

ЗНАЧЕНИЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ХСН У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Сукманова И.А.^{1*}, Яхонтов Д.А.²

Алтайский краевой кардиологический диспансер¹, Барнаул; Новосибирский государственный медицинский университет², Новосибирск

Резюме

В последнее время изучению диастолической дисфункции сердца придается не меньшее значение, чем систолической. Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы во многом определяют особенности развития ХСН у пациентов старших возрастных групп. Из-за наличия недостаточного объема информации является актуальным изучение состояния оксидативного стресса и оценка влияния возрастных изменений на дисфункцию эндотелия при диастолической ХСН. Изучали уровень маркеров оксидативного стресса и функцию эндотелия у пациентов с диастолической ХСН в разных возрастных группах. Обследовано 146 мужчин в возрасте 31–75 лет с рестриктивным типом диастолической ХСН II–III ФК NYHA различной этиологии, распределенных в зависимости от возраста, на 2 группы. Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев. Исследовали содержание малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), каталазы (КАТ) и лабораторные маркеры функции эндотелия (ФНОα, ИЛ 1β, МАУ, СРБ, NO). Пациенты с диастолической ХСН пожилого возраста, учитывая более высокие значения МАУ, ФНО-α и меньшее содержание NO в сыворотке крови, имеют более выраженное нарушение функции эндотелия, усугубляющееся активацией свободнорадикального стресса (увеличением уровня МДА, ДК, снижением КАТ) по сравнению с пациентами средних возрастных групп, что может определять у них более тяжелое течение ХСН и неблагоприятный прогноз.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция сердца, оксидативный стресс, влияние возраста.

В последнее время изучению диастолической дисфункции сердца придается не меньшее значение, чем систолической [1]. Развитие нарушений диастолической функции ЛЖ чаще связывают с изменениями эластичности миокарда при его гипертрофии, фиброзе и склерозе [2]. Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы во многом определяют особенности развития ХСН у пациентов старших возрастных групп [3]. Вследствие возрастных изменений миокарда на структурном и молекулярном уровнях происходит пропорциональное возрасту ухудшение как активного, так и пассивного расслабления ЛЖ, о чем свидетельствует снижение на 50% раннего наполнения ЛЖ у лиц в возрасте 70 лет по сравнению с лицами в возрасте 30 лет, что сопровождается реверсией соотношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости раннего диастолического наполнения в систолу предсердий — (А) — Е/А. Таким образом, у лиц пожилого возраста существенно возрастает роль диастолической дисфункции в патогенезе ХСН [4,5].

Среди механизмов прогрессирования ХСН все большее значение придается иммунной активации, так, например, достаточно подробно изучена роль провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ 1β) и СРБ. Одним из ключевых звеньев патогенеза ХСН считается дисфункция эндотелия. Причинами угнетения синтеза оксида азота (NO) эндотелием при ХСН являются замедление системного кровотока, оксидативный стресс (ОС), действие повышенных

концентраций ангиотензиногена II и провоспалительных цитокинов [6,10,11]. К тому же, ОС характеризуется повышением уровня свободных радикалов (СР), которые повреждают кардиомиоциты и эндотелий с развитием депрессии сократительной функции миокарда и возрастающей вазоконстрикцией.

Классическим примером свободнорадикальных процессов в организме может быть представлено перекисное окисление липидов (ПОЛ). Одним из первичных продуктов ПОЛ являются диеновые конъюгаты (ДК), которые при дальнейшем окислении формируют вторичный продукт — малоновый диальдегид (МДА), содержание которого отражает активность ПОЛ [7]. Ненасыщенные альдегиды и МДА являются мутагенами и обладают выраженной цитотоксичностью [8]. Активность СР ограничивают антиоксиданты, например каталаза (КАТ). Антиоксиданты предотвращают возникновение и прогрессирование гипертрофии миокарда, апоптоза кардиомиоцитов и других процессов. Снижение антиоксидантной защиты является важным компонентом процесса ПОЛ [9]. Интенсификация свободнорадикальных процессов относится к универсальным механизмам воздействия факторов риска на функцию эндотелия, способствующих развитию и прогрессированию ХСН [10,11]. К сожалению, из-за сложности и трудоемкости методик по определению маркеров ОС, существует определенный дефицит информации, касающейся состояния оксидативного стресса при диастолической ХСН и влияния возраст-

ных изменений на дисфункцию эндотелия. Цель исследования — изучение уровня маркеров оксидативного стресса и функции эндотелия и их взаимосвязь с морфофункциональными параметрами сердца при диастолической ХСН у пациентов разных возрастных групп.

Материалы и методы

Обследовано 146 мужчин в возрасте 31–75 лет с рестриктивным типом (ФВ по Тейхольцу $\geq 50\%$, $E/A > 2$, ВИВР < 70) диастолической ХСН II–III ФК NYHA различной этиологии, распределенных на 2 группы. Первую группу составили 77 пациентов 65–75 лет, средний возраст — $68,1 \pm 0,3$ лет; вторую — 69 пациентов 31–55 лет, средний возраст — $49,1 \pm 0,5$ лет. Все пациенты на протяжении одного года и более получали базисную терапию ХСН, включавшую ИАПФ (АРА), диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, при необходимости — сердечные гликозиды. Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев.

Не включались в исследование больные с нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда (ОИМ) давностью менее месяца, перикардитами, ревматическими пороками сердца, инфекционным эндокардитом, тяжелыми расстройствами функции печени, почек, аутоиммунными заболеваниями, некомпенсированными гипо- и гипертиреозом, тяжелыми заболеваниями органов дыхания, хроническим легочным сердцем, сахарным диабетом, тяжелыми последствиями ишемического инсульта, онкологической патологией. Для определения ФК ХСН использовался тест с 6-минутной ходьбой.

Всем пациентам проводилась трансторакальная ЭхоКГ с определением фракции выброса (ФВ) ЛЖ по Тейхольцу, основных параметров диастолической дисфункции (времени изоволюметрического расслабления — ВИВР; максимальной скорости раннего диастолического наполнения — Е; максимальной скорости раннего диастолического наполнения в систолу предсердий — А). Методом ИФА с помощью наборов ВЕКТОР БЕСТ определялись уровни про-(ИЛ1- β , ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов. Концентрация СРБ определялась иммунотурбидиметрическим методом с помощью набора <СРБ-ВИТАЛ>, Россия. Для определения уровня NO использовался метод количественного определения общего нитрита (NO_2) в сыворотке с помощью набора БИОХИММАК, Россия.

Микроальбуминурия (МАУ) определялась иммунотурбидиметрическим методом — с помощью набора ВИТАЛ, Россия. За нормальные показатели принимали значения $МАУ > 25$ мг/л. Для определения содержания ДК использовался метод В.Н Верболович (1989), основанный на экстракции ДК смесью гептан — изопропанол [4]. Определение МДА осуществля-

лось по методике М.С.Гончаренко, А.М.Латиновой [5]. Определение каталазной активности (КАТ) проводилось по методике М, А Корольюк [7]. Свободные SH группы в эритроцитах определяли по методике Х.М. Рубиной, А.А Романчук [10]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Для сравнения независимых выборок использовали непараметрический критерий Mann-Whitney. Различия между выборками считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1. Как видно, длительность ХСН была больше у пожилых больных в сравнении с пациентами среднего возраста ($2,2 \pm 0,2$, против $1,1 \pm 0,2$ лет, $p < 0,05$). Основными причинами развития ХСН у пациентов обеих групп были различные формы ИБС, артериальная гипертензия (АГ) и их сочетание. Пациентов с изолированной АГ в обеих группах было примерно поровну ($57,1\%$ в группе пожилых и $65,2\%$ среди пациентов среднего возраста). В обеих группах с диастолической ХСН преобладали больные со II ФК ХСН NYHA ($97,4\%$ — в 1-й и $91,3\%$ — во 2-й). У пациентов среднего возраста имела тенденция к лучшему результату при выполнении теста с 6-минутной ходьбой.

Исходный уровень АД был выше нормы у пациентов обеих групп, но достоверные различия выявлены лишь по цифрам ДАД ($106,7 \pm 2,1$ мм рт.ст. у пациентов среднего возраста, против $96,8 \pm 2,3$ мм рт.ст. у пожилых, $p < 0,05$). В группе пациентов среднего возраста 36 ($52,1\%$), а в группе пожилых 40 ($51,9\%$) человек имели абдоминальное ожирение (АО), средние значения показателей ИМТ были выше 30 г/м² у пациентов обеих групп. Оценка эхокардиографических параметров, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ, показала, что соотношение E/A , характеризующее трансмитральный диастолический поток, оказалось большим в группе пожилых больных (1-я группа) ($0,9 \pm 0,01$, против $0,7 \pm 0,02$ во 2-й, $p < 0,05$), что может быть связано с большей длительностью ХСН в данной группе пациентов. У всех обследованных изучалось содержание про- и противовоспалительных цитокинов, NO, СРБ, МАУ и мочевой кислоты. Показатель системного и иммунного ответа, характеризующий функцию эндотелия — СРБ превышал нормальные значения (контрольная группа) у пациентов обеих групп с ХСН без достоверных различий между сравниваемыми группами.

Показатели МАУ, ИЛ 1 β , ФНО α в обеих группах лиц с диастолической ХСН также были выше контрольных, что может свидетельствовать о наличии цитокиновой активации и нарушении функции эндотелия. Можно говорить о более выраженной актива-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель		1 группа (диастолическая ХСН) n=77	2 группа (диастолическая ХСН) n=69	p 1-2
Возраст, лет		68,1 ± 0,3	49,1 ± 0,53	p<0,05
Этиология ХСН	ИБС	17 (22 %)	13 (18,8%)	-
	ИБС и артериальная гипертензия	16 (20,7%)	11 (15,9%)	-
	АГ	44 (57,1%)	45 (65,2%)	
Длительность ХСН, годы		2,2±0,2	1,1± 0,2	p<0,05
ФК ХСН (НУНА)	II	75 (97,4%)	66 (91,3%)	-
	III	2(2,6%)	3 (4,3%)	-
Тест с 6 мин ходьбой, М		374,1 ±6,2	387,5± 4,37	p>0,05
АД систолическое, мм рт.ст.		161,2± 3,9	170,9± 3,72	p>0,05
АД диастолическое, мм рт.ст.		96,8 ±2,3	106,7± 2,1	p<0,05
ФВ ЛЖ %		69,1 ±1,2	67,9 ±0,77	p>0,05
ВИБР, мсек		113,0± 1,1	112,6± 0,9	p>0,05
Е/А		0,9 ±0,01	0,7± 0,02	p<0,05
ИМТ кг/м ²		30,8 ± 0,8	32,0 ± 0,8	p>0,05

Обозначения: ИМТ - индекс массы тела, АД - артериальное давление, ФК - функциональный класс, ВИБР - время изоволюметрического расслабления.

ции системы цитокинов у пожилых больных в сравнении с пациентами среднего возраста, учитывая более высокие показатели МАУ и ФНО α, (3,4±0,1 нг/мл против 2,5±0,1 нг/мл, p<0,001) и (14,1±0,9 мг/л против 10,1±0,7, p<0,001).

Имеющиеся возрастные изменения функции эндотелия, в первую очередь, снижение NO-продуцирующей функции у пациентов пожилого возраста под влиянием цитокиновой агрессии и активации оксидативного стресса, приводят к еще большему снижению уровня NO в сравнении с пациентами среднего возраста (6,2 ±0,2 мкг/л в 1-й группе и 8,1±0,2 мкг/л - во 2-й, p<0,001). Достоверно больший уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 и меньшее содержание мочевой кислоты у пациентов среднего возраста могут определять более благоприятное течение ХСН и прогноз в отличие от группы пожилых.

Маркеры функции эндотелия у пациентов исследуемых групп представлены в табл. 2. Содержание первичных (диеновые конъюгаты) и вторичных (малоновый диальдегид) продуктов свободнорадикального окисления обеих групп пациентов с диастолической ХСН значительно превышало таковое у пациентов группы контроля. Содержание МДА у пожилых пациентов (18,3 ±0,01 мкМ/л) превышало соответствующий показатель у больных среднего возраста (15,8±0,03 мкМ/л; p<0,001); по уровню ДК различий в группах больных с ХСН не выявлено. Содержание антиоксидантного фермента каталазы,

нейтрализующего активность ПОЛ, и SH групп у больных с ХСН было достоверно ниже, чем в группе контроля, что вполне соответствует имеющейся высокой степени активации ПОЛ в обеих группах с диастолической ХСН без значимых межгрупповых различий. Следовательно, выраженность окислительного стресса была значимой в обеих группах пациентов с диастолической ХСН, но, учитывая более высокий уровень МДА, оказалась выше у пациентов пожилого возраста в сравнении с группой среднего возраста. Это может быть связано с большей длительностью ХСН, более выраженной активацией системы цитокинов, исходными возрастными нарушениями функции эндотелия, что подтверждается корреляционными взаимосвязями.

Показатели, характеризующие степень активации оксидативного стресса, представлены в табл. 3.

У пациентов с диастолической ХСН среднего возраста выявлены положительные взаимосвязи уровня мочевой кислоты с ИЛ-4 (r=0,25, p<0,05); NO с ФНОα (r=0,37, p<0,001); ИМТ с ИЛ1 β (r=0,24, p<0,05); ИЛ-4 с NO (r=0,30, p<0,01) и отрицательная взаимосвязь дистанции теста 6-мин ходьбы и ИЛ-4 (r=-0,40, p< 0,05). У пожилых пациентов выявлена положительные взаимосвязи показателя МАУ с МДА (r=0,20, p< 0,05); NO с показателем МДА (r=0,23 p< 0,05); возраста с СРБ (r=0,2, p< 0,01); возраста с ИЛ-1β (r=0,3, p< 0,01); КАТ с ДАД (r=0,24, p< 0,05) и отрицательная корреляционная связь ИМТ с Е/А (r=-0,3, p<0,05); СРБ с IVRT (r=-0,34, p<0,05); МДА с СРБ

Таблица 2

Маркеры функции эндотелия у пациентов исследуемых групп

Показатель	1 группа, возраст 68,1 ± 0,3 (n=77)	2 группа, возраст 49,1 ± 0,5 (n=69)	3 группа-контроля (n=30)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
МАУ мг/л	10,1 ± 0,9	13,1 ± 0,7	2,6 ± 0,2	p<0,001	p<0,001	p<0,001
СРБ мг/л	7,3 ± 0,6	6,2 ± 0,3	3,9 ± 0,1	p >0,05	p<0,001	p<0,001
NO мкг/л	6,2 ± 0,2	8,1 ± 0,2	1,9 ± 0,1	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ФНОα нг/мл	3,4 ± 0,1	2,5 ± 0,12	1,4 ± 0,2	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ИЛ 1 β нг/мл	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,03	0,05 ± 0,01	p>0,05	p<0,05	p<0,001
ИЛ 4 нг/мл	1,4 ± 0,2	2,1 ± 0,1	0,9 ± 0,1	p>0,05	p>0,05	p <0,05
Мочевая кислота Мкмоль/л	5,3 ± 0,1	4,9 ± 0,1	3,5 ± 0,2	p>0,05	p<0,001	p<0,001

Обозначения: МАУ - микроальбуминурия, ИЛ - интерлейкин, NO - оксид азота.

Таблица 3

Показатели состояния оксидативного стресса у пациентов исследуемых групп

Показатель	1 группа, возраст 68,1 ± 0,3 (n=77)	2 группа, возраст 49,1 ± 0,5 (n=69)	3 группа-контроля (n=30)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
МДА эритроцитов мкМ/л	18,3 ± 0,01	15,8 ± 0,03	11,5 ± 0,2	p<0,001	p<0,001	p<0,001
SH группа мкмоль/л	40,5 ± 0,3	43,5 ± 0,4	49,1 ± 0,4	p >0,05	p<0,001	p<0,001
КАТ Мкмоль/л	38,3 ± 0,7	40,7 ± 1,2	45,8 ± 0,4	p>0,05	p<0,001	p<0,05
ДК эритроцитов мкМ/л эр	47,4 ± 1,1	52,03 ± 1,6	28,5 ± 0,5	p>0,05	p<0,001	p<0,001

Обозначения: МДА - малоновый диальдегид, КАТ - каталаза, ДК - диеновые конъюгаты.

($r=-0,28$, $p<0,01$); Е/А с уровнем мочевой кислоты ($r=-0,32$, $p<0,05$).

Заключение

Исходя из полученных нами данных, можно говорить о том, что диастолическая ХСН характеризуется наличием выраженного окислительного стресса, проявляющегося в увеличении продуктов липопероксидации и снижении скорости ферментативной активности активных форм кислорода и липопероксидов, что нашло отражение в повышении содержания МДА и снижении уровня КАТ, а также нарушении дисфункции эндотелия. Пациенты пожилого возраста, учитывая более высокие значения МАУ, ФНО-α и меньшее содержание NO в сыворотке крови, имеют более выраженное нарушение функции эндотелия, усугубляющееся активацией свободнорадикального стресса по сравнению с пациентами средних возрастных

групп, что может предопределять у них более тяжелое течение ХСН и неблагоприятный прогноз. Кроме того, выявленные положительные корреляционные связи показателей оксидативного стресса (МДА) с маркерами функции эндотелия (МАУ, NO) у пациентов пожилого возраста подтверждают патогенетическую общность активации системы цитокинов и оксидативного стресса и их неблагоприятное влияние на функцию эндотелия и прогноз заболевания. Полученные результаты являются подтверждением гипотезы о важной роли свободнорадикальных процессов, активации системы цитокинов и иммунного воспаления в формировании эндотелиальной дисфункции при диастолической ХСН. Исходно имеющиеся возрастные изменения сосудистого эндотелия могут усиливать тяжесть процесса и способствовать его неблагоприятному прогнозу при диастолической ХСН в пожилом возрасте.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность // Сердечная недостаточность. 2000;1:40-44.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможность терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. 2001; 41(5):100-104.
3. Визир В.А., Березин А.Е. Влияние берлиприла на состояние кардиогемодинамики, нейрогуморальный статус и активность процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов у больных с сердечной недостаточностью // Тер. Архив.1999;71(8):13-17.
4. Верболович В.П. экстракция липидов для комплексной количественной оценки свободнорадикального окисления // Лаб. дело. 1989; (12): 57-59.
5. Гончаренко М.С. Метод оценки перекисного окисления липидов // Лаб. дело. 1985;(1):60-61.
6. Корушко О.В. Сердечно-сосудистая система и возраст (клинико-физиологические аспекты) // М.: медицина,1983.-176 с.
7. Королук М.А. Метод определения активности каталазы // Лаб. Дело.1988;(1):16-18.
8. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Патогенез и современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность.2002;2 (12): 87-91.
9. Поскребышева А.С., Гриневич В.В., Смурова Ю.В и др. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Успехи физиологических наук. 2003; 3(3): 3-20.
10. Рубина Х.М. Определение свободных SH групп в эритроцитах // Вопросы. мед. химии. 1961; Т.7, вып.6: 652-655.
11. Voroncov L., Lipkan N., Gavrilenco T et al. Nebivolol in chronic heart failure: the effect on systemic inflammation and oxidative stress.Eur.J. Heart Failure. 2003.-Vol.2: P.120.
12. Oxenham H., Sharpe N. Cardiovascular aging and heart failure // Eur.J. Heart Failure. 2003.- Vol.- 5.- P. 427-434.
13. Oskarsson HJ., Heistad DD. Oxidative stress produced of angiotensin 2 // Circulacion.1997; 95(3):557-559.
14. Lindsay M.M., Maxwell P., Dunn F.G TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and hypertension // Hypertension. 2002;40:136-141.
15. McMurrey J., Chopra M., Abdullah L et al. Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans // Eur.Heart J. 1993; 14(1):1493-1498.

Abstract

Recently, the diastolic heart function has been studied no less than the systolic function. Age-related changes in cardiovascular system determine many features of chronic heart failure (CHF) in patients of advanced age. Due to the present lack of information, it is important to study oxidative stress and to assess the role of age-related changes on endothelial dysfunction in diastolic CHF. To study the levels of oxidative stress markers and endothelial function in diastolic CHF patients from various age groups. In total, 146 men aged 31-75 years were examined, with restrictive type of diastolic CHF of various aetiology, and NYHA class II-III. All participants were divided into two groups by their age. The control group included 30 healthy volunteers. The levels of malonic dialdehyde (MDA), diene conjugates (DC), catalase (CAT), as well as laboratory markers of endothelial dysfunction (TNF-alpha, IL-1-beta, MAU, C-reactive protein, and NO), were measured. The older patients with diastolic CHF demonstrated higher serum levels of MAU, TNF-alpha, and lower concentration of NO. Therefore, they had more severe endothelial dysfunction and free-radical stress activation (higher MDA and DC levels, lower CAT concentration), comparing to the younger patients. This could explain more severe clinical course of CHF and adverse prognosis in elder patient groups.

Key words: Chronic heart failure, diastolic dysfunction, oxidative stress, age-related effects.

Поступила 02/06-2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: vdovinai@yandex.ru

[Сукманова И.А. (*контактное лицо) — заведующая отделением кардиологии, Яхонтов Д.А. — профессор, зав. курсом доказательной медицины].