

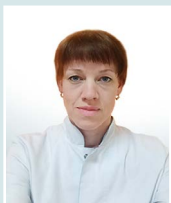
ОКСИД АЗОТА, ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ И ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА



ОРАНЖЕРЕЕВА В.Н.,
аспирант кафедры госпитальной
терапии № 2 ФГБОУ ВО
«Российский университет меди-
цины» Минздрава России,
wn0908@mail.ru



БЕЛАЯ О.Л.,
д.м.н., доцент, профессор ка-
федры госпитальной терапии
№ 2 ФГБОУ ВО «Российский
университет медицины» Мин-
здрава России, *olgabelaya64@
gmail.com*



КОВАЛЕНКО Е.В.,
к.м.н., доцент, профессор
кафедры госпитальной те-
рапии № 2 ФГБОУ ВО «Рос-
сийский университет меди-
цины» Минздрава России,
elkovalenko76@mail.ru



КУРОПТЕВА З.В.,
д.б.н., ведущий научный со-
трудник ФГБУН Инсти-
тут биохимической физики
им. Н.М. Эмануэля РАН, *zvuk@
sky.chph.ras.ru*

ФАТЕЕВ С.С.,

к.м.н., главный врач Московского медицинского
клинико-диагностического центра, *olgabelaya64@
gmail.com*

В статье оцениваются показате-
ли конечных стабильных метаболитов NO-нитрита/нитрата (NOx) и окислительного стресса и их взаимосвязь с выраженностью эндотелиальной дисфункции при стабильной ишемической болезни сердца в сочетании и при отсутствии сахарного диабета 2-го типа с хронической сердечной недостаточностью I–II ФК (NYHA) и хронической болезнью почек.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2-го типа, эндотелиальная дисфункция, малоновый диальдегид, оксид азота.

NITRIC OXIDE, OXIDATIVE STRESS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE, CHRONIC HEART AND KIDNEY FAILURE AND TYPE-2 DIABETES

Oranzhereyeva V., Belaya O., Kovalenko E.,
Kuropteva Z., Fateyev S.

The article assesses indicators of stable end metabolites NO – nitrite/nitrate (NOx) and oxidative stress and their relationships with severity of endothelial dysfunction in case of stable ischemic heart disease with or without type-2 diabetes, chronic heart failure NYHA I-III functional class and chronic kidneys disease.

Key words: ischemic heart disease, chronic heart failure, chronic kidney disease, type-2 diabetes, endothelial dysfunction, malondialdehyde, nitric oxide.

Введение

Профилактика и лечение ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается важной задачей здравоохранения. Одной из часто встречающихся и оказывающих влияние на прогноз сопутствующей ИБС и ХСН патологией является хроническая болезнь почек (ХБП). Снижение СКФ менее 60 мл/мин./1,73 м² характерно более чем для 30–50% больных, страдающих ХСН [1, 2], и диагноз ХБП ставится у больных с СН ишемического генеза гораздо чаще, чем при ее отсутствии [3].

Наличие и прогрессирование ХБП – один из факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБС и ХСН [4, 5]. Поэтому оптимизация методов диагностики

и лечения ИБС в сочетании с ХСН и ХБП остается актуальной.

Ежегодные показатели смертности от сердечно-сосудистых осложнений при ХБП более чем в 10 раз выше таковых в общей популяции, в том числе с учетом пола, возраста, этнических особенностей и наличия сахарного диабета (СД) [6]. Высокий риск и показатели сердечно-сосудистой смертности, наблюдаемые у данной категории больных, имеют непосредственную связь с усилением атерогенеза, отмечающегося уже на ранних стадиях ХБП. Окислительный стресс (ОС), нарушение метаболизма оксида азота (NO) и воспаление наряду с дисфункцией эндотелия являются общими звеньями патогенеза атеросклероза, ССЗ и ХБП, способствуют нарушению нормального функционирования нефронов и дисбалансу в системе ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС), канальцево- клубочковой обратной связи и миогенной ауторегуляции артериол [7, 8].

Именно поэтому внимание авторов привлекло комплексное изучение некоторых показателей ОС, в частности, вторичного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) малонового диальдегида (МДА), NOx и активности супероксиддисмутазы (СОД) во взаимосвязи с выраженностью эндотелиальной дисфункции при стабильной ИБС в сочетании и при отсутствии СД 2-го типа (СД-2), осложненных ХСН и ХБП.

Цель исследования

Оценить уровень NOx и МДА, активностью СОД и их взаимосвязь с выраженностью дисфункции эндотелия у больных стабильной ИБС, ХСН I–III ФК (NYHA) в сочетании и при отсутствии СД-2 и ХБП.

Материалы и методы

Проведение исследования одобрено Межвузовским этическим комитетом 17.11.2022 (протокол № 11–22).

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, была опубликована ранее [9].

Обследовано 120 пациентов обоих полов в возрасте от 51 до 70 лет, медиана (Ме) возраста – 65 лет [63; 67] с ИБС (стенокардия напряжения / постинфарктный кардиосклероз), ХСН I–III ФК (NYHA) и наличием или отсутствием СД-2 и/или ХБП. Все подписали информированное согласие на участие в исследовании. Контролем служили показатели 20 условно здоровых пациентов, Ме возраста – 61 год [57; 64].

Критериями не включения являлись острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, острое почечное повреждение, COVID-19, перенесенные менее чем за 6 мес. до начала исследования, злокачественные новообразования, ХБП 5-й стадии. Из исследования исключались пациенты, отказавшиеся от продолжения обследования.

Больные были разделены на 3 группы – в зависимости от наличия СД-2 и ХБП. В каждую включено по 40 чел. с ИБС и ХСН I–III ФК:

- *1-я группа* – без сопутствующего СД-2 и ХБП, Ме возраста – 64 [59,5; 66,0] года;

- *2-я группа* – с сопутствующей ХБП без СД-2, Ме возраста – 65 [63,0; 66,0] лет;

- *3-я группа* – с СД-2 и ХБП, Ме возраста – 67 [64,5; 67,5] лет.

Больные получали базисную терапию в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Клинико-демографическая характеристика лиц, включенных в исследование, представлена в табл. 1 на с. 42.

Стандартное обследование включало осмотр, оценку по шкале ШОКС, клинический, биохимический анализы крови, анализ мочи. Проводились электрокардиография, ТШХ, эхокардиография (ЭхоКГ). Изучалась эндотелийзависимая вазодилатация в пробе с реактивной гиперемией. Спектрофотометрически с реагентом Грисса в сыворотке крови определялось содержание NOx, а содержание МДА – по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-РП). За единицу активности СОД принималось количество фермента, необходимого для 50%-го ингибирования реакции восстановления нитротетразолия синего супероксидным анионрадикалом, генерируемым при окислении ксантина ксантиноксидазой при 540 нм на спектрофотометре «Hitachi-557».

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программ IBM SPSS «Statistics 12». Данные представлялись в виде медианы (Ме) и квартильного размаха (Q25–Q75 – 25-й и 75-й процентиля).

Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использован критерий Краскела–Уоллиса, а также post-hoc тест при наличии достоверных различий показателей между группами для попарного сравнения. При анализе качественных признаков – анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для поиска взаимосвязей между переменными применялся корреляционный анализ с расчетом коэффициентов

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика групп пациентов, включенных в исследование, Ме [Q25; Q75], абс.

Признак	Группа 1 (ИБС+ХСН)	Группа 2 (ИБС+ХСН +ХБП)	Группа 3 (ИБС+ХСН+ХБП+СД-2)	р
Возраст, годы	64 [59,5; 66,0]	65 [63,0; 66,0]	67 [64,5; 67,5]	0,013
Пол (м/ж)	30/10	26/14	26/14	0,543
Курение	10	7	8	0,704
Отягощенная наследственность	22	18	26	0,201
Стенокардия I ФК	3	5	4	0,759
Стенокардия II ФК	28	24	22	0,376
Стенокардия III ФК	2	4	3	0,700
ОИМ в анамнезе	9	20	14	0,038
ОНМК в анамнезе	4	4	2	0,649
ХСН I ФК (NYHA)	21	15	9	0,022
ХСН II ФК	17	15	22	0,272
ХСН III ФК	2	10	9	0,038
Стентирование в анамнезе	12	21	14	0,098
АКШ в анамнезе	1	0	4	0,068
ФП	5	12	15	0,036
АГ	40	40	40	1,000
Ожирение	20	11	17	0,114
ШОКС	3 [3; 5]	5 [3; 6]	5,5 [3; 6]	0,002
ТШХ, мин.	430 [390,0; 462,5]	380 [310,0; 450,0]	385 [310,0; 415,0]	0,007

Примечания: м/ж – мужчины/женщины, ФК – функциональный класс, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ФП – фибрилляция предсердий, АГ – артериальная гипертензия, ШОКС – шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы.

корреляции Спирмена. Величина значимости различий устанавливалась при $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 2 (с. 43) представлены основные лабораторные показатели и результаты определения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в группах обследуемых пациентов.

Достоверные различия в группах наблюдения выявлены в показателях глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1C), креатинина, альбумин-креатининового соотношения в разовой порции мочи, СКФ (СКД-ЕРІ), что объясняется наличием сопутствующей патологии в виде СД-2 и ХБП. Уровни ОХС и ХС ЛПНП не отличались ($p=0,242$ и $0,898$ соответственно). Имелись различия уровня ТГ и ХС ЛПВП, но при проведении post-hoc теста они были незначимы. Уровни СРБ и печеночных трансаминаз во всех группах были сопоставимы. Отмечалось статистически значимое межгрупповое различие по уровню гемоглобина ($p=0,001$): в 3-й группе он был значимо ниже, чем в 1-й ($p=0,000$), но незначимо различался между 1-й и 2-й группами с учетом критерия Бонферрони ($p=0,022$) и между 2-й и 3-й ($p=0,936$).

Уровни МДА, СОД и NOx также достоверно различались во всех трех группах пациентов. При этом наибольшая концентрация МДА отмечалась в группе у больных с СД-2 и ХБП, а активность СОД и NOx были самыми высокими в 1-й группе при отсутствии ХБП. То есть по мере появления ХБП, особенно у больных с СД-2, происходила интенсификация процессов ПОЛ и ослабление АОЗ, что подтвердили результаты post-hoc теста. При попарном сравнении концентраций NOx отмечались достоверные различия между 1-й и 2-й группами, а также 1-й и 3-й ($p=0,0001$ в обоих случаях), при этом отличие между группами 2 и 3 не достигло статистической значимости ($p=0,023$).

Параметры ОС также сравнивались между всеми группами наблюдения и контроля. В контрольной группе Ме концентрации МДА составила $1,50$ мкмоль/л [$1,08; 2,05$], СОД – 1025 Ед./г Hb [$946; 1125$], NOx – $42,6$ нмоль/мл [$36,9; 45,0$]. Во всех изучаемых группах, по сравнению с контролем, уровни МДА и активности СОД в 1-й группе были значимо повышены ($p=0,002$ при сравнении СОД между 1-й группой и группой контроля, $p<0,0001$ – во всех остальных

Таблица 2

Лабораторные показатели и ЭЗВД включенных в исследование больных,
Ме [Q25; Q75], абс.

Показатель	Группа 1 (ИБС+ХСН)	Группа 2 (ИБС+ХСН+ХБП)	Группа 3 (ИБС+ХСН+ХБП+СД-2)	p
NOx, нмоль/мл	32,7 [24,9; 35,5]	21,8 [19,7; 23,9]	18,4 [16,6; 20,6]	0,000
МДА, мкмоль/л	9,61 [7,64; 12,70]	14,00 [10,50; 17,40]	19,10 [15,20; 24,10]	0,000
СОД, Ед/г Hb	1213 [1008; 1260]	811 [679; 913]	448 [381; 568]	0,000
ОХС, ммоль/л	4,44 [3,88; 5,09]	3,92 [3,39; 4,67]	4,19 [3,51; 5,20]	0,242
ТГ, ммоль/л	1,70 [1,17; 2,12]	1,46 [1,00; 1,74]	1,70 [1,49; 2,37]	0,029
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,70 [1,97; 3,23]	2,75 [1,96; 3,15]	2,55 [1,69; 3,61]	0,898
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,97 [0,87; 1,20]	0,83 [0,72; 1,00]	0,90 [0,77; 1,05]	0,022
Глюкоза, ммоль/л	5,15 [4,65; 5,70]	5,15 [4,60; 5,70]	7,45 [6,75; 8,00]	0,0000
HbA1C, %	5,9 [5,3; 6,3]	5,9 [5,2; 6,3]	7,2 [6,9; 7,55]	0,0000
Креатинин, мкмоль/л	83,00 [73,65; 94,45]	126,20 [112,35; 139,10]	119,25 [108,45; 142,00]	0,0000
Мочевина, ммоль/л	5,69 [5,25; 7,11]	9,00 [8,05; 10,17]	10,74 [8,95; 12,70]	0,0000
СКФ (CKD-EPI), мл/мин.	78,5 [71,0; 91,7]	48,0 [44,0; 53,7]	49,2 [41,7; 54,6]	0,0000
АКС в разовой порции мочи, мг/г	15,45 [11,85; 20,25]	40,90 [23,50; 100,05]	50,75 [35,00; 116,55]	0,0000
Гемоглобин, г/л	134 [115,5; 144,0]	117 [105,5; 134,5]	115,5 [103,5; 124,5]	0,001
ЭЗВД, Δ %	8,2 [5,9; 9,6]	7,0 [5,5; 8,8]	4,2 [3,2; 5,8]	0,000

Примечания: АКС – альбумин-креатининовое соотношение, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, HbA1C – гликированный гемоглобин.

случаях), а уровень NOx во всех трех группах больных ИБС был значимо ниже.

Выявлены значимые различия ЭЗВД между группами пациентов (p=0,0001). Наиболее выраженное изменение ЭЗВД отмечалось в 3-й группе, а при проведении post-hoc теста данный показатель был значимо хуже, чем во 2-й и 1-й группах (p=0,0001 в обоих случаях). Достоверных различий Ме ЭЗВД между группой 1 и 2 не получено (табл. 2).

Корреляционный анализ показал, что между ЭЗВД и уровнями МДА, СОД и конечных метаболитов NO существуют тесные взаимосвязи (табл. 3).

В группе, объединяющей всех включенных в исследование пациентов с ИБС (120 чел.), между содержанием МДА, активностью СОД и ЭЗВД выявлена умеренная достоверная связь, а между содержанием NOx и ЭЗВД – сильная связь (0,787, p<0,05). При оценке по группам значимая взаимосвязь сохранялась между концентрацией МДА, NOx и ЭЗВД во всех группах наблюдения.

Таким образом, у больных ИБС с ХСН имела место интенсификация процессов ПОЛ, проявившаяся в увеличении уровня его вторичного продукта – МДА, и ослабление АОЗ в виде снижения активности СОД

Таблица 3

Корреляционная взаимосвязь между параметрами окислительного стресса
и ЭЗВД пациентов в группах больных

Показатели	Коэффициент корреляции Спирмена, *p <0,05			
	ЭЗВД, Δ %			
	Все группы (n=120)	Группа 1 (ИБС+ ХСН) (n=40)	Группа 2 (ИБС+ ХСН+ХБП) (n=40)	Группа 3 (ИБС+ ХСН+ ХБП+СД-2) (n=40)
МДА, мкмоль/л	-0,502*	-0,330*	-0,330*	-0,388*
СОД, Ед./г Hb	0,474*	-0,191	0,098	0,114
NOx, нмоль/мл	0,787*	0,850*	0,831*	0,582*

Примечания: МДА – малоновый диальдегид, СОД – супероксиддисмутаза, ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация, * – статистически значимая корреляционная связь.

в эритроцитах, а также снижение содержания NOx. Наличие ХБП значимо усугубило проявления ОС, особенно в группе больных с ХБП и СД-2.

Обсуждение

Известно, что развитие ХБП у больных с ССЗ сопровождается и усугубляется окислительным стрессом (ОС), связанным с гиперпродукцией активных форм кислорода (АФК) и нарастанием содержания в плазме крови липопероксидов, что, с одной стороны, предрасполагает к усилению антиоксидантной защиты (АОЗ), с другой, – к росту потребления антиоксидантов [10]. В настоящее время в литературе сведений о выраженности ОС у больных сердечно-сосудистой патологией, получающих терапию гемодиализом по поводу терминальной ХБП, имеется больше, чем до начала заместительной почечной терапии [11, 12]. Результаты комплексной оценки параметров ОС при стабильной ИБС, осложненной развитием ХСН при наличии и отсутствии ХБП и СД-2, в сочетании с оценкой метаболизма NO и нарушением функции эндотелия крайне немногочисленны.

По данным настоящего исследования, во всех трех группах больных ИБС с ХСН нарушения ЭЗВД сопровождалась интенсификацией процессов ПОЛ и ослаблением АОЗ, более выраженными у пациентов с ХБП вообще и особенно в сочетании с СД-2. Уровень МДА, NOx и активность СОД значимо отличались от таковых в группе контроля, что подтверждает литературные данные о роли ОС и истощении резервов АОЗ у пациентов с ССЗ в сочетании с ХБП и СД-2 [13]. При этом более выраженные проявления ОС были характерны для больных на всех стадиях ХБП и по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Однако значимых различий в показателях ОС при ХБП с наличием и отсутствием СД-2 выявлено не было [13] в отличие от результатов, полученных авторами, где сопутствующая патология в виде СД-2 оказала значимое влияние на выраженность ОС.

Имеющиеся в литературе данные, в частности, результаты мета-анализа Guo G. и соавт., показали, что у больных стабильной ИБС, особенно в сочетании с ХБП и СД-2, риск развития сердечно-сосудистых осложнений значительно возрастает [14]. Экспериментальные данные демонстрируют, что АФК принимают активное участие в развитии атеросклероза и почечного повреждения, способствуя интенсификации воспалительных процессов, стимулируя

щих эндотелиальную дисфункцию через уменьшение биодоступности NO [15, 16]. В результате снижения активности NO образуется пероксинитрит (ONOO-), обладающий выраженным сосудосуживающим и цитотоксическим действием, который потенцирует и усугубляет нарушения функции эндотелия [17]. Полученные авторами данные подтверждают снижение активности NO у пациентов с ИБС с ХСН за счет достоверного уменьшения содержания его стабильных конечных метаболитов, значимо более выраженное в двух группах больных с ХБП ($p = 0,000$), чем в 1-й группе, хотя с учетом критерия Бонферрони концентрации NOx у больных с ХБП с наличием и при отсутствии СД-2 различались незначимо ($p = 0,023$).

Корреляционный анализ Спирмена выявил тесные прямые взаимосвязи между содержанием NOx и активностью СОД с состоянием ЭЗВД и отрицательные связи ЭЗВД с уровнем МДА у всех 120 чел., включенных в исследование, что подтверждает более ранние исследования, проводимые сотрудниками кафедры госпитальной терапии № 2 Российского университета медицины Минздрава России [18] без учета сопутствующей ХБП. Значимая взаимосвязь сохранялась между концентрацией МДА, NOx и ЭЗВД во всех группах наблюдения.

Заключение

Наличие СД-2 и ХБП у пациентов со стабильной ИБС, осложненной ХСН I–III ФК, характеризуется более выраженными проявлениями окислительного стресса: повышением содержания вторичных продуктов ПОЛ МДА, а также более низкой активностью эритроцитарного антиоксидантного фермента СОД и NOx, что сопровождается значимо худшей ЭЗВД.

Установление тесной взаимосвязи интенсивности процессов перекисного окисления, метаболизма NO и эндотелиальной дисфункции у данной категории пациентов будет способствовать дальнейшему комплексному изучению патогенеза ИБС, ХСН и ХБП с оценкой прогностических возможностей маркеров окислительного стресса.

Литература

