

УДК 616.12-008.46:577.112.6

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Д.К. Авезов, У.К. Камилова, С.М. Шукурджанова, Р.Р. Рахмонов, Т.А. Алиева

Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, натрийуретический пептид, окислительный стресс.

Частота хронической сердечной недостаточности (ХСН) постоянно увеличивается. Признаки ее выявляются у 1,5—2 % населения во всем мире. Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) является одной из главных причин развития ХСН. Гибель части кардиомиоцитов в результате ИМ служит пусковым механизмом активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической систем, что влечет за собой изменение геометрических и структурных характеристик левого желудочка [2]. Лучшее понимание патофизиологии ХСН определило, что нейрогуморальная адаптация — это ключевой фактор дисфункции сердца, начатый от изменения строения сердца. Повышение активности симпатико-адреналовой системы способствует активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и других нейрогормонов и медиаторов, включая цитокины, эндотелины, систему натрийуретических пептидов (НУП) [6, 7]. В настоящее время большую прогностическую ценность имеет определение уровней НУП в крови как маркера повышенной заболеваемости, смертности, а повышение уровня аминотерминальной части предшественника мозгового НУП (NT-pro BNP) позволяет выявить у больных дисфункцию левого желудочка раньше, чем появятся клинико-инструментальные признаки ХСН [3, 8]. В ряде исследований показано, что прогрессированию ремоделирования ЛЖ и развитию сердечной недостаточности способствуют повреждения митохондрий кардиомиоцитов, сопровождающиеся образованием активных кислородных радикалов. В условиях хронической гипоксии при ХСН накопление свободных радикалов в клетках происходит аутокаталитически за счет разобщения окислительного фосфорилирования и активации оксигеназ. При сопутствующем истощении антиоксидантной системы в организме развивается состояние, получившее название окислительного стресса [9,10]. Его показателями может служить увеличение продуктов перекисного окисления липидов и ско-

рость расходования или степень потери антиоксидантных ресурсов.

Цель исследования — оценка показателей натрийуретического пептида и окислительного стресса у больных с ХСН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 52 больных с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), осложненным ХСН — мужчины в возрасте 38—60 лет. Давность перенесенного инфаркта миокарда с зубцом Q составляла от 2 мес до 3 лет. Больные были рандомизированы по ФК ХСН согласно Нью-Йоркской классификации кардиологов, по данным теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ), по шкале оценки клинического состояния (ШОКС). В обследование не включали пациентов с сахарным диабетом, нарушениями ритма сердца, хроническим обструктивным заболеванием легких. Все больные были разделены на две группы: I — 27 человек с ХСН II ФК; II — 25 пациентов с ХСН III ФК. Контрольную группу составили 18 здоровых добровольцев.

У всех больных определяли уровень НУП — NT-pro BNP в плазме крови конкурентным иммуноферментным методом (ELISA) с использованием реактивов Biomedica (Австрия). Исследовали показатель перекисного окисления липидов — МДА, о состоянии антиокислительной ферментативной системы судили по активности ферментов каталазы и СОД. Уровень NO определяли по сумме метаболитов нитратов и нитритов (NO_2 и NO_3), нитратредуктазную активность (iNOS) и активность NADPH-диафоразы (eNOS). Уровень пероксинитрита (ONOO^-) устанавливали по окислению гидроксисламина (NH_2O^-) образовавшегося пероксинитрита в реакции $\text{ONOO}^- + \text{NH}_2\text{O}^- \rightarrow \text{NO}_2^- + \text{NO} + \text{H}_2\text{O}$.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета электронных таблиц Excel 6.0. Параметры описывали в виде: среднее арифметическое \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Таблиця. Исходные показатели ПОЛ, АОС и NO-системы у больных с ХСН II и III ФК

Показатель	Контроль (n = 18)	Первая группа (II ФК; n = 27)	Вторая группа (III ФК; n = 25)
МДА, нмоль/мл	1,93 ± 0,106	4,4 ± 0,236 **	6,72 ± 0,553**
СОД, у. е./мл	3,22 ± 0,212	2,08 ± 0,135 *	1,78 ± 0,16*
Каталаза, мкмоль/л	15,93 ± 1,121	10,07 ± 0,697*	8,65 ± 0,804**
Метаболиты NO (NO ₂ + NO ₃), мкмоль/л	10,26 ± 0,985	7,33 ± 0,7*	5,6 ± 0,634**
NADPH-диафоразы (eNOS), мкмоль/(мин·л)	13,05 ± 1,287	9,83 ± 0,956*	7,49 ± 0,865**
Нитрит редуктазы (iNOS), мкмоль/(мин·л)	0,62 ± 0,09	3,7 ± 0,407**	4,52 ± 0,664**
Пероксинитрит (ONOO ⁻), мкмоль/л	0,17 ± 0,046	0,35 ± 0,094*	0,53 ± 0,149*

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ достоверно по сравнению с контрольной группой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение ТШХ показало, что независимо от функционального класса ХСН толерантность к физической нагрузке у обследованных снижена. У больных первой и второй группы при ХСН II ФК она была меньше в 1,9 и 1,8 раза соответственно, чем у пациентов контрольной группы, а при III ФК — в 2,5 и 2,7 раза. Оценка клинического состояния обследованных больных по ШОКС выявила: в I группе у больных с ХСН I ФК этот показатель составил (3,4 ± 0,31) балла, во II группе — (3,5 ± 0,26) балла. Результаты исследования продемонстрировали повышение показателей ШОКС с прогрессированием ХСН: у пациентов I группы при II—III ФК они были выше на 58,8 и 147 % по сравнению с контрольной группой.

Изучение исходного уровня NT-рго BNP показало, что у больных с ХСН II ФК этот показатель был выше в 2,4 раза по сравнению с данными здоровых добровольцев ((610,4 ± 15,3) и (252,3 ± 12,1) фмоль/мл соответственно; $p < 0,001$), а при ХСН III ФК — в 3,4 раза ((876,7 ± 12,5) фмоль/мл; $p < 0,001$).

Уровень NT-рго BNP прямо коррелировал ($r = 0,47$, $p < 0,05$) с прогрессированием ХСН [11].

Анализ взаимосвязи уровня NT-рго BNP показал корреляцию наряду с прогрессированием ХСН и выраженностью окислительного стресса.

Изучение показателей окислительного стресса у больных ХСН показало, что при II ФК уровень МДА по сравнению с контрольной группой увеличился в 2,5 раза и при III ФК — в 3,5 раза (таблица).

Интенсивность ПОЛ обусловлено снижением экспрессии NO-синтазы, о чем свидетельствует уменьшение eNOS на 24,6 % у больных с ХСН II ФК и на 42,6 % — с III ФК, сопровождающиеся уменьшением метаболитов NO (NO₂ + NO₃) на 28,6 и 45,4 % соответственно II и III ФК, что объясняется ремоделированием сосудов, характеризующихся дисфункцией эндотелия, преобладанием вазоконстрикторной реакции сосудов и обусловленным этим снижением продукции NO [4, 5, 13].

Увеличение процессов окислительного стресса характеризовались также усиленным образованием ONOO⁻: при II ФК ХСН этот показатель был выше в 2 раза и при III ФК в 3,1 раза выше по сравнению с показателями контрольной группы. Высокое содержание ONOO⁻ способствует задержке в тканевых структурах многих ферментных систем, в том числе ферментов антиоксидантной системы — СОД и каталазы [12]. Показатель СОД у больных с ХСН II ФК был снижен на 35 %, а с III ФК — на 44,7 % по сравнению с контрольной группой. О снижении активности АОС свидетельствует и уменьшение уровня каталазы на 37 и 46,3 % у больных с II и III ФК ХСН по сравнению с контрольной группой соответственно, что возможно связано с участием СОД и каталазы для подавления гиперэкскреции O₂, который используется в тканях для реакции с NO и образования ONOO⁻ [14].

Таким образом, при ХСН с прогрессированием заболевания наряду с ухудшением клинического состояния больных по ШОКС отмечается нарастание уровня натрийуретического пептида, усиление процессов окислительного стресса, характеризующихся в повышении показателя МДА и снижении антиоксидантных ферментов, а также метаболитов NO.

ВЫВОДЫ

У больных с хронической сердечной недостаточностью уровень NT-рго BNP имеет прямую корреляционную связь с прогрессированием заболевания: наряду со снижением толерантности к физической нагрузке и нарастанием клинических признаков по ШОКС отмечается повышение уровня NT-рго BNP в 2,4 раза при II ФК и в 3,4 раза при III ФК ХСН по сравнению с показателями здоровых добровольцев.

Усиление процессов окислительного стресса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью обусловлено снижением экспрессии NO-синтазы, о чем свидетельствует уменьшение eNOS, сопровождающееся снижением уровня

метаболитів NO ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) на 28,6 і 45,4 % відповідно при II і III ФК.

У больних с хронічної серцевої недостаточності между вираженістю окислительного

стресса и уровнем NT-pro BNP, характеризующим тяжесть хронической сердечной недостаточности, наблюдается достоверная взаимосвязь, что требует коррекции выявленных нарушений.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность.— 2003.— № 4.— С. 22—24.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии.— М.: Гэотар-Медицина, 2006.— 432 с.
3. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Чекнева И.С. Мозговой натрийуретический пептид — современный биомаркер хронической сердечной недостаточности // Кардиол.— 2008.— Т. 48, № 6.— С. 62—69.
4. Ситникова М.Ю. Эндотелиальная протекция у больных с хронической сердечной недостаточностью // Врач.— 2005.— № 2.— С. 39—41.
5. Cowburn P.J., Cleland J.G.F. Endothelin antagonists for chronic heart failure: do they have a role? // Eur. Heart J.— 2001.— Vol. 22, N 19.— P. 1772—1784.
6. Ferrari R., Bachetti T., Agnoletti L. et al. Endothelial function and dysfunction in heart failure // Eur. Heart J.— 1998.— Vol. 19 (suppl. G).— P. 41—48.
7. Fischer D., Rossa S., Landmesser U. et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalisation,

- cardiotransplantation, or death // Eur. Heart J.— 2005.— Vol. 26.— P. 65—69.
8. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2008) The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. doi:10.1093/eurheartj/ehn 309.
9. Keith M., Jeejeebhoy K., Sole M. The Role of Oxidative Stress in Congestive Cardiac Failure // Heart. Failure Summar Fall.— 1999.— P. 179—187.
10. Landmesser U., Drexler H. Oxidative stress, the renin-angiotensin system, and atherosclerosis // Eur. Heart J.— 2003.— Vol. 5 (suppl. A).— P. 3—7.
11. Maisel A., Komjanda M.E. Expanding role of brain natriuretic peptide in the management of heart failure. Findings of the European-North American Consensus Group on BNP. European Society of Cardiology // Heart Failure.— 2007.— N 4.— P. 12.
12. Noguchi N., Nishino K., Niki E. Antioxidant action of the antihypertensive drug, carvedilol, against lipid peroxidation // Biochem. Pharmacol.— 2000.— Vol. 59, N 9.— P. 1069—1076.
13. Paulus W.J. The role of nitric oxide in the failing heart // Heart. Fail. Rev.— 2001.— Vol. 6, N 2.— P. 105—118.
14. Sugawara J., Maeda S., Otsuki T. et al. Effects of nitric oxide synthase inhibitor on decrease in peripheral arterial stiffness with acute low-intensity aerobic exercise // Hypertension.— 2004. Aug. 44 (2).— P. 119—120.

ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА ОКИСНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Д.К. Авезов, У.К. Камілова, С.М. Шукурджанова, Р.Р. Рахмонов, Т.А. Алієва

Досліджено й оцінено показники натрійуретичного пептиду та окисного стресу у хворих із ХСН. Обстежено 52 пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом, ускладненим ХСН. При ХСН з прогресуванням хвороби, поряд з погіршенням клінічного стану за ШОКС спостерігається посилення процесів окисного стресу, яке характеризується зниженням рівня метаболітів NO, NADPH-діафори (eNOS), зростанням нітритредуктази (iNOS), пероксинітриду (ONOO^-) і корелює з підвищенням у плазмі крові рівня мозкового натрійуретичного пептиду, що потребує корекції цих змін. У хворих із ХСН простежується вірогідний взаємозв'язок між вираженістю окисного стресу та рівнем NT-pro BNP, що характеризує тяжкість ХСН.

THE ASSESSMENT OF INDICES OF NATRIURETIC PEPTIDE AND OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

D.K. Avezov, U.K. Kamilova, S.M. Shukurjanova, R.R. Rakhmonov, T.A. Aliyeva

The study has been held for indices of natriuretic peptide and oxidative stress in CHF patients. The examinations involved 52 patients with postinfarctional cardiosclerosis (PICS), complicated with CHF. At CHF the disease progression and aggravation of clinical state as per Scale of clinical state at CHF (ShOCS) the enhancement of the oxidative stress processes was observed evidencing by the lowering of NO metabolites, NADPH — diaphorase (eNOS), increase of nitrite reductase (iNOS) peroxyxynitrite (ONOO^-), that correlates with the increase of the brain natriuretic peptide in blood plasma, that demand the correction of these alterations. Patients with CHF showed the significant relationship between oxidative stress intensity and NT-pro BNP levels, characterising CHF severity.