

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛ СИСТЕМЫ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ И СИНТЕЗ АЛЬДОСТЕРОНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ И БЕЗ НЕЕ

Карсанов Н. В., Сукоян Г.В., Кавадзе И.К., Салибегашвили Н.В., Головач И.В. *

Республиканский научно-исследовательский центр медицинской биофизики и внедрения новых биомедицинских технологий, Тбилиси; *инфарктное отделение 9-й городской клинической больницы, Минск

В исследование было включено 83 больных (возраст 37-70 лет, средний возраст $62,3 \pm 3,6$ лет) с ХСН I-IV функционального класса (ФК) по NYHA, обусловленной хроническими формами ишемической болезни сердца. Показано, что эндотелиальная дисфункция, гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы сердца у больных ХСН I-IV ФК по NYHA, более выражены при осложнении ХСН мерцательной аритмией (МА). Установлена корреляционная взаимосвязь между гиперобразованием альдостерона, ренина и эндотелина I со снижением редокс-потенциала НАД/НАДН — выраженность гипоксического фактора определяет дисфункцию нейрогуморальной и эндотелиновой систем при ХСН. Выявлена множественная прямая корреляционная взаимосвязь между ФК ХСН и содержанием эндотелина I и отношением НАД/НАДН ($r=6,9$, $p<0,001$), повышением содержания норадреналина и эндотелина I ($r=5,9$, $p<0,001$), а также обратная — между изменением редокс-потенциала и содержанием эндотелина I и альдостерона, которая описывается уравнением $[\text{эндотелин I}] = -5,1 [\text{НАД}] / [\text{НАДН}] + 6,1$ ($r=-0,71$, $p<0,005$), а в случае альдостерона — $[\text{альдостерон}] = -566 [\text{НАД}] / [\text{НАДН}] + 604$ ($r=0,66$, $p<0,05$) в отсутствие мерцательной аритмии и $[\text{эндотелин I}] = -9,7 [\text{НАД}] / [\text{НАДН}] + 10,2$ ($r=-0,71$, $p<0,005$) и $[\text{альдостерон}] = -790 [\text{НАД}] / [\text{НАДН}] + 821$ ($r=-0,89$, $p<0,001$), соответственно, в случае ХСН, осложненной МА. Высказано предположение, что более резкое снижение редокс-потенциала и суммы пиридиновых нуклеотидов одновременно с повышением в крови уровня ренина, альдостерона и эндотелина I может быть самостоятельным достоверным маркером неблагоприятного прогноза при ХСН.

Несмотря на то, что концепция нейроэндокринной гиперактивации на сегодняшний день является ключевой в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН), истинная диагностическая значимость определения отдельных компонентов нейроэндокринных систем в диагностике СН до сих пор не определена. На больших когортах пациентов показано, что циркуляторный уровень норадреналина, ренина, ангиотензина II, альдостерона, эндотелина-I и

аденомедулина достаточно тесно коррелирует как с тяжестью, так и с прогнозом ХСН [4, 6], однако концентрации нейrogормонов часто оказываются непредсказуемыми даже у сопоставимых по тяжести заболевания пациентов. Кроме того, содержание нейrogормонов существенным образом изменяется под действием диуретиков, вазодилататоров, ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов, что обуславливает известные трудности в интерпретации таких анализов и ограничивает их диагностическую ценность. Констрикторный эффект эндотелинов при этом может ослабляться или усиливаться под влиянием других эндогенных факторов [10]. В частности, имеется сложная взаимосвязь между активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гиперпродукцией эндотелина I, обусловленной ишемической болезнью сердца. Однако, с одной стороны, влияние на гиперпродукцию эндотелина I, альдостерона и ренина, осложнения ХСН МА остаются неизученными, а с другой — четко вырисовывается необходимость установления не изолированных, а множественных корреляционных взаимосвязей между клиническими и биохимическими показателями при ХСН. В связи с этим, в работе впервые изучено изменение содержания в крови больных ХСН I-IV ФК по NYHA содержания эндотелина I, альдостерона и окисленной и восстановленной форм пиридиновых нуклеотидов, в зависимости от наличия или отсутствия осложнения ХСН МА, и установлены корреляционные взаимосвязи между этими показателями.

Методы исследования

Для определения эндотелина I, альдостерона и содержания пиридиновых нуклеотидов брали венозную кровь натощак у 94 больных ХСН (средний возраст — $62,3 \pm 3,6$ лет), обусловленной хроническими формами ишемической болезни сердца I-IV ФК по NYHA и отсутствием выраженных признаков почечной недостаточности. ХСН I ФК отмечалась у 21 (10 — с МА), II ФК — у 25 (13 — с МА) больных, III ФК — у 27 (12 — с МА) и IV ФК — у 21 (11 — с МА) больных. Контрольную группу составили 11 практически здоровых лиц, средний возраст — $47,9 \pm 4,4$ лет.

Все больные ХСН длительно получали терапию

Таблица

Динамика изменения содержания пиридиновых нуклеотидов, эндотелина 1 и альдостерона в крови больных ХСН I-IV NYHA

Показатели	НАД	НАД+НАДН	НАД/НАДН	Эндотелин 1	Альдостерон
норма	20,0±2,5	23,2±4,2	0,9±0,1	1,7±1,2	135±42
I ФК ХСН					
Без МА	17,8±1,1*	27,8±1,1	0,64±0,03*	2,2±0,2	140±25
+ МА	17,5±1,2***	30,0±1,6	0,66±0,03*+++	2,5±0,3***	156±14**
II ФК ХСН					
Без МА	16,2±1,0*	23,8±2,1	0,68±0,04*	2,5±0,2	176±31
+ МА	14,4±1,4***	22,0±1,8	0,64±0,03*+++	3,1±0,3***	212±24**
III ФК ХСН					
Без МА	12,9±0,7*Δ	21,2±1,0	0,62±0,02*Δ	3,7±0,3**	244±42**
+ МА	10,0±1,5*+Δ	17,2±0,8**+++	0,59±0,03*++	4,5±0,4*+++ΔΔΔοο	355±25*++ΔΔοο
IV ФК ХСН					
Без МА	8,9±0,4*+++Δοο##	15,0±0,8*Δο#	0,59±0,03*ΔΔΔοοο###	4,4±0,5*Δοοο###	366±45*ΔΔο#
+ МА	6,0±0,5*+Δοο##	12,5±1,2*++οο##	0,48±0,03*+οοο###	6,6±0,3*+Δο##	546±45*+Δο##

Примечание: НАД, НАДН в нмоль/мл, альдостерон пг/мл, эндотелин 1 фмоль/мл; ренин * — сравнение с нормой, + — сравнение с и без МА, Δ — с I ФК, О — со II ФК, # — III ФК ХСН; один знак — $p < 0,001$, два — $< 0,01$, три — $< 0,05$.

ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретиками, β-адреноблокаторами и при необходимости — нитратсодержащими препаратами, а все больные с МА — дополнительно малыми дозами дигоксина (0,25 мг в сутки). Тяжесть клинического состояния оценивали по данным физикального, электрокардиографического, эхокардиографического обследований и результатов клинико-лабораторных тестов. Содержание эндотелина 1 определяли с использованием коммерчески апробированного набора R&D Systems (Великобритания), альдостерона — радиоиммунологическим набором Sorin, Biomedica, ренина — с помощью RIA-теста по авторскому методу [9], норадреналина — спектрофлуориметрически, содержание пиридиновых нуклеотидов — согласно описаному в работе методу [3]. Статистическую обработку результатов проводили по программе Stat Soft, различия принимали за достоверные при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Повышение ФК ХСН в группе больных без МА сопровождается повышением содержания вазоконстрикторных соединений в кровеносном русле больных. Так, содержание эндотелина 1, повышенное при I ФК, имеет лишь тенденцию к повышению, а при переходе во II ФК со сниженной фракцией выброса левого желудочка — 48(3 %) — достоверно повышается на 47%, при переходе в III ФК (фракция выброса — 42(3 %) дополнительно увеличивается на 48%, а в IV ФК (фракция выброса — 36(4 %) — на 19% (табл.). В результате содержание эндотелина 1 при IV ФК ХСН в 2,6 раз превосходит уровень нормы. Аналогичная картина наблюдается и в случае альдостерона и ренина (повышается, соответственно, от класса к классу с

1,4 до 3,6 пг/мл ч), их содержание в крови также увеличивается от класса к классу и у больных IV ФК ХСН, обусловленной хроническими формами ИБС, превышает нормальное в 2,7 и 4,0 раз, соответственно (табл.).

Повышенное содержание вазоконстрикторных компонентов в крови причинно-следственно связано с нарушением энергетического метаболизма, прогрессированием гипоксического состояния миокарда (рис. 1), крови, резким усилением анаэробного гликолиза, укорочением диастолы.

Редокс-состояние клеток — как кардиомиоцитов, так и нефроцитов, зависит от редокс-потенциала НАД/НАД·Н и/или НАДФ/НАДФ·Н и играет ключевую роль в механизме продукции вазоконстрикторных изоформ эндотелинов и альдостерона [5]. Оказалось, что повышение содержания эндотелина 1 в крови прямо коррелирует со снижением редокс-потенциала НАД/НАД·Н и содержанием НАД·Н ($r=6,8$, $p < 0,001$). По-видимому, редокс-потенциал регулирует синтез эндотелинов через участие в механизмах депонирования NO (НАДФН- и НАДН-оксидазы расположены в эндотелиоцитах в непосредственной близости от участков образования пероксинитрила в клетке [7]) и в определении регуляции синтеза оксида азота, не говоря уже о вторичной регуляции через образование АТФ [6].

Установлена корреляционная взаимосвязь между избытком образования альдостерона, ренина и эндотелина 1 со снижением редокс-потенциала НАД / НАД·Н — выраженность гипоксического фактора определяет дисфункцию нейрогуморальной и эндотелиновой систем при ХСН.

В основе гиперпродукции альдостерона, несмотря

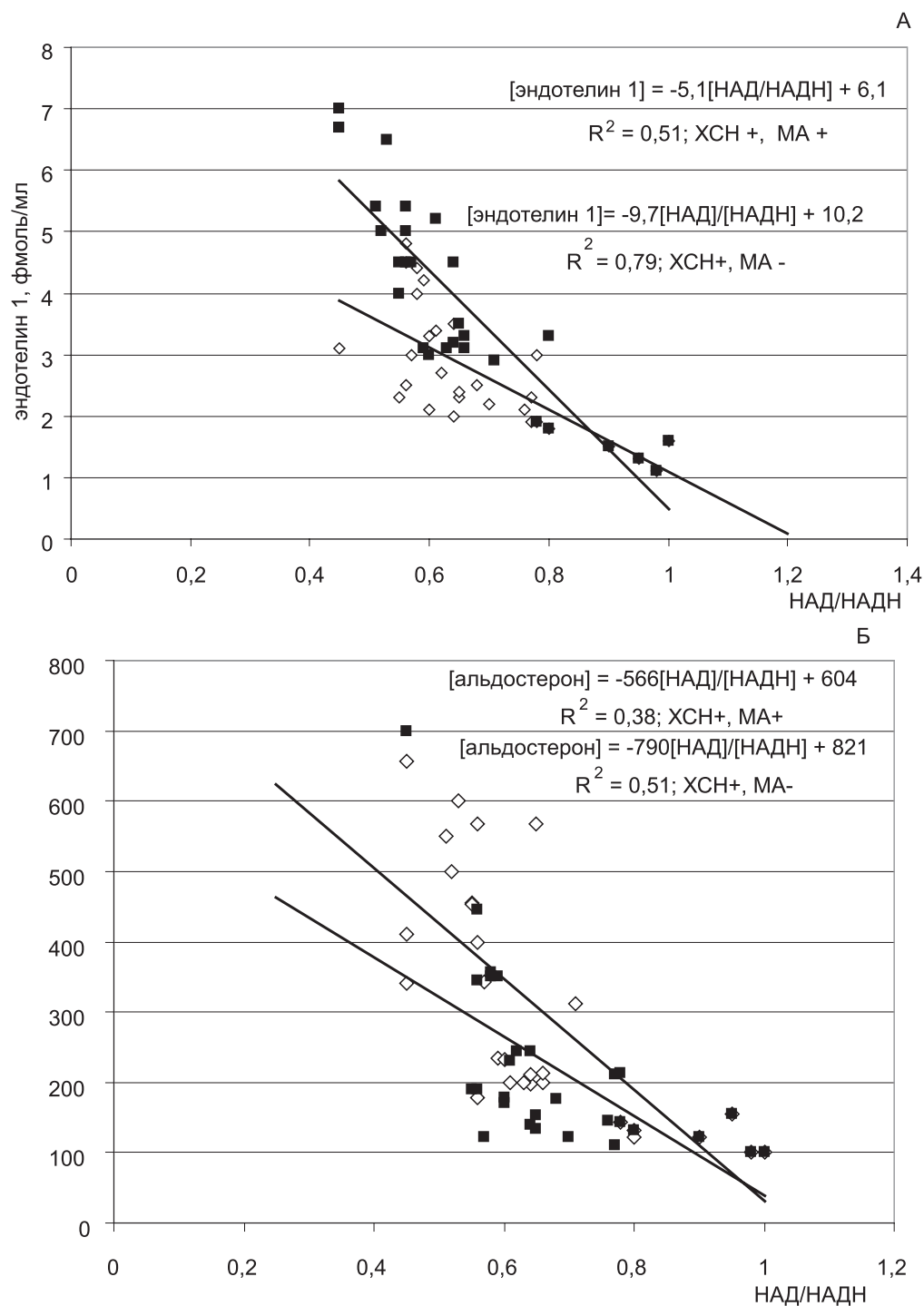


Рис. Взаимосвязи между эндотелиальной функцией (А) и содержанием альдостерона (Б) и редокс-потенциалом системы энергетического обеспечения при ХСН, обусловленной ИБС

на проводимую терапию ингибиторами АПФ и β -адреноблокаторами, по-видимому, лежит резкое снижение при ХСН, прогрессирующее с увеличением ФК, содержания НАД и повышение его содержания в крови [1-2]. Оказалось, что НАД является кофакмен-

том 11- β -гидроксистероидной дегидрогеназы 2 (превращает кортизол и кортикостерон в кортизон и 11-дигидрокортикостерон), которая инактивирует глюкокортикоид и, тем самым, предотвращает его связывание с минералокортикоидным рецептором — ку-

пирует синтез альдостерона [5, 10]. В свою очередь, снижение содержания НАД дезактивирует 11- β -гидроксистероидную дегидрогеназу 2 и ведет к резкому увеличению синтеза альдостерона, причем как в почках [5], так и в сердце (концентрация альдостерона в сердце в 17 раз выше, чем в плазме) [8]. Причем, при ацидозе прежде всего активируется НАД, а не НАДФ изоформа 11- β -гидроксистероидной дегидрогеназы 2, в связи с чем высказано предположение, что именно НАД-зависимая 11- β -гидроксистероидная дегидрогеназа регулирует степень метаболического ацидоза [10].

При ХСН I ФК по NYHA на фоне МА содержание эндотелина 1 повышается на 47%, при II ФК — на 82%, при III ФК — на 165%, а при IV — на 288% относительно нормальных значений; альдостерона — на 16, 57, 163 и 305%, а ренина — на 25, 39, 88 и 123%, соответственно. В результате, сдвиги в вазоконстрикторных пептидах, в случае осложнения ХСН МА, значительно превосходят наблюдаемые в отсутствие нарушений ритма. И это, несмотря на то, что достоверных различий в показателях гемодинамики, фракции

выброса между группами с МА и без МА внутри каждого класса не зарегистрировано. Высказано предположение, что значительное повышение содержания в крови эндотелина 1, ренина и альдостерона, с одной стороны, является ответом на более выраженную, судя по большому, чем при ХСН с синусовым ритмом, снижению редокс-потенциала, гистотоксическую гипоксию тканей [2, 6] — прежде всего, сердца и почек, с другой — более выраженным снижением содержания ингибитора синтеза альдостерона, активной формы НАД-зависимой 11- β -гидроксистероидной дегидрогеназы 2. Оказалось, что существует прямая корреляционная взаимосвязь между ФК ХСН и содержанием эндотелина 1 и отношением НАД/НАДН ($r=6,9$, $p<0,001$), а также изменением редокс-потенциала и содержанием альдостерона ($r=5,8$, $p<0,05$) в отсутствие МА и $r=7,1$, $p<0,001$ и $r=6,1$, $p<0,01$ в случае ХСН, осложненной МА. По-видимому, одновременное снижение НАД и редокс-потенциала при повышении содержания в крови эндотелина 1, ренина и альдостерона может быть одним из самостоятельных маркеров плохого прогноза при ХСН.

Литература

1. Карсанов Н.В., Сукоян Г.В., Мелия А.Н. и др. // Росс. кардиол. ж. — 2002. — №4. С.32-41.
2. Палеев Н.Р., Санина Н.П., Палеев Ф.Н. и др. // Клини. мед. — 1998. — №6. — С.21-26.
3. Bessho M., Tajima T., Hori S. et al. // Anal. Biochem., 1989; 182(2):304-308.
4. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. // J.Am.Coll.Cardiol. — 2000. — Vol. 35. — P.569-580.
5. Delcayre C., J-S Silvestre, A.Garnier, et al. // Kidney Intern. — 2000. — Vol.57. — P.1346-1351.
6. Murphy M.H., Packer M.A., Scarlett J.L. et al. // Gen. Pharmacol. — 1998. — Vol.31. — P.179-186.
7. Rakugi H., Tabuchi Y., Nakamura M., et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1990. — Vol.169. — P.973-977.
8. Slight S.H., Ganjam V.K., Gomez-Sanchez C.E. et al. // J. Mol. Cell Cardiol. — 1996. — Vol.28. — P.781-787.
9. Sealey J.E. // Clin. Chem. — 1991. — Vol. 37. — P.1811-1819.
10. Thompson A., Bailey M.A., Michael A.E., Unwin R.J. // J. Physiol. — 1998. — Vol. 513P — P.38P.
11. Yanagisawa M., Kunhara H., Tomobe S.Y., et al. // Nature. — 1988. — Vol.332. — P.411-415

Поступила 18/12-2002