

УДК 616.12-008.46-053.9:615.036

**СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА,
ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ БЕТА-БЛОКАТОРОМ БИСОПРОЛОЛОМ**

Л.Г. Цой, И.С. Сабиров, А.Г. Полупанов

Нарушение эндотелиальной функции является одним из самых ранних маркеров и важных патогенетических звеньев атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемии миокарда, возникновения коронарного тромбоза, ремоделирования левого желудочка и хронической сердечной недостаточности (ХСН). С другой стороны, развитие ХСН со снижением сократительной способности миокарда левого желудочка приводит к развитию нарушений периферической гемодинамики, в том числе и развитию дисфункции эндотелия. Представлены данные по изучению состояния эндотелиальной функции у пожилых больных ХСН ишемического генеза со сниженной фракцией выброса в процессе 24-недельного применения бета-адреноблокатора бисопролола.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; эндотелиальная дисфункция; пожилой возраст; бисопролол.

**БЕТА-БЛОКАТОР БИСОПРОЛ МЕНЕН ДАРЫЛОО ПРОЦЕССИНДЕ ЖҮРӨКТҮН
ӨНӨКӨТ ЖЕТИШСИЗДИГИ МЕНЕН ТАТААЛДАШКАН, УЛГАЙГАН
КУРАКТАГЫ ЖҮРӨКТҮН ИШЕМИЯЛЫК ООРУСУ МЕНЕН ООРУГАН
БЕЙТАПТАРДЫН ЭНДОТЕЛИАЛДЫК ФУНКЦИЯСЫНЫН АБАЛЫ**

Л.Г. Цой, И.С. Сабиров, А.Г. Полупанов

Эндотелийдин иштешинин бузулушу атеросклероздун, артериялык гипертензиянын, миокарддын ишемиясынын, коронардык тромбоздун, сол карынчаны калыбына келтирүүнүн жана жүрөктүн өнөкөт жетишсиздигинин (ЖОЖ) алгачкы белгилеринин жана маанилүү патогенетикалык байланыштарынын бири болуп саналат. Экинчи жагынан, сол карынчанын миокардынын жыйрылуу жөндөмүнүн төмөндөшү менен жүрөктүн өнөкөт жетишсиздигинин өнүгүшү перифериялык гемодинамиканын бузулушуна, анын ичинде эндотелийдин функциясынын бузулушунун өрчүп кетишине алып келет. 24-жумалык бета-блокатор бисопрололду колдонуу процессинде кан бүркүү фракциясы кыскарган ишемиялык генезисин жүрөктүн өнөкөт жетишсиздиги менен ооруган улгайган бейтаптардын эндотелий функцияларынын абалын изилдөө боюнча маалыматтар берилди.

Түйүндүү сөздөр: жүрөктүн өнөкөт жетишсиздиги; эндотелий дисфункциясы; карылык; бисопролол.

**CONDITION OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART
DISEASE OF ADVANCED AGE COMPLICATED BY CHRONIC HEART FAILURE
DURING BISOPROLOL BETA-BLOCKER TREATMENT**

L.G. Tsoi, I.S. Sabirov, A.G. Polupanov

Dysfunction of endothelial function is one of the earliest markers and important pathogenetic links of atherosclerosis, arterial hypertension, myocardial ischemia, coronary thrombosis, left ventricular remodeling and chronic heart failure (CHF). On the other hand, the development of CHF with a decrease in the contractility of the left ventricular myocardium leads to the development of peripheral hemodynamic disorders, including the development of endothelial dysfunction. The data on the study of the state of endothelial function in elderly patients with CHF of ischemic genesis with a reduced ejection fraction during 24-week use of the beta-blocker bisoprolol are presented.

Keywords: chronic heart failure; endothelial dysfunction; old age; bisoprolol.

В последние годы препараты, рекомендованные для лечения больных ХСН с целью профилактики прогрессирования заболевания и улучшения прогноза больных, изучаются и в плоскости вазопротекции, оптимизируя выбор наиболее оправданного медикаментозного вмешательства [1–3]. Эндотелиальная дисфункция является важной составляющей патогенеза сердечно-сосудистого континуума (ССК). Имеются убедительные доказательства участия эндотелиальной дисфункции в генезе артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза [4], ишемии миокарда, возникновении коронарного тромбоза, ремоделирования левого желудочка и развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН) [5, 6]. Дисфункция эндотелия, по результатам многочисленных научных работ, является пусковым механизмом прогрессирования ХСН. Развитие эндотелиальной дисфункции сосудов является ключевым механизмом, связывающим пожилой возраст с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7], хронической болезни почек, в том числе и диабетической этиологии [8]. Возрастная эндотелиальная дисфункция, на которую чаще всего указывает нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), опосредуемая снижением биодоступности оксида азота (NO) [9], а также, возможно, снижением чувствительности к высвобождаемым эндотелием вазодилатирующим простагландинам [10; 11, р. 456], имеет важное значение в развитии ССК вплоть до его финальных стадий. Возрастные изменения эндотелиальной функции могут снижать эффективность применения некоторых базовых препаратов, таких как бета-адреноблокаторы в лечении ХСН у пожилых пациентов. Так, было отмечено отчетливое снижение риска суммы неблагоприятных исходов при назначении этих лекарственных средств, однако несколько меньшее, чем у более молодых пациентов [12, с. 74–78]. Поэтому на следующем этапе нами было изучено состояние эндотелиальной функции у больных пожилого и старческого возраста с КБС, осложненной сердечной недостаточностью в процессе лечения бета-адреноблокатором бисопрололом.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели нами в исследование было включено 115 пациентов с КБС и ХСН в возрасте старше 45 лет, в том числе 54 мужчины и 61 женщина. Диагностика ХСН основывалась на критериях Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2016) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2019) Это – симптомы, клинические и объективные признаки дисфункции сердца, степень функционального класса (ФК) ХСН, которые устанавливались по результатам теста с 6-минутной ходьбой.

Критериями включения пациентов в исследование явились: ишемическая этиология ХСН ФК не выше III, стабильная клиническая картина заболевания, информированное согласие пациента. Критериями исключения явились: неишемическая этиология ХСН, ХСН ФК IV, ХОБЛ III–IV ст., почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания.

Контингент обследованных пациентов нами был разделен на 2 группы. В первую группу (основная) вошли 86 пациентов старше 60 лет (средний возраст $69,5 \pm 6,0$ лет), в том числе 39 мужчин и 47 женщин. В контрольную группу были включены 29 пациентов среднего возраста (45–60 лет) (средний возраст – $54,2 \pm 4,1$ года), в том числе 15 мужчин и 14 женщин. Частота использования базисных препаратов в основной и контрольной группах существенно не различалась. Всем больным по стандартным методикам проводилось исследование вазомоторной функции эндотелия.

Состояние эндотелиальной функции оценивалось на ультразвуковом аппарате Sequoia-512, фирмы «Acuson» (США) линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц, по методике, описанной Selertmaier D. и соавт. (1993). Плечевую артерию визуализировали в продольном сечении на – 5 см проксимальнее локтевого сгиба в В-режиме и М-режиме, изображение синхронизировалось с зубцом R на ЭКГ и записывалось на видеопленку с помощью BM Sony SVNS.

Эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) оценивалась при проведении пробы с реактивной гиперемией (РГ): на верхнюю часть плеча накладывали манжету, давление в которой на 20–30 мм рт. ст. превышало систолическое АД в плечевой артерии, что приводило к временному прекращению кровотока в плече, компрессия длилась в течение 5 минут, затем проводили быструю декомпрессию.

Эндотелий-независимый ответ сосуда (ЭНВД) изучали на фоне сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина (НТГ).

В ходе исследования диаметр артерии в М-режиме и скоростные показатели в доплеровском режиме оценивали 6 раз: в покое (после 15-минутного отдыха), сразу после декомпрессии, через 1 минуту после декомпрессии; снова в покое (после 10-минутного отдыха) и через 2 и 5 минут после сублингвального приема НТГ.

Расчет показателей вазодилатирующей функции эндотелия проводился с видеозаписи после окончания исследования. Диаметр артерии измеряли с использованием двух точек, устанавливаемых ультразвуковым курсором на границе «адвентиция – медиа» передней стенки и на границе «медиа – адвентиция» задней стенки плечевой артерии. Величина диаметра плечевой артерии была представлена как средняя по трем сердечным циклам. В анализ вошли следующие скоростные показатели: пиковая систолическая скорость кровотока V_s (максимальная величина скорости кровотока в фазу систолы); конечно-диастолическая скорость кровотока V_d (минимальная величина скорости кровотока в фазу диастолы); индекс резистивности RI (отношение разности пиковой систолической и пиковой конечно-диастолической скоростей кровотока к пиковой систолической скорости кровотока); систоло-диастолический показатель S/D . Изменение диаметра артерии на фоне РГ (ЭЗВД) и приема НТГ (ЭНВД) оценивали в процентном отношении к исходной величине. Увеличение диаметра плечевой артерии $> 10\%$ при РГ расценивалась как нормальная сосудодвигательная реакция. О нарушенной эндотелиальной функции свидетельствовала меньшая степень прироста диаметра или спазм артерии в ответ на проведение пробы с РГ, а также достоверно меньший показатель ЭЗВД по сравнению с расширением артерии при приеме НТГ.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы STATISTICA и пакета стандартных статистических программ. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрических критериев, критерия Манна – Уитни, а также параметрического t -критерия Стьюдента. Достоверность изменений показателей в процессе лечения бисопрололом оценивалась в случае нормального распределения показателей – с использованием парного t -критерия Стьюдента, в случае асимметричного распределения показателей – с использованием непараметрического критерия Вилкоксона (W). Изучение взаимосвязи между показателями проводилось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции r . Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Экстракардиальные функции β_1 -адренорецепторов заключаются в увеличении секреции инсулина, регуляции печеночного и мышечного глюконеогенеза. β_2 -адренорецепторы обеспечивают вазодилатацию артерий, расширение бронхов, а у женщин – ослабление гладкой мускулатуры матки [2]. Пациенты с сердечной недостаточностью характеризуются нарушением функции эндотелия независимо от этиологии сердечной недостаточности [5]. Нарушение функции эндотелия у пациентов с сердечной недостаточностью связано с плохим прогнозом [6], а тяжесть эндотелиальной функции при сердечной недостаточности пропорциональна классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) при сердечной недостаточности [7]. Изменения чувствительности эндотелия к инсулину могут быть вовлечены в процессы, которые изменяют выживаемость во время лечения бета-адреноблокаторами [3].

В результате проведенного исследования в исходном состоянии группы пациентов различного возраста существенно не различались друг с другом по диаметру плечевой артерии, объемной скорости кровотока и систоло-диастолическому показателю ($p > 0,05$). В то же время у пожилых пациентов в отличие от больных среднего возраста регистрировались достоверно более низкая линейная скорость кровотока на предплечье ($0,64 \pm 0,14$ м/с против $0,8 \pm 0,16$ м/с, соответственно; $p < 0,01$) и более высокий индекс резистивности ($0,91 \pm 0,07$ ед. против $0,85 \pm 0,04$ ед., соответственно; $p < 0,01$), что свидетельствовало о существенных нарушениях периферического кровотока у первых.

При изучении состояния эндотелиальной функции (ЭФ) до и после лечения бисопрололом нами были получены следующие результаты. До лечения бисопрололом при проведении пробы с РГ диаметр плечевой артерии увеличивался с $4,3$ мм до $4,5$ мм после снятия манжеты. Величина поток-зависимой вазодилатации составляла $4,9 \pm 3,5$ % (диапазон колебаний $0,7$ – $12,1$ %). При этом у большинства пациентов (в $76,7$ % случаев) величина вазодилатации на пробу с РГ составляла менее 10 %, т. е. имелись признаки эндотелиальной дисфункции. Значение НТГ-зависимой дилатации плечевой артерии составляло $14,5 \pm 3,7$ % (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика эндотелиальной функции у пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

Показатели	Исходно	Через 6 месяцев	p
$D_{исх}$, мм	$0,43 \pm 0,06$	$0,42 \pm 0,06$	нд
$D_{рг}$, мм	$0,45 \pm 0,07$	$0,45 \pm 0,05$	нд
ЭЗВД, %	$4,9 \pm 3,5$	$7,1 \pm 3,9$	$< 0,05$
ЭНВД, %	$14,5 \pm 3,7$	$15,1 \pm 4,0$	нд
ЭД, n (%)	23 (76,7 %)	18 (64,3 %)	$= 0,1$

Примечание. $D_{исх}$ – исходный диаметр плечевой артерии; $D_{рг}$ – диаметр плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией; ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация; ЭНВД – эндотелий-независимая вазодилатация; ** – $p < 0,01$.

6-месячное лечение бисопрололом привело к существенному улучшению ЭФ у пожилых больных с ХСН ишемической этиологии. Так, к концу 6-го месяца терапии величина поток-зависимой дилатации у пациентов с ХСН составила в среднем $7,1 \pm 3,9$ % (диапазон $3,4$ – $14,8$ %), т. е. увеличилась на $2,2$ % (см. таблицу 1). При этом отметим, что существенно возросло число пациентов, у которых эндотелий-зависимая вазодилатация при пробе с РГ оказалась выше 10 %, т. е. произошла нормализация функции эндотелия. Влияние ловастатина на эндотелий-независимую дилатацию было недостоверным ($15,1 \pm 4,0$ % против $14,5 \pm 3,7$ % – до лечения, $p > 0,05$).

Таким образом, 6-месячная терапия бисопрололом привела к существенному улучшению структурно-функционального состояния у пожилых больных с ХСН ишемической этиологии, что проявлялось возрастанием величины поток-зависимой дилатации артерий и тенденцией к снижению толщины комплекса «интима – медиа».

Литература

1. Hadi A.R. Endothelial Dysfunction: Cardiovascular Risk Factors, Therapy, and Outcome / [A.R. Hadi, C.S. Carr, J.A.I. Suwaidi] // Vasc Health Risk Manag. 2005. Sep. Vol. 1. № 3. P. 183–198. Published online 2005 Sep. PMID: PMC1993955.
2. 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. № 12 (2). С. 234–238. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-234-238.
3. Falskov B. Endothelial function is unaffected by changing between carvedilol and metoprolol in patients with heart failure—a randomized study / B. Falskov, T.S. Hermann, J. Raunsø et al. // Cardiovasc Diabetol. 2011. Vol. 10. № 91. DOI: 10.1186/1475-2840-10-91.
4. Ludmer P.L. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries / Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L. et al. // N. Engl. J. Med. 1986). Vol. 315 (17). P. 1046–1051. PubMed ID 3093861.
5. Erbs S. Improvement of peripheral endothelial dysfunction by acute vitamin C application: different effects in patients with coronary artery disease, ischemic, and dilated cardiomyopathy / Erbs S., Gielen S., Linke A. et al. // Am Heart J. 2003. Aug. Vol. 146 (2). P. 280–5. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00184-4.
6. Meyer B. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide / Meyer B., Mörtl D., Strecker K. et al. // J Am Coll Cardiol. 2005. Sep. Vol. 20. № 46 (6). P. 1011–8. DOI:10.1016/j.jacc.2005.04.060.

7. *Katz S.D.* Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure / Katz S.D., Hryniewicz K., Hriljac I. et al. // *Circulation*. 2005. Jan. Vol. 25. № 111 (3). P. 310–4. DOI: 10.1161/01.CIR.0000153349.77489.CF.
8. *Муркамилов И.Т.* Дисфункция эндотелия и жесткость артериальной стенки: новые мишени при диабетической нефропатии / И.Т. Муркамилов, И.С. Сабиров, В.В. Фомин, Ф.А. Юсупов // *Терапевтический архив*. 2017. № 89 (10). С. 87–94. DOI: 10.17116/terarkh2017891087-94.
9. *Nabel E.G.* Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test / E.G. Nabel, P. Ganz, J.B. Gordon et al. // *Circulation*. 1988. Vol. 77. № 1. P. 43–52. DOI: 10.1161/01.cir.77.1.43. PMID: 2826047.
10. *Yeung A.C.* The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress / A.C. Yeung, V.I. Vekshtein, D.S. Krantz et al. // *N Engl J Med*. 1991. Vol. 325. P. 1551–1556. DOI: 10.1056/NEJM199111283252205.
11. *Neunteufl T.* Regulation of synthesis and secretion of plasminogen activators by endothelial cells / Neunteufl T., Katzenschlanger R., Hassan A. et al. // *Eur. Heart J*. 1995. Vol. 16.
12. *Цой Л.Г.* Особенности течения хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста / Л.Г. Цой, И.С. Сабиров // *Вестник КPCY*. 2017. Т. 17. № 3.