

УДК 616-018.74-06+616.12-008.46-036.12

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Н.А.Кошелева, А.П.Ребров*Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава», Саратов*

Реферат. Одним из основных факторов, определяющих прогноз у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), является дисфункция эндотелия. Целью работы явилось определение антитромбогенной и вазодилатирующей активности сосудистой стенки у больных ХСН. Нами обследовано 60 человек, из которых 40 составили основную группу — больные с перенесенным Q-инфарктом миокарда и 20 человек — группа сравнения. Для определения антитромбогенных свойств стенки сосудов нами использована «манжеточная» проба, предложенная В.П. Балудой. Сосудодвигательную функцию эндотелия изучали в пробах с реактивной гиперемией (РГ) и нитроглицерином (НТГ). У больных ХСН имеется снижение антитромбогенной и вазодилатирующей активности сосудистой стенки. У больных с IV ФК ХСН, имеющих большую продолжительность симптомов ХСН, $FW < 33\%$ число повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 6 мес наблюдения достоверно больше по сравнению с пациентами I, II и III ФК ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, эндотелиальная дисфункция.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

N.A.Kosheleva, A.P.Rebrov*Department of Hospital Therapy of Saratov State Medical University, Saratov*

Abstract. One of the factors defining prognosis in patients with heart failure (CHF) is endothelial dysfunction. The aim of the given study was to define antithrombogenic and vasolidating vascular wall activity in patients with CHF. 60 examined patients comprised two groups: the main group consisted of 40 patients after Q-myocardial infarction, the comparison group consisted of 20 patients. To determine antithrombogenic properties of vascular wall, «cuff testing» method developed by V.P.Balouda was used. Endothelial vasomotor function was studied using probes with reactive hyperemia and nitroglycerin. In patients with CHF decrease of antithrombogenic and vasolidating vascular wall activity was observed. During six months of monitoring the number of repeated unfavorable cardiovascular events in patients with IV functional class CHF having long term CHF symptoms and EF value $< 33\%$ is reliably higher in comparison with patients of I, II and III functional classes of CHF.

Key words: chronic heart failure, endothelial dysfunction.

Введение. Несмотря на успехи последних лет в области изучения патогенеза и поисках эффективных путей лечения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему остается одним из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Основными факторами, определяющими прогноз, являются: этиология ХСН, функциональный класс (ФК) ХСН, фракция выброса (ФВ), дисфункция эндотелия [1]. При анализе прогноза пациентов в зависимости от исходной ФВ левого желудочка было показано, что развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе и смертность, нарастает параллельно снижению ФВ ниже 45%, в то время как при превышении этого показателя прогноз не меняется при любой величине сократимости миокарда [2, 3]. Снижение сократительной способности миокарда левого желудочка приводит к развитию нарушений периферической гемодинамики, в том числе и развитию дисфункции эндотелия [4]. Эндотелий представляет собой не просто барьер между потоком крови и гладкой мускулатурой сосудов, но является и местом образования соединений, участвующих в процессах регуляции свертывания крови, сосудистого тонуса, функции тромбоцитов и развития сосудистой стенки [4, 5]. Нару-

шение функции эндотелия способствует дальнейшему прогрессированию ХСН, снижению ФВ левого желудочка и развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе и летальным исходам [6]. Целью нашего исследования явилось определение антитромбогенной и вазодилатирующей активности сосудистой стенки у больных с нарушенной систолической функцией левого желудочка, развившейся после перенесенного Q-инфаркта миокарда, и ее роли в прогнозе ХСН.

Материал и методы. Обследованы 60 человек, из которых 40 составили основную группу — больные с перенесенным Q-инфарктом миокарда и симптомами хронической сердечной недостаточности; 20 человек — практически здоровые лица, вошедшие в группу сравнения. Критерии включения: 1) наличие хронической сердечной недостаточности различных функциональных классов (ФК), развившейся после перенесенного Q-инфаркта миокарда, и фракции выброса (ФВ) левого желудочка менее 45% [2]; 2) согласие больного на участие в исследовании, подтвержденное его подписью в протоколе наблюдения. Критерии исключения: 1) дестабилизация ишемической болезни сердца (нестабильная стенокардия, повторный инфаркт миокарда); 2) наличие обострения хронических процессов в момент исследования.

Обследование проводилось через неделю после стабилизации состояния больного. Характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью представлена в *табл. 1*. Средний возраст обследованных больных — 54,5 года (от 42 до 70 лет); преобладали мужчины — 34 (85%) человека; среднее количество перенесенных инфарктов 1,2; длительность проявлений сердечной недостаточности в группе составила 5,3 года; большинство пациентов имели симптомы стабильной стенокардии III функционального класса — 39 (97,5%) человек, у 34 (85%) пациентов имелась артериальная гипертензия, продолжительность повышения артериального давления в течение 5,8 года, у 6 (15%) человек был сахарный диабет II типа, 2 (0,5%) больных имели постоянную форму мерцательной аритмии, больше половины обследованных — 24 (60%) человека курили; дистанция 6-минутной ходьбы составила 319,25 м. Все пациенты в зависимости от результатов 6-минутного теста разделены на четыре функциональных класса, достоверность различий между группами — $p < 0,001$. Как видно из *табл. 1*, между пациентами с разными ФК не было достоверных различий по изучаемым признакам, за исключением продолжительности проявлений сердечной недостаточности. У пациентов с IV ФК симптомы ХСН достоверно ($p < 0,01$) фиксировались более длительное время, чем у больных с другими функциональными классами.

Исследование систолической функции миокарда левого желудочка и показателей ремоделирования сердца проводили на аппарате «Арогее СХ» с использованием датчика с частотой 2,75 МГц с одновременной регистрацией двухмерной эхокардиограммы и доплероэхокардиограммы в импульсном режиме.

Для определения антитромбогенных (антикоагулянтной и фибринолитической) свойств стенки сосудов нами использована «манжеточная» проба, основанная на создании кратковременной (в течение 5 мин) ишемии

путем наложения манжетки сфигмоманометра на плечо пациента и создания в ней давления на 30 мм рт. ст. выше систолического, предложенная В.П. Балудой и соавт. [7]. При этом из сосудов высвобождаются в кровь простациклин, антитромбин III и активатор плазминогена. По разнице в содержании или активности этих факторов в крови, взятой до и после манжеточной пробы, судят о состоянии антитромбогенной активности. На долю антитромбина III приходится более 80% всей антикоагулянтной активности. По результатам определения активности антитромбина III в плазме, полученной до и после проведения «манжеточной» пробы, судят об антикоагулянтной активности стенки сосудов. Суммарную антикоагулянтную активность выражают индексом, который равен частному от деления активности антитромбина III после наложения манжеты на активность антитромбина III до наложения манжеты.

В основу определения фибринолитической активности стенки сосудов положен факт ускорения лизиса зуглобулинов, полученных из обработанной каолином бедной тромбоцитами плазмы [7]. Из плазмы крови выделяют зуглобулиновую фракцию, содержащую плазминоген, фибриноген и факторы свертывания крови и не содержащую ингибиторов фибринолиза. При добавлении хлористого кальция образуется сгусток фибрина, который лизируется плазмином за 5—12 мин. Эндотелиальные клетки способны синтезировать активатор плазминогена тканевого типа. Фибринолитическую активность стенки сосудов характеризовали индексом, равным частному от деления времени лизиса зуглобулинового сгустка после проведения «манжеточной» пробы к времени лизиса зуглобулинового сгустка до нее. Время лизиса сгустка после пережатия в норме укорачивается в 1,5—2 раза. Ослабление активации зуглобулинового фибринолиза является маркером повреждения эндотелия. Для про-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных хронической сердечной недостаточностью

Показатели	Все больные с ХСН (n=40)	ХСН I ФК (n=10)	ХСН II ФК (n=10)	ХСН III ФК (n=10)	ХСН IV ФК (n=10)
Возраст, лет	54,5±0,05	52,1±2,5	54,9 ±2,4	56,0 ±2,0	55,3 ±2,7
Мужчины/женщины, %	85/15	80/20	90/10	90/10	80/20
Количество перенесенных инфарктов миокарда	1,2±0,09	1,2±0,1	1,2±0,1	1,3±0,2	1,4±0,3
Длительность проявлений сердечной недостаточности, годы	5,30±2,3	2,1±0,6**	2,3±0,7**	2,0±0,7**	4,5±0,4**
Стабильная стенокардия, %	97,5	100	100	100	90
Артериальная гипертензия, %	85	70	90	80	100
Длительность артериальной гипертензии, годы	5,8±2,1	4,9±2,8	3,7±1,3	6,0±2,5	8,7±2,1
Сахарный диабет, %	15	10	10	10	30
Мерцательная аритмия, %	0,5	Нет	Нет	10	10
Курение, %	60	15	15	15	15
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	319,3±24,3	506,5±6,7***	411,5±12,2***	257,0±12,1***	112,0±16,6***

Примечание:

** $p < 0,01$ — достоверность различий между группами больных ХСН I ФК, ХСН II ФК, ХСН III ФК и ХСН IV ФК;

*** $p < 0,001$ — достоверность различий между группами больных ХСН I ФК, ХСН II ФК, ХСН III ФК и ХСН IV ФК.

ведения данного исследования использовали наборы реагентов НПО «Ренам».

Сосудодвигательную функцию эндотелия изучали в пробах с реактивной гиперемией (РГ) и нитроглицерином (НТГ) [8]. В день исследования больные не курили, не принимали лекарственных препаратов. Пациент лежал на спине не менее 10 мин до начала исследования. Для получения изображения правой плечевой артерии (ПА), измерения ее диаметра и скорости кровотока мы использовали систему ACUSON 128 XP/10, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц.

Диаметр ПА измеряют на фиксированном расстоянии от анатомических маркеров с помощью измерителей ультразвукового прибора. Изменения скорости кровотока при РГ оценивают в процентном отношении к исходной величине. Нормальной реакцией ПА принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного ее диаметра [8, 9]. Меньшая степень вазодилатации, или вазоконстрикция, считается патологической реакцией.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета статистических программ STATISTIKA 5.5. Среди методов обработки использовались простая статистика, *t*-критерий Стьюдента, показатель соответствия χ^2 . Различия между изучаемыми параметрами признавались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В табл. 2 представлены результаты исследования систолической функции левого желудочка и показателей ремоделирования миокарда у пациентов с различными функциональными классами хронической сердечной недостаточности. На-

ми выявлено достоверное снижение фракции выброса (ФВ) ($p < 0,001$) во всех группах больных по сравнению со здоровыми лицами. ФВ у пациентов I, II, III ФК ХСН были сопоставимы и составили 40%. Наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение ФВ (33%) у пациентов с IV ФК по сравнению с больными других групп. У пациентов с ХСН достоверно ($p < 0,001$) больше КСР левого предсердия (ЛП), КСР, КДР, КСО и КДО левого желудочка (ЛЖ); толщина передней стенки правого желудочка, КДР ПЖ; систолическое давление легочной артерии (СДЛА) по сравнению с аналогичными показателями группы сравнения. При этом КСР ЛП и КДР ЛЖ, СДЛА у пациентов с IV ФК достоверно больше ($p < 0,05$) по сравнению с больными I, II, III ФК ХСН. Толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ у пациентов с ХСН были сопоставимы и достоверно ($p < 0,05$) больше по сравнению со здоровыми лицами. Диастолическая функция у всех больных ХСН нарушена по рестриктивному типу. Индекс массы миокарда ЛЖ у всех пациентов с ХСН достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у лиц группы сравнения. У двух пациентов с IV ФК ХСН выявлены тромбы в полости ЛЖ.

Таким образом, у всех больных с систолической дисфункцией ЛЖ происходят процессы ремоделирования как левых, так и правых отделов сердца. У пациентов с I, II, III ФК ХСН, имеющих сопоставимую ФВ, достоверных различий в показателях ремоделирования сердца нет. У пациентов с IV ФК ХСН, имеющих большую длительность проявлений сердечной недостаточности, более низкую ФВ, показатели ремоделирования — КСР ЛП, КДР ЛЖ и СДЛА — достоверно больше ($p < 0,05$) по сравнению с больными I, II, III ФК ХСН.

Таблица 2

Показатели систолической дисфункции и ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ($M \pm m$)

Показатели	Группа сравнения ($n=20$)	ХСН I ФК ($n=10$)	ХСН II ФК ($n=10$)	ХСН III ФК ($n=10$)	ХСН IV ФК ($n=10$)
Фракция выброса левого желудочка, %	64,3 $\pm$ 0,9***	40,5 $\pm$ 1,4	40,2 $\pm$ 3,0	40,4 $\pm$ 3,0	33,1 $\pm$ 2,0 ^{1 2 3}
КСР левого предсердия, см	3,5 $\pm$ 0,1***	4,2 $\pm$ 0,1	4,2 $\pm$ 0,2	4,48 $\pm$ 0,1	5,03 $\pm$ 0,2 ^{1 2 3}
КСР левого желудочка, см	3,21 $\pm$ 0,1***	4,6 $\pm$ 0,1	4,5 $\pm$ 0,3	4,7 $\pm$ 0,3	5,4 $\pm$ 0,4
КДР левого желудочка, см	4,9 $\pm$ 0,1***	6,0 $\pm$ 0,1	5,9 $\pm$ 0,2	6,0 $\pm$ 0,2	6,8 $\pm$ 0,3 ^{1 2 3}
КСО левого желудочка, мл	41,9 $\pm$ 1,9***	109,1 $\pm$ 8,2	110,3 $\pm$ 8,8	114,8 $\pm$ 15,4	131,7 $\pm$ 14,9
КДО левого желудочка, мл	117,9 $\pm$ 5,1***	190,6 $\pm$ 10,0	196,4 $\pm$ 18,0	195,7 $\pm$ 18,6	202,9 $\pm$ 20,2
Толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, см	0,99 $\pm$ 0,02*	1,20 $\pm$ 0,09	1,1 $\pm$ 0,06	1,1 $\pm$ 0,10	1,2 $\pm$ 0,09
Тип диастолической дисфункции	E/A<1,6	E/A>2	E/A>2	E/A>2	E/A>2
Толщина передней стенки ПЖ, см	0,42 $\pm$ 0,01***	0,56 $\pm$ 0,02	0,57 $\pm$ 0,02	0,62 $\pm$ 0,06	0,60 $\pm$ 0,02
КДР правого желудочка, см	2,14 $\pm$ 0,03**	3,3 $\pm$ 0,21	3,3 $\pm$ 0,25	3,3 $\pm$ 0,4	3,7 $\pm$ 0,2
СДЛА, мм рт.ст.	25,9 $\pm$ 0,8***	41,3 $\pm$ 0,6	38,5 $\pm$ 2,4	47,2 $\pm$ 3,6	60,1 $\pm$ 4,8****
Индекс массы миокарда левого желудочка	94,5 $\pm$ 5,1**	141,3 $\pm$ 14,3	171,5 $\pm$ 22,4	165,6 $\pm$ 21,3	173,3 $\pm$ 21,6
Наличие тромбов в полости ЛЖ, чел.	—	—	—	—	2 (20%)

Примечание:

* $p < 0,05$ — достоверность различий между группой сравнения и больными ХСН I ФК, II ФК, III ФК, IV ФК;

** $p < 0,01$ — достоверность различий между группой сравнения и больными ХСН I ФК, II ФК, III ФК, IV ФК;

*** $p < 0,001$ — достоверность различий между группой сравнения и больными ХСН I ФК, II ФК, III ФК, IV ФК;

**** $p < 0,05$ — достоверность различий между группами больных ХСН I ФК, II ФК, III ФК и ХСН IV ФК.

Нами проведена оценка антитромбогенной (антикоагулянтной и фибринолитической) активности сосудистой стенки у пациентов с ХСН. Данные представлены в табл. 3. У обследованных больных ХСН исходно не отмечены изменения активности антитромбина III до пробы с окклюзией ПА. Активность антитромбина III после пробы у пациентов с ХСН снижена, но при данном количестве обследованных не достигает степени достоверности ($p>0,05$). Выявлено достоверное ($p<0,001$) снижение антикоагулянтной активности сосудистой стенки у больных со II, III и IV ФК ХСН по сравнению со здоровыми лицами.

При изучении фибринолитической активности крови выявлено, что время фибринолиза до и после манжеточной пробы имеет тенденцию к увеличению по мере возрастания функционального класса ХСН и становится достоверно более высоким ($p<0,05$) у пациентов с IV ФК ХСН по сравнению с лицами группы сравнения. Установлено выраженное снижение фибринолитической активности сосудистой стенки у больных со II, III и IV ФК ХСН по сравнению с аналогичным параметром здоровых лиц ($p<0,01$).

Антикоагулянтная и фибринолитическая активность сосудистой стенки у пациентов с I ФК ХСН сопоставима со здоровыми лицами.

У пациентов с I ФК ХСН, имеющих систолическую дисфункцию миокарда, антитромбогенная активность сосудистой стенки не изменена, что связано с работой нейрогуморальных систем и обуславливает компенсацию сердечной недостаточности у этих больных. У пациентов со II, III, IV ФК ХСН антикоагулянтная и фибринолитическая активность сосудистой стенки снижена. Выявлена депрессия фибринолитической системы у пациентов с IV ФК ХСН, что является важным условием образования тромбов в сосудистом русле [10].

Сосудодвигательная функция эндотелия у больных с различными функциональными классами ХСН была изучена в пробах с реактивной гиперемией (РГ)

и нитроглицерином (НТГ) [8, 9]. Данные о параметрах исследования плечевой артерии (ПА) у пациентов с различными функциональными классами ХСН приведены в табл. 4.

Нами выявлены достоверное увеличение исходного диаметра ПА ($p<0,05$) и снижение начальной скорости кровотока ($p<0,01$) у больных с I, II, III, IV ФК ХСН в сопоставлении с аналогичными показателями в группе сравнения. Достоверных различий исходного диаметра ПА и начальной скорости кровотока у больных ХСН с различными функциональными классами нами не установлено. В процессе проведения пробы с реактивной гиперемией отмечено достоверное увеличение исходного диаметра плечевой артерии ($p<0,05$) у больных всех ФК ХСН в сравнении с показателями группы сравнения. По данным литературы, вызываемая потоком дилатация обратно пропорциональна диаметру сосуда и в артериях диаметром 6 мм, менее среднее расширение сосуда составляет 10%. Меньшее ее значение, или вазоконстрикция, считается патологическим [8]. Потокзависимая дилатация на 60-й сек у пациентов с ХСН достоверно ниже ($p<0,05$), чем у здоровых лиц, и составляет при I ФК 6,3%, при II ФК — 8,1%, при III ФК — 9,1%, при IV ФК — 6,3%, что является патологическим. У одного пациента с ХСН I ФК, одного больного с ХСН II ФК и двух больных с ХСН IV ФК (10%) на 60-й сек проведения «манжеточной» пробы диаметр плечевой артерии не изменился. Таким образом, у пациентов с ХСН и нарушенной систолической функцией левого желудочка имеются исходные нарушения тонуса плечевой артерии и скорости кровотока в ней. У всех больных ХСН выявлены нарушения эндотелийзависимой вазодилатации. У 10% пациентов с ХСН на действие эндогенных стимулов эндотелийзависимой вазодилатации не было. Недостаточная вазодилатация у пациентов с ХСН I и II ФК приводит к увеличению реактивной гиперемии (% увеличения скорости), однако эти изменения не достоверны ($p>0,05$), а у больных с III и IV ФК ХСН скорость

Таблица 3

Показатели антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки у больных хронической сердечной недостаточностью ($M\pm m$)

Показатели	Группа сравнения ($n=20$)	ХСН I ФК ($n=10$)	ХСН II ФК ($n=10$)	ХСН III ФК ($n=10$)	ХСН IV ФК ($n=10$)
Активность антитромбина III до проведения манжеточной пробы, %	91,6 $\pm$ 3,9	92,5 $\pm$ 2,4	92,2 $\pm$ 2,2	90,1 $\pm$ 1,2	90,0 $\pm$ 2,9
Активность антитромбина III после проведения манжеточной пробы, %	98,8 $\pm$ 4,3	91,2 $\pm$ 2,5	92,0 $\pm$ 2,2	91,0 $\pm$ 1,6	92,7 $\pm$ 2,7
Антикоагулянтная активность сосудистой стенки, усл. ед.	1,14 $\pm$ 0,02	0,98 $\pm$ 0,13	0,99 $\pm$ 0,01***	1,01 $\pm$ 0,01***	1,02 $\pm$ 0,01***
Время фибринолиза до проведения манжеточной пробы	8,4 $\pm$ 0,43	8,4 $\pm$ 0,7	8,8 $\pm$ 0,5	9,8 $\pm$ 1,6	12,3 $\pm$ 1,5*
Время фибринолиза после проведения манжеточной пробы	7,6 $\pm$ 0,44	8,0 $\pm$ 0,6	8,6 $\pm$ 0,4	10,0 $\pm$ 1,7	11,5 $\pm$ 1,4* $p<0,05$
Фибринолитическая активность сосудистой стенки, усл. ед.	1,12 $\pm$ 0,06	0,95 $\pm$ 0,19	0,97 $\pm$ 0,01**	1,02 $\pm$ 0,01**	0,94 $\pm$ 0,02**

Примечание:

* $p<0,05$ — достоверность различий времени фибринолиза до и после проведения манжеточной пробы между группой сравнения и больными ХСН IV ФК;

** $p<0,01$ — достоверность различий между группой сравнения и больными ХСН II ФК, ХСН III ФК, ХСН IV ФК;

*** $p<0,001$ — достоверность различий между группой сравнения и больными ХСН II ФК, ХСН III ФК, ХСН IV ФК.

Параметры исследования плечевой артерии у больных хронической сердечной недостаточностью с различными функциональными классами ($M \pm m$)

Показатели	Группа сравнения ($n=20$)	ХСН I ФК ($n=10$)	ХСН II ФК ($n=10$)	ХСН III ФК ($n=10$)	ХСН IV ФК ($n=10$)
Исходный диаметр ПА, мм	3,6 $\pm$ 0,05	4,9 $\pm$ 0,09*	4,7 $\pm$ 0,32*	4,8 $\pm$ 0,18*	4,6 $\pm$ 0,4*
Начальная скорость кровотока, м/с	0,7 $\pm$ 0,03	0,5 $\pm$ 0,03**	0,5 $\pm$ 0,03**	0,5 $\pm$ 0,02**	0,5 $\pm$ 0,03**
Диаметр ПА на 60-й сек в пробе с РГ	4,1 $\pm$ 0,08	5,3 $\pm$ 0,14***	5,1 $\pm$ 0,26**	5,3 $\pm$ 0,10***	4,95 $\pm$ 0,30*
Диаметр ПА на 5-й мин в пробе с НТГ	4,2 $\pm$ 0,07	5,4 $\pm$ 0,18***	5,33 $\pm$ 0,23***	5,42 $\pm$ 0,23***	5,4 $\pm$ 0,4**
Потокзависимая дилатация на 60-й сек, %	16,3 $\pm$ 0,76	6,3 $\pm$ 1,1***	8,1 $\pm$ 2,1**	9,1 $\pm$ 2,6*	6,3 $\pm$ 2,4**
НТГ-индуцированная дилатация, %	20,8 $\pm$ 1,5	7,5 $\pm$ 1,7***	13,6 $\pm$ 2,9*	13,4 $\pm$ 2,7*	14,7 $\pm$ 2,3****
Реактивная гиперемия, % увеличения скорости	14,8 $\pm$ 1,2	26,5 $\pm$ 6,1	24,1 $\pm$ 5,6	13,5 $\pm$ 6,6	13,1 $\pm$ 4,6
Индекс «реактивности ПА»: НТГ-потокзависимой вазодилатации, усл. ед.	1,05 $\pm$ 0,02	0,89 $\pm$ 0,22	1,74 $\pm$ 0,47	1,7 $\pm$ 0,4	1,17 $\pm$ 0,5

Примечание:

* $p < 0,05$ — достоверность различий между группой сравнения и больными ХСН I ФК, ХСН II ФК, ХСН III ФК и ХСН IV ФК;

** $p < 0,01$ — достоверность различий между группой сравнения и больными ХСН I ФК, ХСН II ФК, ХСН III ФК и ХСН IV ФК;

*** $p < 0,001$ — достоверность различий между группой сравнения и больными ХСН I ФК, ХСН II ФК, ХСН III ФК, ХСН IV ФК;

**** $p < 0,05$ — достоверность различий НТГ-индуцированной дилатации между больными ХСН I ФК и ХСН IV ФК.

потока снижается и становится сопоставима с данными группы здоровых лиц.

В пробе с нитроглицерином установлено увеличение диаметра плечевой артерии у больных со II, III и IV ФК ХСН более чем на 10%. Однако эндотелийнезависимая вазодилатация у всех больных с ХСН достоверно ($p < 0,01$) ниже в сравнении со здоровыми лицами. Обращают на себя внимание достоверно ($p < 0,05$) более низкие показатели эндотелийнезависимой вазодилатации у пациентов с I ФК по сравнению с IV ФК ХСН. Учитывая пропорциональные изменения нитроглицерин- и потокзависимой вазодилатации, достоверных различий «реактивности плечевой артерии» между пациентами с различными функциональными классами ХСН и здоровыми лицами не выявлено.

Таким образом, у пациентов с I, II, III, IV ФК ХСН и нарушенной систолической функцией левого желудочка имеются нарушения сосудистого тонуса в виде увеличения диаметра и снижения скорости кровотока в ПА. В ответ на эндогенную стимуляцию не происходит достаточной релаксации ПА, а у 10% с ХСН сосудистый тонус не изменяется, что свидетельствует о нарушении эндотелийзависимой вазодилатации. У больных с I, II, III, IV ФК ХСН и систолической дисфункцией миокарда выявлены нарушения и эндотелийнезависимой вазодилатации, но в меньшей степени.

Снижение сердечного выброса сопровождается нарушением периферической гемодинамики в виде снижения скорости кровотока и, вероятно, компенсаторной вазодилатации плечевой артерии.

Систолическая дисфункция миокарда ЛЖ у пациентов с I, II, III, IV ФК ХСН сопровождается нарушением сосудодвигательной функции эндотелия, причинами являются как недостаточный синтез факторов вазо-

дилатации (оксид азота, эндотелиальный гиперполяризующий фактор, простациклин), так и избыточное образование вазоконстрикторов (ангиотензин II, эндотелин, свободные радикалы недоокисленных жирных кислот, простагландин F2 α и тромбоксан A2) [11].

Нами проведен анализ развившихся в течение 6 мес неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у обследуемых больных на фоне стандартной терапии иАПФ, β -блокаторами, мочегонными, антагонистами альдостерона, нитратами, антиагрегантами, статинами в оптимально подобранных дозах для каждого пациента. У пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ, I и II ФК ХСН в течение 6 мес наблюдения не было развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. У одного больного с III ФК ХСН развился повторный инфаркт миокарда. У половины (50%) пациентов с IV ФК ХСН и значительно сниженной фракцией выброса ЛЖ в течение 6 мес наблюдения зафиксировано развитие следующих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: у одного пациента развилась нестабильная стенокардия, у четырех больных — декомпенсация ХСН, один человек умер. Для оценки значимости различий нескольких сравниваемых величин, связанных одним признаком, использовался показатель соответствия χ^2 . Выявлены достоверные различия в количестве неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, развившихся у пациентов с IV ФК, по сравнению с больными I, II и III ФК ХСН ($\chi^2 > \chi^2_{0,01}$; $p < 0,01$). Достоверных различий по изучаемому показателю у пациентов с I, II и III ФК ХСН не было ($\chi^2 > \chi^2_{0,05}$; $p < 0,05$).

Выводы

1. Нарушение систолической функции левого желудочка у больных I, II, III и IV ФК ХСН, перенесших

Q-инфаркт миокарда, сопровождается снижением антитромбогенной и вазодилатирующей активности сосудистой стенки.

2. У пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка и I ФК ХСН не выявлено нарушений антитромбогенной активности сосудистой стенки.

3. У пациентов I, II, III и IV ФК ХСН, перенесших Q-инфаркт миокарда, ФВ ниже 45% достоверных различий в выраженности дисфункции эндотелия не было.

4. У больных с IV ФК ХСН, имеющих большую продолжительность симптомов ХСН, ФВ 33% и менее, число повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 6 мес наблюдения достоверно больше по сравнению с пациентами I, II и III ФК ХСН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арболишвили, Г.Н. Связь различных показателей вариабельности ритма сердца с механизмом смерти больных с хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка / Г.Н. Арболишвили, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность.—2006.—№ 4(38).—С.172—178.
2. Solomon, S.D. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients / S.D. Solomon, N. Anavekar, H. Skali [et al.] // Circulation.—2005.—№ 112(24).—P.3738—3744.
3. Мареев, В.Ю. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величин фракции выброса по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка / В.Ю. Мареев, М.О. Даниелян, Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность.—2006.—№ 112(38).—С.164—171.
4. Ольбинская, Л.И. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, и возможности коррекции изосорбид-5-мононитратом / Л.И. Ольбинская, Ж.М. Сизова, А.В. Ушакова // Кардиология.—2001.—№ 3.—С.29—32.
5. Peripheral vascular remodelling as a mechanism of exercise limitation in patients with chronic heart failure / Yu [et al.] // Eur. Heart. J.—1998.—№ 19.—P.65.
6. Визир, В.А. Перспективы реверсии эндотелиальной дисфункции у больных с застойной сердечной недостаточностью / В.А. Визир, А.Е. Березин // Клиническая медицина.—2000.—№ 7.—С.36—39.
7. Балуда, В.П. Значение определения антитромбогенных свойств стенки сосудов в профилактике тромбозов / В.П. Балуда, И.И. Деянов // Кардиология.—1988.—№ 5.—С.103—104.
8. Lieberman, E.H. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients / E.H. Lieberman, M.D. Gerhard, A. Uehata [et al.] // Am. J. Cardiol.—1996.—№ 78.—P.22—27.
9. Затейщикова, А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А.А. Затейщикова, Д.А. Затейщиков // Кардиология.—1998.—№ 9.—С.69—80.
10. Cioffi, G. Systemic thromboembolism in chronic heart failure. A prospective study in 406 patients / G. Cioffi // Eur. Heart. J.—1996.—№ 17.—P.1381—1389.
11. Vanhoutte, P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis / P.M. Vanhoutte // Eur. Heart. J.—1997.—№ 18.—P.19—29.

УДК 616.24-002-022.7-085.37+612.017.1

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 ЧЕЛОВЕКА (РОНКОЛЕЙКИНА) В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПНЕВМОНИЙ МИКОПЛАЗМЕННОЙ И ХЛАМИДИЙНОЙ ЭТИОЛОГИИ

**Г.Г. Мусалимова¹, В.Н. Саперов¹, Д.С. Марков²,
Л.А. Воропаева³, А.Р. Рахимзянов⁴, Ю.М. Нагаева⁵**

¹ Кафедра внутренних болезней ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары

² Кафедра факультетской терапии ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары

³ МУЗ «Городская клиническая больница №1», Чебоксары

⁴ Республиканский центр профпатологии МЗ Республики Татарстан, Казань

⁵ Клиника-санаторий «Набережные Челны» Республики Татарстан, Набережные Челны

Реферат. В исследовании участвовали 60 пациентов: 44 с микоплазменной и 16 с хламидийной пневмониями. Обследуемые были разделены на две группы. Пациенты I группы получали стандартную терапию (макролиды, дезинтоксикационную, антиоксидантную терапию, отхаркивающие средства); пациенты II группы помимо стандартной терапии получали иммуномодулирующую терапию ронколейкином по 500 000 МЕ внутривенно капельно двукратно с интервалом в 72 ч. В результате исследования у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями установлены угнетение Т-клеточного звена иммунитета, компенсаторная активация гуморального звена иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов. На фоне стандартной терапии происходило усугубление Т-клеточной депрессии. Комплексная терапия с включением ронколейкина приводила к нормализации основных количественных и функциональных параметров Т-клеточного иммунитета, стабилизировала гуморальный иммунитет и нейтрофильный фагоцитоз. Устранение иммунологических расстройств сопровождалось выраженным клиническим эффектом.

Ключевые слова: микоплазменная и хламидийная пневмония, Т-клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, фагоцитарная активность нейтрофилов, иммуномодулирующая терапия, рекомбинантный интерлейкин-2 человека (ронколейкин).