

УДК 616.12-008.46-036.12-053.9-018.74-074

П.Г. Кравчун, Л.А. Лапшина, А.Ю. Титова
Харьковский национальный медицинский университет

ОСОБЕННОСТИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХСН У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОМОРБИДНОГО ФОНА

Обследовано 112 больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II и III функционального класса, в возрасте от 60 до 92 лет, с гипертонической болезнью, сахарным диабетом в анамнезе, стенокардией и без таковых факторов риска. При исследовании уровня эндотелина-1, нитратов, нитритов, S-нитрозотиола и свободнорадикального окисления установили увеличение уровня эндотелина-1 у больных хронической сердечной недостаточностью и его положительную корреляцию с утяжелением функционального класса хронической сердечной недостаточности, увеличением возраста, наличием гипертонической болезни и сахарного диабета в анамнезе, уменьшением интенсивности метаболизма NO, патогенетическую связь NO-зависимой функции эндотелия и свободнорадикального окисления.

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, эндотелин-1, свободнорадикальное окисление, NO, пожилой и старческий возраст.*

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в общей популяции составляет 0,5–2,0 %, однако среди лиц старше 65 лет она превышает 10 %. ХСН является финалом многих сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующее место, составляя 50–70 % [1–3]. При ХСН имеет место дисфункция эндотелия, проявляющаяся снижением вазодилататорных и нарастанием вазоконстрикторных процессов, активацией системы цитокинов, усилением агрегации и адгезии тромбоцитов, нарушением тромборезистентности сосудистой стенки, преобладанием пролиферативных процессов [4–12]. Центральными составляющими функции эндотелия являются оксид азота и эндотелин. NO — короткоживущая молекула, существующая в организме в течение нескольких секунд, однако для выполнения аутокринных и паракринных функций эта молекула стабилизируется, включаясь в динитрозольные комплексы железа с тиоловыми лигандами или в S-нитрозотиолы, которые затем постепенно высвобождают NO. Такие NO-содержащие лабильные комплексы образуют в тканях физиологически актив-

ное депо NO [5, 13]. Однако функциональное значение S-нитрозотиола как лабильного комплекса-депо оксида азота при ХСН у лиц пожилого и старческого возраста не изучено. NO в гладкомышечных клетках реализует вазодилататорные действия посредством активации цГМФ, после чего в результате окисления образуются метаболиты нитриты (NO₂) и нитраты (NO₃), которые рассматриваются как устойчивые неактивные продукты NO, адекватно отражающие уровень его образования [6, 10–12]. Имеются единичные сообщения об изменении уровня нитратов–нитритов при гипертонической болезни (ГБ), ИБС, ХСН, сахарном диабете (СД) [2–4, 10, 13–21]. Предполагают, что снижение активности синтеза NO является одним из физиологических механизмов старения, так как имеются данные о возрастном угнетении активности NO-синтазы [17, 22]. Вместе с тем информативное значение метаболитов NO, отражающих активность образования и последующего разрушения оксида азота, при ХСН у лиц пожилого и старческого возраста изучено недостаточно. NO также имеет неспаренный электрон на наружной орбите и относится к числу первичных свободных радикалов.

© П.Г. Кравчун, Л.А. Лапшина, А.Ю. Титова, 2011

Несмотря на признание оксидативного стресса важным составляющим механизмом патогенеза ХСН и роли дисбаланса свободнорадикальных нарушений в процессе старения организма [8, 11, 18], недостаточно изученной является связь свободнорадикального окисления (СРО) с NO-зависимыми механизмами дисфункции эндотелия при ХСН у больных пожилого и старческого возраста. Участие эндотелина-1 (ЭТ-1) в развитии ХСН теоретически обосновано: он способствует сужению сосудов, нарушению функции почек, влияет на сократимость миокарда и процессы ремоделирования желудочков сердца и сосудов. Формированию ХСН сопутствует развитие тканевой гипертрофии, ЭТ-1 стимулирует клеточную пролиферацию, обладая митогенной активностью. В клинических исследованиях показано увеличение уровня ЭТ-1 по мере прогрессирования ХСН [7, 20]. Вместе с тем недостаточно изучена роль ЭТ-1 в патогенезе ХСН у лиц пожилого и старческого возраста.

Целью настоящего исследования явилось изучение функционального состояния эндотелия (ЭТ-1, нитратов, нитритов, S-нитрозотиола), интенсивности СРО у больных ХСН ишемической этиологии пожилого и старческого возраста в зависимости от степени тяжести ХСН, возраста и коморбидного фона, в патогенезе которого участвует дисфункция эндотелия: ГБ, СД, ФК стенокардии.

Материал и методы. Обследовано 112 больных ИБС, осложненной ХСН II и III ФК, из них 49 (43,75 %) больных в возрасте 60–74 лет и 63 (56,25 %) пациента в возрасте 75–92 лет, 69 женщин и 43 мужчины. ГБ в анамнезе отмечена у 59 больных (52,7 %), СД был диагностирован у 32 (28,57 %) обследованных, из них СД I типа — у 11 (34,37 %), СД II типа — у 21 (65,62 %) пациента, во всех случаях СД был в стадии компенсации. Стабильная стенокардия II ФК диагностирована у 36 (32,1 %), III ФК — у 33 (29,4 %) больных, у 43 (38,3 %) пациентов клиническая картина стенокардии отсутствовала, 42 (37,5 %) пациента более чем за год до обследования перенесли инфаркт миокарда. Контрольную группу составили 20 некурящих человек в возрасте 55–60 лет, которые классифицировались как практически здоровые, не имеющие отягчающих заболеваний.

Уровень ЭТ-1 определяли иммуноферментным методом с помощью набора реактивов Endothelin (1–21) EIA kit фирмы

«Biomedica» (Австрия), уровень нитритов и нитратов в сыворотке крови — методом диазореакции с реактивом Грисса с последующим колориметрическим определением азосоединения в модификации И.О. Киселика, М.Д. Луцка и Л.Ю. Шевченко [5], уровень S-нитрозотиола — флюориметрическим методом по М. Marzinzin, А.К. Nusler, J. Stadler [23]. Исследование СРО в сыворотке крови проводили методом биохемилюминесценции, индуцированной раствором пероксида водорода с определением показателей интенсивности прооксидантных ($I_{\text{макс.}}$) и антиоксидантных ($I_{\text{кон.}}$) процессов. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistics 5 методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение. Выявлено повышение уровня ЭТ-1 относительно контроля и в зависимости от ФК ХСН ($p < 0,05$; $p < 0,01$ при сравнении ХСН II и III ФК с контролем), что свидетельствует о более значимой эндотелиальной дисфункции по мере утяжеления ХСН (таблица) с наличием достоверной положительной корреляции между уровнем ЭТ-1 в плазме крови и ФК ХСН ($r = +0,89$; $p < 0,01$). Уровень S-нитрозотиола был достоверно снижен при ХСН II и III ФК в сравнении с контролем, что указывает на депрессию активности образования депо-формы оксида азота. Обращает на себя внимание факт отсутствия различия уровня S-нитрозотиола при сравнении показателей у больных ХСН II и III ФК (таблица). Уровень нитратов и нитритов у больных ХСН II и III ФК был достоверно ниже показателей контрольной группы ($p < 0,05$ в обеих группах по обоим показателям в сравнении с контролем), что соответствует представлению о дефиците образования эндотелиального NO при ИБС, осложненной ХСН, у лиц пожилого и старческого возраста. Обращает на себя внимание тот факт, что уровни нитратов и нитритов при ХСН III ФК, оставаясь ниже контроля, достоверно превышали таковые у больных с ХСН II ФК ($p < 0,01$; $p < 0,05$). Более высокие уровни нитратов и нитритов при ХСН III ФК в сравнении с таковыми при ХСН II ФК найдены в ряде исследований [10, 22, 24]. Предлагается считать одним из возможных объяснений нарастающего уровня метаболитов NO в зависимости от степени тяжести ХСН индукцию NO iNOS в кардиомиоцитах вследствие усугубления ишемических, метаболических,

Показатели ЭТ-1, метаболитов оксида азота и СРО в зависимости от коморбидного фона при ХСН II ФК у больных пожилого и старческого возраста ($M \pm m$)

Группы обследованных	ЭТ-1, фмоль/л	S-нитрозотиол, мг%	Нитраты, мг%	Нитриты, мг%	I _{макс.} , имп/с	I _{кон.} , имп/с
Контроль	0,258±0,370	2,19±0,59	8,0±2,0	4,0±1,0	2200±150	450±50
ГБ						
имеется	0,471±0,540*	1,09±0,54	6,97±0,89*	4,92±0,94	2308±25	433±20
отсутствует	0,330±0,580 [#]	0,93±0,58	6,11±1,01*	3,60±0,81 [#]	1927±30 [#]	568±30 [#]
СД						
имеется	0,596±0,630*	0,96±0,63	7,58±0,98*	5,25±0,71	2719±30	416±30
отсутствует	0,454±0,290 [#]	1,00±0,29	6,25±0,53 [#]	3,59±0,84 [#]	2063±40	482±20
Стенокардия						
отсутствует	0,380±0,330*	1,00±0,42	6,37±0,43*	4,00±0,31	2214±40	449±25
II ФК	0,560±0,830*	1,01±0,48	6,60±0,64*	4,25±0,51	2211±35	526±35
III ФК	0,690±0,860 [#]	1,00±0,21	7,00±0,25*	4,47±0,68 [#]	2096±30	413±30
Возраст, лет						
60–75	0,386±0,730*	0,97±0,73	5,98±0,88*	4,48±0,48	2185±20	472±20
>75	0,632±0,480 [#]	1,00±0,48	4,93±0,56 [#]	3,18±0,53 [#]	1918±20	395±20 [#]

Примечание. Разница достоверна при сравнении: * с контролем; # между группами больных.

иммуновоспалительных процессов с последующей гиперпродукцией NO, о которой свидетельствует увеличение уровня нитритов и нитратов. При оценке интенсивности СРО у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих ХСН II ФК, определено, что уровень I_{макс.}, отражающий интенсивность прооксидантного процесса, был ниже показателя контроля, уровень I_{макс.} при ХСН III ФК был сопоставим с контролем, различия уровней прооксидантов у больных ХСН II и III ФК NYHA были недостоверны. Уровень I_{кон.}, показателя антиоксидантной активности, был достоверно ниже уровня контроля как при ХСН II ФК ($p < 0,05$), так и при ХСН III ФК ($p < 0,05$), однако у больных ХСН III ФК уровень антиоксидантов достоверно превышал таковой у больных ХСН II ФК ($p < 0,05$). Определена положительная корреляция I_{макс.} с содержанием нитритов ($r = +0,67$; $p < 0,05$) и нитратов ($r = +0,56$; $p < 0,05$). Конкордантность изменений метаболизма оксида азота и СРО свидетельствует как о вкладе свободнорадикальных свойств NO в пул субстанций с прооксидантной активностью, так и о существовании взаимосвязи NO-зависимой функции эндотелия и процессов пероксидации.

Уровень ЭТ-1 в группе больных ХСН старше 75 лет достоверно превышал таковой у лиц 60–75 лет ($p < 0,01$), отмечена положительная корреляция между уровнем

ЭТ-1 и возрастом пациентов ($r = +0,83$; $p < 0,01$). При нормальном процессе старения происходит смена и регенерация эндотелиальных клеток с нарушением их функции [7, 16, 17, 20]. Синтез ЭТ-1 повышался в культуре эндотелиальных клеток аорты доноров в возрасте 50 лет и более, при этом экспрессия мРНК ЭТ-1 не отличалась в эндотелиальных клетках аорты у доноров в возрасте 5–50 лет, но повышалась у 76-летних доноров [20]. Уровень ЭТ-1 у больных ХСН в возрастных группах 31–44; 45–59 и 60 лет и более достоверно увеличивался с возрастом [24]. Считают, что увеличение уровня ЭТ-1 с возрастом является физиологическим механизмом, направленным на компенсацию циркуляторных нарушений [17]. Полученные нами результаты подтверждают факт избыточной продукции ЭТ-1 по мере утяжеления ХСН [7, 16, 20], которая усугубляется возрастной дисфункцией эндотелия. Показатель S-нитрозотиола практически не различался в двух возрастных группах, оставаясь достоверно ниже контроля ($p < 0,01$). Уровни нитритов и нитратов у больных ХСН в возрасте старше 75 лет оказались достоверно ниже, чем у пациентов в возрасте 60–75 лет ($p < 0,05$). Найдена сильная отрицательная корреляция между уровнем нитритов и увеличением возраста пациентов ($r = -0,89$; $p < 0,05$). По данным D. Lyons et al., такой маркер дис-

функции эндотелия, как синтез NO, у лиц старше 75 лет в крови был в 4 раза ниже, чем у лиц 25-летнего возраста, что позволило считать дефицит NO одним из физиологических механизмов старения. У лиц пожилого возраста отмечалось уменьшение эндотелийзависимой вазодилатации, более выраженное при наличии ИБС, что может быть следствием снижения выработки эндотелиального релаксирующего фактора — NO [16, 17]. Таким образом, снижение уровня нитратов–нитритов у больных ХСН ишемической этиологии с возрастом отражает сочетание физиологической и усугубляющей ее патологической дисфункции эндотелия. Показатели интенсивности СРО ($I_{\text{макс.}}$, $I_{\text{кон.}}$) в возрасте 60–75 лет были в пределах контроля, у больных старше 75 лет — достоверно ниже как контроля, так и показателя группы больных 60–75 лет ($p < 0,05$). Отрицательная корреляция наблюдалась между прооксидантным показателем СРО $I_{\text{макс.}}$ и увеличением возрастного критерия. Так, в группе лиц от 60 до 74 лет корреляция составила $r = -0,45$ ($p < 0,05$), в группе больных старше 75 лет — $r = -0,54$ ($p < 0,05$). Известно, что генерация высокореакционных форм кислорода в СРО является физиологическим процессом, своеобразным необходимым звеном метаболизма, обеспечивающим нормальную жизнедеятельность организма, модификацию физико-химических свойств биологических мембран, обмен веществ, аккумуляцию и биотрансформацию энергии, защитные функции, микробицидное действие, влияние на иммунитет [8, 11, 18]. С возрастом интенсивность обменных процессов уменьшается, что и нашло отражение в полученных нами данных о снижении активности $I_{\text{макс.}}$ и $I_{\text{кон.}}$ в более старшей возрастной группе. Таким образом, у больных ХСН на фоне ИБС с возрастом нарастает степень эндотелиальной дисфункции. Об этом свидетельствует положительная корреляция между уровнем ЭТ-1 и возрастом больных и наличие более глубокой депрессии образования NO с отрицательной корреляцией между уровнем нитритов и возрастом больных. Положительная корреляция между снижением уровня нитритов и $I_{\text{макс.}}$ в группах больных ХСН, разделенных по возрасту, позволяет считать, что NO вносит существенный вклад в интенсивность СРО как свободный радикал, а также демонстрирует функциональную связь уровня образования NO в эндотелии с прооксидантной активностью.

У больных, страдающих ГБ, в сравнении с пациентами без ГБ в анамнезе даже на фоне ХСН уровень ЭТ-1 оказался достоверно выше ($p < 0,05$) и имела место положительная корреляция между уровнем ЭТ-1 и ГБ ($r = +0,67$; $p < 0,05$), что свидетельствует о непосредственном участии ЭТ-1 в патогенезе ГБ. Показатель S-нитрозотиола у обследованных пациентов с ГБ был достоверно ниже нормы и не отличался от показателя больных ХСН без ГБ. Уровни нитратов и нитритов у больных с ГБ в анамнезе были на 12,4 и 26,8 % выше, чем у больных без ГБ ($p < 0,05$, $p < 0,01$ соответственно), имеется положительная корреляция между уровнями нитратов ($r = +0,31$; $p < 0,05$) и нитритов с ГБ ($r = +0,65$; $p < 0,05$). По данным [14, 15, 22–24], при ГБ угнетение эндотелийзависимого расслабления сосудов в значительной степени связано с абсолютным или относительным дефицитом NO, что проявляется в снижении концентрации нитритов и нитратов. Однако при ГБ может наблюдаться и увеличение уровня нитритов–нитратов, что было показано в экспериментальных и клинических работах [4, 13, 14]. Предполагается, что увеличение концентрации конечных продуктов распада NO связано с активацией iNOS, которая во много раз усиливает генерацию NO [4]. В нашем исследовании следует учесть, что ГБ сочетается с ИБС, ХСН, пожилым возрастом больных, аддитивный эффект этих факторов риска дисфункции эндотелия также может быть причиной активации iNOS и увеличенного образования NO. Наличие очень слабой отрицательной корреляции между наличием ГБ и $I_{\text{кон.}}$ ($r = -0,21$; $p < 0,05$) и положительной — между наличием ГБ и $I_{\text{макс.}}$ ($r = +0,23$; $p < 0,05$) свидетельствует о том, что у лиц пожилого и старческого возраста с ХСН при наличии ГБ имеет место увеличение напряжения прооксидантной и ослабление антиоксидантной защиты относительно показателей у больных без ГБ в анамнезе. При ХСН с ГБ отмечена положительная корреляция средней степени между уровнем нитритов и $I_{\text{макс.}}$ ($r = +0,57$; $p < 0,05$), между уровнем нитратов и $I_{\text{макс.}}$ ($r = +0,52$; $p < 0,05$). Избыточное образование свободных радикалов занимает важную позицию в дисфункции эндотелия и ремоделировании сердца и сосудов при ГБ. Реактивные формы кислорода влияют на рост, структуру, сократительные и дилататорные свойства сосудов, что в значительной степени зависит от равновесия между O_2 и NO. В

условиях усиленной генерации O_2 , характерной для гипертензии, O_2 захватывает NO с образованием пероксинитрита ($ONOO^-$), оказывающего повреждающее действие [21, 22]. Мы полагаем, что при ХСН в сочетании с ГБ, ИБС, возрастным фактором оксидативный стресс и увеличенное образование NO являются неблагоприятной комбинацией, усугубляющей дисфункцию эндотелия и деструктивные процессы.

У больных ХСН пожилого и старческого возраста по мере повышения ФК стенокардии происходит увеличение уровня ЭТ-1: при стенокардии II ФК уровень ЭТ-1 был на 32,2 % больше, чем у больных без стенокардии, при III ФК — на 45 % больше ($p < 0,05$) (таблица). Увеличение содержания ЭТ-1 в крови пациентов с ХСН со стенокардией свидетельствует об усилении его образования и высвобождения эндотелием коронарных сосудов в связи с их атеросклеротическим поражением, что согласуется с данными [19]. Уровень S-нитрозотиола в группах больных ХСН без стенокардии, со стенокардией II и III ФК не различался между собой и был достоверно ниже уровня контроля ($p < 0,05$). В группах больных ХСН без стенокардии и страдающих стенокардией II и III ФК показатели нитратов были ниже уровня контроля. Уровень нитратов у больных стенокардией II ФК был на 3,5 % ($p > 0,05$) выше, у больных стенокардией III ФК — на 9 % ($p > 0,05$) выше, чем показатель нитратов у пациентов без стенокардии: уровень нитратов при стенокардии III ФК был на 5,8 % ($p > 0,05$) выше, чем у пациентов со стенокардией II ФК. Уровень нитритов в группах больных без стенокардии, со стенокардией II и III ФК был сопоставим между группами и с контролем. По данным В.Н. Коваленко и др., снижение уровня стабильных метаболитов NO и активности NO-синтазы найдено у больных АГ, ИБС и их сочетанием. По мнению авторов, атеросклеротический процесс сопровождается оксидативным стрессом, в результате образовавшийся пероксинитрит ($ONOO^-$) индуцирует нитрозилирование белков крови по тирозиновым остаткам. Снижение уровня нитритов–нитратов может свидетельствовать как о дисфункции эндотелия, так и о степени тяжести оксидативного стресса [15]. При наличии стенокардии у пациентов отмечалась недостоверная тенденция к снижению уровня прооксидантов с увеличением ФК стенокардии. Уровень антиоксидантной активности у больных без стенокардии со-

ответствовал показателю контроля, у пациентов со стенокардией II ФК уровень $I_{кон.}$ был на 14,6 % ($p < 0,05$) выше показателя у больных без стенокардии. Уровень $I_{кон.}$ при стенокардии III ФК был на 21,5 % ниже показателя у больных со стенокардией II ФК ($p < 0,05$). Таким образом, у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих ХСН ишемической этиологии, при наличии стенокардии II ФК отмечалась недостоверная активация антиоксидантных процессов, что можно связать с усилением адаптационных реакций организма в этой ситуации. При стенокардии III ФК отмечалась тенденция к снижению антиоксидантной защиты $I_{кон.}$, что отражает дезадаптацию процессов пероксидации.

При наличии СД у больных ХСН пожилого и старческого возраста был увеличен уровень ЭТ-1, который достоверно превышал показатель у больных без СД ($p < 0,05$), при этом уровень ЭТ-1 в плазме крови больных ХСН коррелировал с наличием СД [21]. Гипергликемия активирует в эндотелиальных клетках протеинкиназу C, что может вызывать увеличение выработки ЭТ-1, а также сосудосуживающих простагландинов, АПФ, которые оказывают непосредственное или опосредованное повреждающее действие на сосудодвигательную реактивность [3, 11, 32]. Показатели S-нитрозотиола у обследованных пациентов ХСН с СД были достоверно ниже нормы и не отличались от больных ХСН без СД. Показатели метаболизма оксида азота у больных ХСН с наличием СД превышали таковые у больных без СД. Так, уровень нитратов у больных с СД оказался на 17,6 % ($p < 0,05$) выше, нитритов — на 31,6 % ($p < 0,01$), чем у пациентов, не имеющих СД в анамнезе. Установлена положительная корреляция средней степени между нитратами и СД ($r = +0,59$; $p < 0,05$), нитритами и СД ($r = +0,63$; $p < 0,05$). При наличии СД отмечалось существенное увеличение уровня прооксидантов относительно показателя у больных без СД в анамнезе ($p < 0,01$), положительная корреляция между уровнем нитритов и $I_{макс.}$ ($r = +0,61$; $p < 0,05$), нитратов и $I_{макс.}$ ($r = +0,57$; $p < 0,05$). Уровень антиоксидантов ($I_{кон.}$) при ХСН с СД был достоверно снижен по сравнению с таковым у пациентов без СД на 13,7 % ($p < 0,05$). По данным В.В. Братусь, Т.В. Талаевой, у больных СД II типа с ИБС установлено значительное повышение уровней нитритов–нитратов, активности CuZn–СОД, содержания ТБК-активных субстанций и

снижение уровней цГМФ, т. е. нарушение системы оксидативного стресса сочеталось со значительным увеличением уровней нитритов–нитратов. При СД II типа гипергликемия ассоциировалась с повышением биосинтеза NO, о чем судили по увеличению уровня нитритов–нитратов, и активацией перекисного окисления липидов, что позволило считать оксидативный стресс индуктором увеличения содержания NO при СД II типа [13, 18, 22]. Нарушение метаболизма глюкозы ведет к гликозилированию белков и образованию конечных продуктов гликозилирования. Связывание этих продуктов с соответствующими рецепторами вызывает активацию СРО в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Усиление СРО является одним из триггерных факторов, ведущих к повреждению эндотелия и нарушению его NO-продуцирующей функции [3]. Прямым следствием повышенной концентрации глюкозы является усиленная экспрессия iNOS, что способствует активации пероксидазных ферментов и циклооксигеназы с продукцией свободных радикалов. Таким образом, у больных ХСН пожилого и старческого возраста при наличии СД наблюдается существенное увеличение уровня нитритов–нитратов, активности прооксидантных и снижение антиоксидантных процессов, причем эти изменения были значительно ярче показателей других подгрупп (ФК ХСН, возраст, ГБ, стенокардия в анамнезе).

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о существенном дисбалансе эндотелиальной функции при ХСН ишемической этиологии у больных пожилого и старческого возраста, причиной которого могут быть возрастные изменения морфологии и функции эндотелиоцитов, уменьшение экспрессии генов, коморбидный фон, включающий такие наиболее частые возрастные виды дисфункции эндотелия, как ГБ, СД, стенокардия, атеросклероз. При ХСН образуется сложная мультифакториальная синергическая система дисфункции эндотелия, которая проявляется избыточным однонаправленным при всех видах коморбидной патологии образованием ЭТ-1, разным диапазоном изменения синтеза NO, который сочетается с изменениями интенсивности СРО. Уровень ЭТ-1 является наиболее вариабельным показателем, который прогрессивно увеличивается в зависимости от возраста, ФК ХСН. Аддитивный вклад в увеличение синтеза

вазоконстриктора при ХСН у больных пожилого и старческого возраста вносят ГБ, СД и стенокардия (атеросклероз), которые имеют собственные механизмы активации образования ЭТ-1. Уровень S-нитрозотиола, являющегося депо-формой NO, при ХСН у больных пожилого и старческого возраста был ниже контроля, при наличии у больных ГБ, СД, стенокардии в анамнезе, а также в разных возрастных группах уровень S-нитрозотиола практически не менялся, что свидетельствует об относительной стабильности или инертности этого показателя. При ХСН у больных пожилого возраста снижение уровня нитратов и нитритов является неблагоприятным фактором, свидетельствующим о метаболическом истощении NO-зависимой функции эндотелия. Обнаружены разные механизмы участия NO-зависимой функции эндотелия в патогенезе ХСН в зависимости от ФК ХСН, возраста и коморбидного фона: достоверно более низкие уровни нитритов в возрасте более 75 лет по сравнению с показателями у больных 60–75 лет и достоверно более высокие — при ХСН III ФК в сравнении с ХСН II ФК, у больных с ГБ, СД в анамнезе, отсутствие значимых изменений при стенокардии. Относительное увеличение уровней метаболитов NO при более тяжелых клинических состояниях может быть связано с включением экспрессии iNOS и образованием NO, значительно превышающим количество, индуцируемое eNOS. Избыток NO может иметь компенсаторное значение, направленное на улучшение перфузии тканей, однако на определенном этапе NO может приобретать деструктивный характер воздействия, подавляя продукцию эндотелиального NO и угнетая работу сердца. Параллельно с системой генерации NO изменяется интенсивность прооксидантных процессов с относительным дефицитом антиоксидантной активности, что подтверждает связь NO и процессов пероксидации при ХСН и сопутствующей коморбидной патологией у больных пожилого и старческого возраста.

Выводы

1. У больных ХСН пожилого и старческого возраста установлено повышение уровня ЭТ-1, который закономерно нарастал и положительно коррелировал с утяжелением ФК ХСН, увеличением возраста, наличием ГБ и СД в анамнезе.

2. ХСН на фоне ИБС у больных пожилого и старческого возраста сопровождается снижением образования депо NO (S-нитро-

зотиола) и конечных продуктов метаболизма NO (нитритов и нитратов), что свидетельствует об уменьшении интенсивности метаболизма NO и отражает свойственную ХСН депрессию синтеза NO.

3. При разных клинических вариантах дисфункции эндотелия у больных ХСН пожилого и старческого возраста уровни нитритов и нитратов менялись неоднозначно: имела место отрицательная корреляция

метаболизма NO с возрастом и положительная — с ФК ХСН, наличием ГБ и СД в анамнезе.

4. У больных ХСН пожилого и старческого возраста положительная корреляция между уровнем нитритов и $I_{\text{макс}}$ (прооксидантный показатель), определяемая в зависимости от ФК ХСН, возраста, наличия ГБ и СД, отражает патогенетическую связь NO-зависимой функции эндотелия и СРО.

Список литературы

1. Безруков В. В. Здоровье пожилых в Украине / В. В. Безруков // Doctor. — 2002. — № 5. — С. 5–8.
2. Билецкий С. В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С. В. Билецкий // Український медичний часопис. — 2008. — № 2 (8). — С. 23–25.
3. Малая Л. Т. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы / Л. Т. Малая, Ю. Г. Горб. — Харьков : Торсинг, 2002. — 768 с.
4. Hogg N. Biological chemistry and clinical potential of S-nitrosothiols / N. Hogg // Free Radio Biol. Med. — 2004. — V. 28. — P. 1478–1486.
5. Киселик І. О. Особливі визначення нітратів та нітритів у крові хворих на вірусні гепатити та жовтяниці іншої етіології / І. О. Киселик, М. Д. Луцик, Л. Ю. Шевченко // Лабораторна діагностика. — 2001. — № 3. — С. 43–45.
6. Бобров В. А. Метаболизм оксида азота и эндотелиальная дисфункция у больных с эссенциальной гипертензией с признаками ремоделирования левого желудочка / В. А. Бобров, И. Г. Фирсова // Укр. кардіол. журн. — 2010. — № 3. — С. 15–18.
7. Ванін А. Ф. Оксид азота — регулятор клеточного метаболизма / А. Ф. Ванін // Соросовский образовательный журнал. — 2001. — Т. 7, № 11. — С. 7–12.
8. Li H. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease / H. Li, U. Forstermann // J. Pathol. — 2000. — № 90. — P. 244–254.
9. Бобров В. А. Метаболизм оксида азота и резистентность к инсулину у больных с эссенциальной гипертензией и ремоделированием левого желудочка на фоне длительной антигипертензивной терапии / В. А. Бобров, В. И. Зайцева, И. Г. Фирсова // Укр. кардіол. журн. — 2010. — № 6. — С. 7–10.
10. Impaired nitric oxide-mediated vasodilatation and total nitric oxide production in healthy old age / D. Lyons, S. Roy, M. Patel [et al.] // Clin. Science. — 2006. — V. 97, № 1. — P. 519–525.
11. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / О. О. Абрагамович, А. Ф. Файник, О. В. Нечай [та ін.] // Укр. кардіол. журн. — 2007. — № 4. — С. 81–87.
12. Воронков Л. Г. Хронічна серцева недостатність : практичний посібник / Л. Г. Воронков. — К. : Четверта хвиля, 2004. — 198 с.
13. Драпкина О. М. Оксид азота и сердечная недостаточность / О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин // Тер. архив. — 2005. — № 11. — С. 62–68.
14. Ковалева О. Н. Состояние системы оксида азота при формировании гипертензивного сердца / О. Н. Ковалева, О. А. Нижегородцева // УКЖ. — 2003. — № 3. — С. 71–75.
15. Нарушение функции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией / В. Н. Коваленко, Н. М. Гулая, Т. В. Семикопная [и др.] // Укр. кардіол. журн. — 2002. — № 3. — С. 5–8.
16. Thomas B. Nitric oxide and its role in health and diabetes / B. Thomas // J. Clin. Invest. — 2003. — № 97. — P. 274–278.
17. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острыми коронарными синдромами — распространенность, значение для прогноза и выбора тактики лечения / А. Н. Пархоменко, Я. М. Лугай, О. И. Иркин [и др.] // Укр. кардіол. журн. — 2010. — № 1. — С. 25–29.
18. Коркушко О. В. Деякі механізми розвитку ендотеліальної дисфункції при старінні / О. В. Коркушко, В. Ф. Сагач, В. Ю. Лішневська // Фізіол. журн. — 2004. — Т. 50, № 2. — С. 43–48.
19. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни / О. М. Моисеева, Л. А. Александрова, И. В. Емельянов [и др.] // Consilium Medicum. — 2003. — Т. 9, № 6. — С. 17–23.
20. Клиническая значимость показателей эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и гемостаза у больных инфарктом миокарда / О. Л. Барабаш, В. В. Кашталап, В. Н. Каретникова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2007. — № 2. — С. 28–33.

21. Намаканов Б. А. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии — фактор риска сердечно-сосудистых осложнений / Б. А. Намаканов, М. М. Расулов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — Т. 9, № 6. — С. 17–23.

22. Поливода С. Н. Роль оксидативного стресса и нарушения метаболизма оксида азота при гипертонической болезни / С. Н. Поливода, А. А. Черепок // Серце і судини. — 2007. — № 4. — С. 39–44.

23. NO in serum and urine in patients with 2 type diabetes mellitus with or without microalbuminuria: relation to tubular filtration / В. Apakkan Aksun, В. Ozmen, D. Ozmen [et al.] // J. Diabetes Complication. — 2003. — Nov.-Dec. — V. 17 (6). — P. 343–348.

24. Hopfner R. L. Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications / R. L. Hopfner, V. Gopalakrishnan // Diabetologia. — 2004. — V. 42. — P. 1389–1394.

П.Г. Кравчун, Л.А. Лапшина, Г.Ю. Титова

ОСОБЛИВОСТІ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ ПРИ ХСН У ХВОРИХ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД КОМОРБІДНОГО ТЛА

Обстежено 112 пацієнтів, хворих на хронічну серцеву недостатність II та III функціонального класу, від 60 до 92 років, з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом в анамнезі, стенокардією і без таких факторів ризику. При дослідженні рівня ендотеліну-1, нітратів, нітритів, S-нітросотіолу та вільнорадикального окиснення визначили збільшення рівня ендотеліну-1 у хворих на хронічну серцеву недостатність та його позитивну кореляцію з підвищенням тяжкості функціонального класу хронічної серцевої недостатності, збільшенням віку, наявністю гіпертонічної хвороби та цукрового діабету в анамнезі, зменшення інтенсивності метаболізму NO, патогенетичний зв'язок NO-залежної функції ендотелію та вільнорадикального окиснення.

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, ендотелін-1, вільнорадикальне окиснення, NO, похилий та старечий вік.*

P.G. Kravchun, L.A. Lapshina, A.Yu. Titova

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION PECULIARITIES IN PATIENTS OF ELDERLY AGE WITH CHRONIC HEART FAILURE DEPENDING ON COMORBIDE DISEASES

112 patients of elderly age from 60 to 92 years old with chronic heart failure of II and III functional classes, with hypertensive disease and diabetes mellitus, angina pectoris and without these factors were examined. The results of investigation of endothelin-1, nitrates, nitrites, S-nitrosothiol, and free radical oxygenation showed rising of endothelin-1 level in patients with chronic heart failure and it's positive correlation with rising of functional classes of chronic heart failure, increasing of the age, accompanying hypertensive disease and diabetes mellitus in anamnesis, decreasing intensity of NO metabolism, pathogenetic connection of NO-depending function of endothelium and free radical oxidation.

Key words: *chronic heart failure, endothelin-1, free radical oxygenation, NO, elderly age.*

Поступила 05.04.11