсутність приросту діаметру ПА на фоні реактивної гіперемії свідчить про підвищений синтез вазоактивних речовин ендотелієм і є свідченням зниженої ендотелійзалежної вазодила-

тації. Недостатній приріст діаметру ПА після прийому хворими 0,5 мг нітрогліцерину вказує на пошкодження гладком'язових клітин в стінках судин і нездатності їх до оптимальної вазодилатації.

Дослідження динаміки ЕТ-1 у обох групах хворих показав наступне (див.таб. 1). У хворих із ЗФВ ЛШ концентрація ЕТ-1 становила (7,06 $\pm$ 0,07) пг/мл, що перевищувало значення цього показник у здорових людей на 34,0% (5,27 $\pm$ 0,30) пг/мл (p<0,001). У хворих із СД ЛШ концентрація ЕТ-1 достовірно перевищувала показник здорових людей на 50,9% (7,95 $\pm$ 0,05 проти 5,27 $\pm$ 0,30) пг/мл в нормі (p<0,001).

Кореляційний аналіз показав, що показники ендотелійзалежної вазодилатації обернено пропорційно корелювали із вмістом ЕТ-1 у хворих із ЗФВ ЛШ (r= - 0,95, p<0,001). Відмічений також сильний кореляційний зв'язок між концентрацією ЕТ-1 та ендотелійнезалежною вазодилатацією у хворих із ЗФВ ЛШ (r= - 0,92, p<0,001). У хворих із СД ЛШ кореляційний зв'язок між ЕТ-1 та показником ендотелійзалежної вазодилатації теж виявився оберненопропорційним і сильним (r= - 0,96, p<0,001). Спостерігається сильна оберненопропорційна кореляція між концентрацією ЕТ-1 та ендотелійнезалежною вазодилатацією у хворих із СД ЛШ (r= - 0,74, p<0,001). Проаналізу-

вавши динаміку показника рівня ET-1 у хворих із ХСН, встановлено, що його рівень зростає із збільшенням тривалості захворювання (рис. 1).



Рис. 1. Залежність концентрації ET-1 у сироватці крові хворих із ХСН II А стадії III ФК (NYHA) від тривалості ХСН

Зокрема, у хворих із тривалістю ХСН до 5 років, концентрація ET-1 в крові складала  $(7,17 \pm 0,05)$  пг/мл, що на 36,0% перевищувало показник здорових людей  $(5,27 \pm 0,31)$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). Із подовженням тривалості ХСН більше 5 років, вміст ET-1 збільшувався на 57,0%  $(8,29 \pm 0,05)$  пг/мл відносно здорових людей  $(5,27 \pm 0,31)$  пг/мл ( $p < 0,001$ ).

Порівнявши вміст ET-1 у хворих із тривалістю захворювання до 5 років та більше 5 років, з'ясувалося, що його концентрація у хворих із більшою тривалістю хвороби була вищою, відповідно на 15,6% ( $p < 0,001$ ). Отже, чим більша тривалість захворювання, тим вищий рівень ET-1 у сироватці крові хворих.

Відповідна залежність доведена шляхом кореляційного аналізу. У хворих із тривалістю захворювання до 5 років встановився позитивний

середньої сили кореляційний зв'язок ( $r = +0,56$ ,  $p < 0,01$ ). У хворих, в яких захворювання тривало більше 5 років, спостерігалася сильна залежність між ET-1 і тривалістю ХСН, відповідно ( $r = +0,80$ ,  $p < 0,001$ ).

## Висновки

Ендотеліальна дисфункція у хворих із ЗФВ ЛШ менш виражена, ніж у хворих із СД ЛШ ( $p < 0,05$ ). Рівень ET-1 у хворих із СД ЛШ вищий, ніж у при ЗФВ ЛШ ( $p < 0,001$ ). При цьому, тривалість ХСН впливає

на вираженість ендотеліальної дисфункції внаслідок підвищеного виділення ендотеліну-1.

## Література

1. Абрагамович О.О. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / О.О. Абрагамович, А.Ф. Файник, [та.ін.] // Укр. кард. журн. – 2007. – №4. – С. 81-87.
2. Агеев Ф. Т. Эндотелиальная дисфункция: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами АПФ / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников, В.Ю. Мареев [та.ін.] // Consilium Medicum. – 2001. – № 3 – С.61-65.
3. Белоусов Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции / Ю.Б. Белоусов, Ж.Н. Намсарев // Фармаптека. – 2004. – № 6. – С. 62-72.
4. Гейченко В.П. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратом метаболитического ряда милдронат / В.П. Гейченко, А.В. Курята, О.В. Мужчиль // Росс. кард. журн. – 2005. – №4. – С. 68-72.
5. Головченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю.И. Головченко // Consilium medicum Ukraina. – 2008. – №11. – С. 38-40.
6. Ельский В.Н. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний / В.Н. Ельский // Журн. АМН України. – 2008. – №14. – С.51-62.
7. Заремба Є.Х. Визначення рівня ендотеліну-1 для оцінки корекції ендотеліальної дисфункції у хворих хронічною серцевою недостатністю / Є.Х. Заремба, А.С. Бесєдіна, О.В. Заремба // Медична і клінічна хімія. – 2011. – Т.13, №4. – С. 73-74.

## Реферат

ВЫРАЖЕННОСТЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Курылиев Г.М.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1.

Для изучения показателей эндотелиальной дисфункции проводилось наблюдение за 152 больными с ХСН II А стадии, III ФК (NYHA) с СФВ ЛЖ и СД ЛЖ. У обследованных больных наблюдается эндотелиальная дисфункция. Обнаружено, что диаметр плечевой артерии (ПА) в условиях реактивной гиперемии (Dpr) достоверно меньше ( $p < 0,001$ ), чем у здоровых людей и почти не увеличивается относительно исходного диаметра ПА (D0) ( $p > 0,05$ ). Величина прироста диаметра ПА (Dpr, %) у обследованных больных была достоверно ниже, чем в группе здоровых ( $p < 0,001$ ). В тесте с нитроглицерином, диаметр ПА был достоверно меньше, чем у здоровых людей ( $p < 0,001$ ) и изменялся недостоверно относительно ее исходного диаметра ( $p > 0,05$ ). Величина прироста диаметра ПА после приема нитроглицерина сублингвально была достоверно меньше, чем у здоровых людей ( $p < 0,001$ ) и не соответствовала нормальной реакции расширения ПА на фоне действия нитроглицерина. Однако, разница значения динамики диаметра ПА в зависимости от варианта дисфункции не достоверна ( $p > 0,05$ ). У больных с СФВ ЛЖ концентрация ET-1 составила  $(7,06 \pm 0,07)$  пг/мл, что превышало значение этого показателя у здоровых людей на 34,0%  $(5,27 \pm 0,30)$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). У больных с СД ЛЖ концентрация ET-1 достоверно превышала показатель здоровых людей на 50,9%  $(7,95 \pm 0,05)$  против  $5,27 \pm 0,30$  пг/мл в норме ( $p < 0,001$ ). Эндотелиальная дисфункция у больных с СФВ ЛЖ менее выражена, чем у больных с СД ЛЖ ( $p < 0,05$ ).

### Summary

EXPRESSION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Kuryliv G.M.

Keywords: chronic heart failure, endothelial dysfunction, endothelin-1.

**Introduction.** Endothelial dysfunction (ED) plays an important role in the pathogenesis and progression of chronic heart failure (CHF) as it develops due to the imbalance between systems of local regulation of homeostasis and vascular tone. It is known that ED limits the vasodilatory reserves, increases the risk of blood clots, thrombosis, systemic embolism, activation of immune cells and mediators of cytokine cascade that trigger systemic immunoinflammatory activation [4,2].

**Objective.** To investigate the status of endothelial function in patients with chronic heart failure.

**Materials and Methods.** To study endothelial dysfunction were observed 152 patients with chronic heart failure stage IIA, III FC (NYHA) with preserved ejection fraction of the left ventricle (PEF LV) and systolic dysfunction of the left ventricular (SD LV). Endothelial function assessed by brachial artery endothelium-dependent vasodilation (EDV BA) according to the method developed by D. O. Celermajer et al [3]. The concentration of endothelin-1 (ET-1) in serum was determined by ELISA using kits «Biomedica» (Austria) on the analyzer Stat-Fax 2100.

**Results.** The diameter of the brachial artery (BA) in reactive hyperemia was significantly lower ( $p < 0.001$ ) than in healthy people and almost not increased relative to the initial BA diameter ( $D_0$ ) ( $p > 0,05$ ). The value of the diameter increment BA of surveyed patients was significantly lower than in the healthy group ( $p < 0.001$ ) and did not meet the normal expansion of the BA reaction against the background of reactive hyperemia, which is 10% or more. The patients with PEF LV had the rate  $9,27 \pm 0,94\%$ , in case of SD LV -  $8,44 \pm 0,87\%$ . During the test with nitroglycerin, the diameter of the BA was significantly lower than in healthy subjects ( $p < 0.001$ ) and not significant change with respect to its initial diameter ( $p > 0,05$ ). BA diameter increment value after sublingual nitroglycerin was significantly lower than in healthy subjects ( $p < 0.001$ ) and did not meet the normal expansion of the BA reaction against the background of nitroglycerin (20% or more) - in patients with PEF LV it was  $17,67 \pm 1.35\%$  ( $p < 0.001$ ) and in patients with SD LV -  $15,15 \pm 1,96\%$  ( $p < 0.001$ ). However, the difference value of the diameter of the BA, depending on the variant of the dysfunction of the left ventricle is not significant ( $p > 0,05$ ). No increasing of the diameter of the BA in reactive hyperemia indicates increased synthesis of vasoactive substances by the endothelium is evidence of reduced endothelium-dependent vasodilation. Inadequate increasing of the BA diameter after administration of 0.5 mg nitroglycerin patients indicates damaging of the smooth muscle cells in the walls of blood vessels and their inability to optimal vasodilation. The level of endothelin-1 was determined. In patients with PEF LV concentration of ET-1 was  $(7,06 \pm 0,07)$  pg / ml, which exceeded the value of this index in healthy people to 34,0% ( $5,27 \pm 0,30$ ) pg/ml ( $p < 0,001$ ). In patients with SD LV concentration of ET-1 was significantly higher than the rate of healthy people to 50,9% ( $7,95 \pm 0,05$  against  $5,27 \pm 0,30$ ) pg/ml ( $p < 0.001$ ). By comparing the concentration of ET-1 in patients with disease duration of 5 years and more than 5 years, revealed that its concentration in patients with longer duration of illness was higher by 15.6% ( $p < 0.001$ ). Thus, the longer duration of the disease causes the higher the level of ET-1 in the serum of patients. In patients with disease duration less than 5 years established positive correlation between ET-1 and the duration of CHF ( $r = +0,56$ ,  $p < 0.01$ ). In patients in whom the disease lasted more than 5 years, there was a strong correlation between ET-1 and the duration of CHF, respectively ( $r = +0,80$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** Endothelial dysfunction in patients with preserved ejection fraction of left ventricle is less pronounced than in patients systolic dysfunction of the left ventricle ( $p < 0,05$ ). The level of ET-1 in patients with SD LV is higher than in case of SD LV ( $p < 0.001$ ). Thus, the duration of CHF affects the severity of endothelial dysfunction due to increased excretion of endothelin-1.