



**В. І. Денесюк, Н. О. Музика**

Вінницький національний медичний університет  
імені М. І. Пирогова

## Уміст вазодилататорних чинників у сироватці крові за різних ступенів систоло-діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на стабільну стенокардію, ускладнену серцевою недостатністю

**Вступ.** Найчастіше причиною систоло-діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) та хронічної серцевої недостатності (ХСН) є ішемічна хвороба серця (ІХС) [1]. Поширеність ХСН у загальній популяції становить 1,5–2,0 %, а серед осіб віком понад 65 років сягає 6,0–10,0 %. ХСН – одне з найважчих захворювань серцево-судинної системи, яке призводить до стійкої втрати працездатності, значного скорочення тривалості та якості життя хворих [2].

У роботі серця важлива роль належить систолі та діастолі, які за наявності ІХС порушуються. Розрізняють систолічну та діастолічну серцеву недостатність (СН). Систолічну СН діагностують за величиною фракції викиду (ФВ) ЛШ, діастолічну – за типом порушення діастолічного наповнення [4]. Систоло-діастолічна дисфункція – один із важливих процесів компенсації, за якої характерні протилежні зміни в порожнині ЛШ, коли відбувається перехід гіпертрофії в дилатацію (не навпаки). За діастолічної дисфункції (ДД) знижується опір артеріальних судин, унаслідок чого ще більше погіршується наповнення ЛШ [8]. Як відомо, з наростанням важкості ДД ЛШ на 80,0 % збільшується ризик раптової серцевої смерті [4, 13].

Вважається, що в нормі головна роль у регуляції функцій серцево-судинної системи належить ендотеліальній синтазі оксиду азоту (eNOS), яку вперше виявлено в ендотелії судин, а потім у міокарді, ендокарді, гладеньких м'язах, тромбоцитах і деяких інших тканинах [5]. Доведено, що за зменшення активності eNOS знижується ендогенна продукція NO ендотеліоцитами, а тому це є однією з ключових ланок патогенезу ІХС [6].

**Мета дослідження.** З'ясувати вміст у сироватці крові вазодилататорних чинників за різних ступенів

систоло-діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на стабільну стенокардію II–III функціонального класу, ускладнену серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

**Матеріали й методи дослідження.** Проведено повне клінічне обстеження 47 хворих на стабільну стенокардію (СС) II–III функціональних класів (ФК), ускладнену СН I–III ФК з ФВ ЛШ  $\leq 45,0$  % (31 чоловік і 16 жінок, середній вік пацієнтів  $66,00 \pm 1,50$  року), які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні для пацієнтів із порушенням серцевого ритму у Вінницькому регіональному центрі серцево-судинної патології.

Діагноз і ФК СН визначали на основі клінічних, лабораторних та інструментальних критеріїв, згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Асоціації кардіологів України (2012). Діагностику та лікування клінічних форм ІХС здійснювали згідно з наказом МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. [10]; стадію ХСН з'ясували за класифікацією М. Д. Стражеска та В. Х. Василенка, ФК СН – за класифікацією NYHA. Критерії включення пацієнтів у дослідження такі: хворі на стабільну стенокардію II–III ФК, ускладнену СН I–III ФК (ХСН I–II А стадій) з ФВ ЛШ  $\leq 45,0$  %.

Окрім комплексу клініко-лабораторних та інструментальних обстежень, які відповідають сучасним вимогам, хворим проводили кількісне визначення маркерів вазодилатації – нітритів ( $\text{NO}_2^-$ ) та нітратів ( $\text{NO}_3^-$ ), eNOS. Метод визначення вмісту стабільних метаболітів NO в сироватці крові ґрунтується на фотокolorиметричному визначенні оптичної щільності забарвленого комплексу  $\text{NO}_2^-$  з реактивом І. П. Гріса після осадження білків ацетонітрилом [9]. Нітрати попередньо відновлювали до нітритів сумі-

Таблиця 2

Уміст у сироватці крові вазодилітаторних чинників за різних ступенів систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на стабільну стенокардію II–III функціональних класів, ускладнену серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Показники	Систолічна дисфункція лівого шлуночка (n; %; M ± m; p)		
	I ступінь (початковий) n = 16; 34,04 %	II ступінь (помірний) n = 31; 65,96 %	p
eNOS, пг/мл	456,74 ± 69,15	411,49 ± 38,68	p > 0,05
Нітриди+нітрати, мкмоль/л	17,05 ± 0,49	15,93 ± 1,09	p > 0,05
Нітриди, мкмоль/л	4,45 ± 0,21	4,11 ± 0,27	p > 0,05
Нітрати, мкмоль/л	12,59 ± 0,52	11,81 ± 1,11	p > 0,05

шню цинкового порошку та розчину аміаку, визначали сумарний вміст метаболітів NO за реакцією з реактивом I. П. Гріса [7]. Індивідуальний вміст нітратів (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) визначали як різницю між сумарним вмістом метаболітів NO та вмістом нітритів (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) у сироватці крові. Вміст eNOS у сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором Nitric Oxide Synthase 3, Endothelial (eNOS) Human ELISA Kit (Cloud-Clone Corp, США). Ехокардіографію (Ехо-КГ) проводили в М- і В-режимах із використанням імпульсної міокардіальної доплерографії на апараті SONOACE фірми Medison за рекомендаціями Американського кардіологічного товариства.

Статистичний аналіз здійснювали з використанням стандартного статистичного пакета STATISTICA 6,0. Для первинної підготовки таблиць і проміжних розрахунків використовували пакет Microsoft Excel.

Для всіх обстежених дотримано заходів щодо безпеки здоров'я, прав пацієнта, людської гідності та морально-етичних норм згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законами України.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Запропоновано критерії діагностики ступенів систолічної серцевої недостатності ЛШ за показниками ФВ ЛШ за наявності серцево-судинних захворювань (ССЗ) (патент на корисну модель № 86393 (Україна) «Спосіб діагностики ступенів систолічної серцевої недостатності лівого шлуночка при серцево-судинних захворюваннях», затверджений 25.12.2013 р.) [11] (табл. 1).

Таблиця 1

Критерії діагностики ступенів систолічної серцевої недостатності лівого шлуночка за наявності серцево-судинних захворювань

Ступені систолічної серцевої недостатності	ФВ, %
Немає систолічної серцевої недостатності	45,1 і більше
I (початковий) ступінь	45,0–40,1
II (помірний) ступінь	40,0–30,1
III (значний) ступінь	30,0 і менше

У хворих на СС II–III ФК, ускладнену СН зі зниженою ФВ ЛШ, I (початковий) ступінь систолічної СН траплявся у 16 (34,04 %), II (помірний) – у 31 (65,96 %) (p < 0,01), III (значний) ступінь – не визначався, що ймовірно зумовлено недостатньою кількістю обстежених пацієнтів.

Значне зацікавлення становить вивчення рівнів вазодилітаторних чинників за різних ступенів систолічної дисфункції (СД) ЛШ у хворих на СС II–III ФК, ускладнену СН зі зниженою ФВ ЛШ. Отримані результати наведені в табл. 2.

Як бачимо з табл. 2, у разі наростання важкості ступенів СД ЛШ у хворих на СС II–III ФК, ускладнену СН зі зниженою ФВ ЛШ при помірному порівняно з початковим ступенем СН, помітна тенденція до зниження вмісту в сироватці крові вазодилітаторних чинників (зокрема, eNOS, нітритів і нітратів).

Дослідження кореляційного аналізу між рівнями eNOS у сироватці крові та ФВ ЛШ в обстежених хворих на СС II–III ФК, ускладнену СН зі зниженою ФВ ЛШ, підтвердили прямий кореляційний зв'язок слабкої сили між цими показниками (r = 0,11).

За наявності ССЗ виокремлюють три типи ДД ЛШ: сповільненої релаксації, псевдонормальний і рестриктивний. Результати вивчення типів ДД ЛШ та рівні вазодилітаторних чинників у хворих на СС II–III ФК, ускладнену СН зі зниженою ФВ ЛШ, наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Уміст у сироватці крові вазодилітаторних чинників за різних типів діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на стабільну стенокардію II–III функціональних класів, ускладнену серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Показники	Типи діастолічної дисфункції лівого шлуночка (n; %; M ± m; p)		
	сповільненої релаксації n = 11; 23,40 %	псевдонормальний n = 19; 40,42 %	рестриктивний n = 17; 36,17 %
eNOS, пг/мл	498,55 ± 42,80*	407,24 ± 54,59*	242,25 ± 15,02
Нітриди+нітрати, мкмоль/л	16,51 ± 0,77	15,97 ± 1,29	15,81 ± 0,83
Нітриди, мкмоль/л	4,32 ± 0,25	4,64 ± 0,40	4,08 ± 0,21
Нітрати, мкмоль/л	12,19 ± 0,73	11,32 ± 1,32	11,73 ± 0,88

**Примітки:** \* – Порівняння показників у хворих із типом ДД ЛШ сповільненої релаксації та рестриктивним типом ДД ЛШ (p < 0,01); # – порівняння показників у хворих із псевдонормальним типом ДД ЛШ та рестриктивним типом ДД ЛШ (p < 0,05).

Як бачимо з табл. 3, у обстежених хворих на СС II–III ФК, ускладнену СН зі зниженою ФВ ЛШ, тип сповільненої релаксації спостерігався в 11 (23,40 %),

псевдонормальний – у 19 (40,42 %), рестриктивний – у 17 (36,17 %) випадках.

На думку деяких дослідників, типи сповільненої релаксації та псевдонормальний суттєво не впливають на показник внутрішньосерцевої гемодинаміки, тоді як рестриктивний тип ДД негативно впливає на показники серцево-судинної системи і призводить до виникнення міокардіальної СН [4, 8, 12, 13].

Аналіз рівнів вазодилатації за різних типів ДД ЛШ свідчить, що за сповільненої релаксації середній рівень eNOS становить  $498,55 \pm 42,80$  пг/мл, який достовірно вищий ніж показник рестриктивного типу ДД ЛШ ( $p < 0,01$ ). За наявності псевдонормального типу ДД ЛШ середній рівень eNOS становив  $407,24 \pm 54,59$  пг/мл, який суттєво вищий від показника за наявності рестриктивного типу ДД ЛШ ( $p < 0,05$ ). Отже, у хворих на СС із наростанням важкості типів ДД ЛШ пропорційно знижується рівень вазодилаторів у периферійній крові пацієнтів.

**Висновки.** У хворих на стабільну стенокардію II–III функціональних класів, ускладнену систолічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, переважає II (помірний) ступінь систолічної дисфункції лівого шлуночка. Між рівнями eNOS у сироватці крові та фракцією викиду лівого шлуночка в обстежених хворих на стабільну стенокардію II–III функціональних класів, ускладнену серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, існує прямий кореляційний зв'язок слабкої сили. Із наростанням важкості ступенів систоло-діастолічної дисфункції лівого шлуночка спостерігається тенденція до зниження вмісту вазодилаторних чинників (зокрема, eNOS, нітритів і нітратів). У хворих на стабільну стенокардію II–III функціональних класів, ускладнену серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, переважають псевдонормальний і рестриктивний типи діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

### Список літератури

1. Агеев Ф. Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Ф. Т. Агеев // Серцева недостатність. – 2004. – Т. 4, № 1. – С. 21–22 (Ageev F. The role of endothelial dysfunction in development and progression cardiovascular diseases / F. Ageev // Heart Failure. – 2004. – Vol. 4, N 1. – P. 21–22).
2. Воронков Л. Г. Порівняльна характеристика основних клініко-демографічних показників та якості життя у хворих із хронічною серцевою недостатністю ішемічного походження із систолічною дисфункцією лівого шлуночка та зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / Л. Г. Воронков // Український кардіологічний журнал. – 2012. – № 4. – С. 65–70 (Vorontkov L. Comparative characteristics of the main clinical and demographic and quality of life in patients with chronic heart failure of ischemic origin of left ventricular systolic dysfunction and with preserved left ventricular ejection fraction / L. Vorontkov // Ukrainian Journal of Cardiology. – 2012. – N 4. – P. 65–70).
3. Денесюк В. І. Хронічна серцева недостатність. Стандарти діагностики, лікування і профілактики за критеріями доказової медицини. / В. І. Денесюк // Український терапевтичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 106–113 (Denesyuk V. Chronic heart failure. Standards for the diagnosis, treatment and prevention of the criteria of evidence-based medicine / V. Denesyuk // Therapeutic Ukrainian Magazine. – 2008. – N 2. – P. 106–113).
4. Денесюк О. В. Динаміка ступенів ремоделювання і систоло-діастолічної дисфункції лівого шлуночка при нестабільній стенокардії під впливом оптимального тривалого лікування / О. В. Денесюк, В. І. Денесюк // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. – Т. 1, вип. 2. – С. 121–126 (Denesyuk O. Dynamics degrees remodeling and systolic-diastolic left ventricular dysfunction in unstable angina influenced the optimal long-term treatment/ O. Denesyuk, V. Denesyuk // Herald Problems of Biology and Medicine. – 2015. – Vol. 1, iss. 2. – P. 121–126).
5. Жаринова В. Ю. Современные возможности оптимизации эндотелийпротекторной терапии у больных ХСН (фокус на eNOS) / В. Ю. Жаринова // Серцева недостатність. – 2013. – Т. 3. – С. 46–53 (Zharynova V. Modern opportunities optimization endothelium tread therapy in patients with CHF (focus on eNOS) / V. Zharynova // Heart Failure. – 2013. Vol. 3. – P. 46–53).
6. Заремба Є. Х. Роль сімейного лікаря в профілактиці серцево-судинних захворювань / Є. Х. Заремба, А. С. Беседіна // Сімейна медицина. – 2012. – № 1. – С. 48–50 (Zarembo E. The role of the family physician in the prevention of cardiovascular disease / E. Zarembo, A. Besedina // Family Medicine. – 2012. – N 1. – P. 48–50).
7. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / под ред. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 368 с. (Laboratory Methods in clinic : Manual / ed. V. Menshikov. – M. : Medicine, 1987. – P. 368).
8. Капелько В. И. Диагностическая дисфункция / В. И. Капелько // Кардиология. – 2011. – № 1. – С. 79–90 (Kapelko V. Diagnostic dysfunction / V. Kapelko // Cardiology. – 2011. – N 1. – P. 79–90).
9. Коренман И. М. Методы определения органических соединений / И. М. Коренман. – М. : Химия, 1975. – 360 с. (Korenman I. Methods for determination of organic compounds / I. Korenman. – M. : Chemistry, 1975. – P. 360).
10. Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. «Про затвердження впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця» // Новості медицини і фармакології в Україні. – 2016. – № 572. – С. 26–60 (Mandate of the Ministry of Health of Ukraine from 02.03.2016 N 152 "On approval of the introduction of medical and technological documents for standardization of care in stable coronary heart disease" // News of Medicine and Pharmacology in Ukraine. – 2016. – N 572. – P. 26–60).
11. Пат. на корисну модель № 86393. Спосіб діагностики ступенів систолічної серцевої недостатності лівого шлуночка при серцево-судинних захворюваннях / Денесюк В. І., Денесюк О. В., Шмалій В. І. [та ін.]; опубл. 25.12.2013, Бюл. № 24 (The patent for utility model number 86395. The method of diagnosis degrees of left ventricular hypertrophy in patients with cardiovascular diseases / O. Denesyuk V. Denesyuk, O. Afanasyuk and others. Date of grant of the patent Bul. N 24; 25.12.2013).
12. Свищенко Е. П. Диастолическая дисфункция ЛЖ у больных гипертонической болезнью: возможности коррекции с помощью валсартана / Е. П. Свищенко, Е. А. Матова, Л. А. Мищенко // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 2. – С. 39–46 (Svischenko E. LV diastolic dysfunction in hypertensive patients: correction with valsartan / E. Svischenko, E. Matova, L. Mishchenko // Arterial Hypertension. – 2012. – N 2. – P. 39–46).
13. Aljaroudi W. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction / W. Aljaroudi, V. C. Alraies, C. Halley // Circulation. – 2012. – Vol. 126, N 6. – P. 782–788.

Стаття надійшла до редакції журналу 17 жовтня 2016 р.

## Уміст вазодилітаторних чинників у сироватці крові за різних ступенів систоло-діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на стабільну стенокардію, ускладнену серцевою недостатністю

В. І. Денесюк, Н. О. Музика

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – найбільш поширене й небезпечне для життя захворювання серцево-судинної системи, що призводить до постійної інвалідності, втрати працездатності, а також значного скорочення тривалості й якості життя. З'ясовано рівень у сироватці крові вазодилітаторних чинників за різних ступенів систоло-діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на стабільну стенокардію (СС) II–III функціональних класів (ФК), ускладнену серцевою недостатністю (СН) зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Проведено повне клінічне обстеження 47 хворих на СС II–III ФК, ускладнену СН I–III ФК з ФВ ЛШ  $\leq 45,0\%$  (31 чоловік і 16 жінок, середній вік пацієнтів  $66,00 \pm 1,50$  року). Окрім комплексу клініко-лабораторних та інструментальних обстежень, які відповідають сучасним вимогам, хворим проводили кількісне визначення маркерів вазодилітації – нітритів ( $\text{NO}_2^-$ ) та нітратів ( $\text{NO}_3^-$ ), eNOS.

Аналіз рівнів вазодилітації за різних типів діастолічної дисфункції (ДД) ЛШ свідчить, що за сповільненої релаксації середній рівень eNOS становив  $498,55 \pm 42,80$  пг/мл, що достовірно вище від показника рестриктивного типу ДД ЛШ ( $p < 0,01$ ). У разі псевдонормального типу ДД ЛШ середній рівень eNOS становив  $407,24 \pm 54,59$  пг/мл, що суттєво вище від показника рестриктивного типу ДД ЛШ ( $p < 0,05$ ). У хворих на стабільну стенокардію II–III ФК, ускладнену систолічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, переважно визначався II (помірний) ступінь систолічної дисфункції лівого шлуночка. Завдяки кореляційному аналізу між рівнями eNOS у сироватці крові та фракцією викиду лівого шлуночка у обстежених хворих на СС II–III ФК, ускладнену серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка виявлено прямий кореляційний зв'язок слабкої сили. У них констатовано тенденцію до зниження вмісту вазодилітаторних чинників (зокрема, eNOS, нітритів і нітратів) за прогресування ступенів систоло-діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

**Ключові слова:** серцева недостатність, систоло-діастолічна дисфункція, оксид азоту, ендотеліальна синтаза оксиду азоту.

## The Content of Vasodilation Factors in Blood Serum at Different Levels of Systolic-Diastolic Dysfunction of Left Ventricular with Stable Stenocardia Complicated by Heart Failure

V. Denesyuk, N. Muzyka

**Introduction.** Congestive heart failure (CHF) is still the most topical medical-and-social problem all around the world. It is the most common and life-threatening disease of the cardiovascular system, resulting in permanent disability, leads to permanent disability, and significant reduction of life in longevity and quality.

**Objective.** To find out the the level of vasodilation factors in blood serum at different levels of systolic-diastolic dysfunction of left ventricular in patients with stable angina of II-III functional class, complicated by the heart failure with reduced fraction of left ventricular ejection.

**Materials and methods.** To study the goal was conducted a full clinical examination of 47 patients with stable angina of II-III functional classes (FC), complicated by the heart failure (HF) I-III FC with LV EF  $\leq 45.0\%$  (31 men and 16 women, the average age of the patients was  $66.00 \pm 1.50$  years). In addition to complex clinical-laboratory and instrumental investigations that meet modern requirements, patients underwent quantification of markers vasodilation - nitrites ( $\text{NO}_2^-$ ) and nitrate ( $\text{NO}_3^-$ ), eNOS. ENOS content in blood serum was determined by "Nitric Oxide Synthase 3, Endothelial (eNOS) Human ELISA Kit" (Cloud-Clone Corp, USA).

**Results and discussion.** Analysis of vasodilation levels at different types of diastolic dysfunction (DD) LV indicates that at the delayed relaxation the average level of eNOS was  $498.55 \pm 42.80$  pg/ml, which is significantly higher than restrictive type of DD LV ( $p < 0.01$ ). In pseudonormal type DD LV the average level of eNOS was  $407.24 \pm 54.59$  pg/ml, which is significantly higher than restrictive type of DD LV ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** In patients with stable angina of II-III FC complicated by the systolic heart failure with reduced ejection fraction of left ventricular, in the majority was determined II (moderate) degree of systolic dysfunction of left ventricular. Carried correlation analysis between the levels of eNOS in serum and ejection fraction of left ventricular in examined patients with stable angina of II-III FC complicated by the heart failure with the reduced ejection fraction of left ventricular, led to the establishment of a direct correlation of weak force. In patients with stable angina of II-III FC complicated by the heart failure with the reduced ejection fraction of left ventricular were mainly determined pseudonormal and restrictive types of diastolic dysfunction of left ventricular. In examined patients is observed trend to reduction of vasodilating factors (such as eNOS, nitrites and nitrates) on the progression of stages of systolic-diastolic dysfunction of the left ventricular.

**Keywords:** heart failure, systolic-diastolic dysfunction, nitric oxide, endothelial nitric oxide synthase.