

УДК. 616-053.9: 616.126.52: 611.018.74

**СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА СОСУДОВ  
У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОЗОМ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА  
И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Юргель Е.Н., Мироненко С.П., Железнев С.И., Сафронов И.Д., Пустоветова М.Г., Караськов А.М.

*ФГУ Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика  
Е.Н. Мешалкина Минздрава России (г. Новосибирск), e-mail: safronov1962@mail.ru  
ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
(г. Новосибирск), e-mail: m.e.55@yandex.ru*

**Аннотация:** В работе рассмотрены изменения эндотелиальных факторов регуляции тонуса сосудов у пожилых пациентов со стенозом аортального клапана и ишемической болезнью сердца (ИБС). В исследование было включено 66 пациентов в возрасте от 60 до 75 лет. Полученные результаты свидетельствуют, что у пожилых пациентов при стенозе аортального клапана на фоне ИБС развивается эндотелиальная дисфункция, которая проявляется изменением уровней оксида азота и эндотелина-1 в крови. Показатели эндотелиальных факторов регуляции тонуса сосудов (NO, ЭТ-1) при стенозе аортального клапана могут являться маркерами и предикторами тяжести приобретенного порока в пожилом возрасте.

**Ключевые слова:** пожилой возраст; стеноз аортального клапана, ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция

**THE STATE OF ENDOTHELIAL REGULATION'S FACTORS OF THE VESSELS TONE IN THE  
PATIENTS GETTING ON IN YEARS WITH THE STENOSIS OF AORTAL VALVE AND  
CORONARY HEART DISEASE**

Yurgel E.N., Mironenko S.P., Zheleznev S.I., Safronov I.D., Pustovetova M. G, Karaskov A.M.

*Novosibirsk scientific research institute of blood circulation pathology named after E.N.Meshalkin, Novosibirsk,  
e-mail: safronov1962@mail.ru  
Novosibirsk state medical university, Novosibirsk, e-mail: m.e.55@yandex.ru*

**Abstract:** The paper discusses changes in endothelial factors regulating vascular tone in the patients getting on in years with stenosis of the aortic valve and coronary heart disease (CHD). The study included 66 patients aged from 60 to 75 years. The results suggest that this group of patients with aortic valve stenosis and CHD develop endothelial dysfunction, which manifests varying levels of nitric oxide and endothelin-1 in the blood. Indicators of endothelial factors regulating vascular tone (NO, ET-1), aortic valve stenosis may be the markers and predictors of severity of acquired defect in the elderly.

**Key words:** elderly, aortic valve stenosis, coronary artery disease, endothelial dysfunction

В структуре заболеваний сердца у пожилых пациентов пороки аортального клапана составляют более 25%, занимая третье место по распространенности после артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (ИБС) [4, 14]. С увеличением возраста человеческой популяции частота встречаемости стеноза аортального клапана (АК) среди пожилых лиц достигает более 8% -10% [9, 10].

Важным патогенетическим звеном стеноза АК любой этиологии, определяющим характер клинической картины, выраженность нарушений гемодинамики, показания к оперативному лечению и прогноз пациентов является тяжесть аортального порока [2]. Наличие механической обструкции изгнанию крови из левого желудочка в аорту способствует развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции (ЭД) сосудов, на выраженность которой при стенозе АК также оказывают влияние пожилой возраст пациентов и наличие ИБС [1]. Формирование ЭД при патологии сердечно-сосудистой системы характеризуется нарушением баланса между уровнем вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов (простациклин I<sub>2</sub>, оксид азота-NO, натрийуретический пептид С-типа и др.) и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов (ангиотензин II, тромбоксан А<sub>2</sub>, простагландин F<sub>2</sub>, эндопероксидазы, эндотелины и др.) [5]. Следует отметить, что эндотелины являются одними из наиболее мощных сосудосуживающих веществ. Их семейство состоит из трех пептидов - эндотелина -1, эндотелина-2 и эндотелина-3, при этом только первый тип (ЭТ-1) синтезируется эндотелиальными клетками. В высоких концентрациях он обладает выраженной митогенной активностью в отношении эндотелия и гладкомышечных клеток. Одним из повреждающих эндотелий факторов может являться также гиперхолестеринемия, т.к. окисленные липопротеины низкой плотности способны угнетать активность эндотелиальной NO-синтазы [12, 13].

Таким образом, можно предположить, что развитие и течение стеноза АК сопряжено с нарушениями функционального состояния эндотелия сосудов и развитием ЭД.

Поэтому представляется целесообразным провести исследование патогенетических особенностей регуляции тонуса сосудов при стенозе АК на фоне ИБС.

**Цель работы** - изучить состояние эндотелиальных факторов регуляции тонуса сосудов при стенозе аортального клапана у пациентов с ИБС.

#### **Материал и методы исследования**

В соответствии с поставленной целью исследования было обследовано 66 пациентов (мужчины - 82%, женщины – 18%) пожилого возраста от 60 до 75 лет ( $70,1 \pm 3,4$ ) с диагнозом: приобретенный порок сердца, аортальный стеноз (АС) I-III степени тяжести. Диагноз АС ставился в соответствии с алгоритмами ESC (2002) и ACC/ANA (2006). Группу пациентов АС I степени тяжести вошли 5 пациентов, в группу АС II степени – 18 и в группу III степени – 43 пациентов.

Общими критериями исключения пациентов из исследования являлись: выраженные симптомы недостаточности кровообращения (IV ФК по NYHA); системные заболевания соединительной ткани; наследственные и приобретенные заболевания крови; сахарный диабет; хроническая почечная недостаточность; заболевания гепатобилиарной системы; онкологическая патология, инфекционные заболевания.

В группу контроля вошли 25 условно здоровых мужчин и женщин (ср. возраст  $48,0 \pm 5,6$  лет), не имеющих в анамнезе ИБС и факторы риска сердечнососудистых заболеваний.

Все исследования выполнялись в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г., № 266.

Для определения маркеров, отражающих состояние функции эндотелия, у пациенток забирали 5 мл венозной крови, которой давали свернуться в течение 2 часов при температуре  $22^{\circ}\text{C}$ , затем охлаждали и центрифугировали при 1500 об/мин в течение 5 минут, полученную сыворотку брали в работу.

Определение стабильных метаболитов NO (NOx) в сыворотке крови проводили реакцией Грисса [11], после восстановления нитритов до нитратов активированными медью гранулами кадмия, с последующим спектрофотометрическим исследованием при 538 нм. Уровень NOx рассчитывали путем суммирования концентраций нитратов и нитритов и выражали в ммоль/мл.

Анализ содержания эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови осуществляли ELISA методом с использованием наборов «Diagnostica Stago» (Франция). Полученные результаты выражали в пкг/мл.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета STATISTICA 6,0. Для обработки полученных результатов применялись непараметрические критерии. Статистическая значимость результатов оценивалась с помощью двухвыборочного знаково-рангового критерия Уилкинсона для парных выборок. Пороговый уровень значимости  $\alpha$  (альфа) был принят равным 0,05. Различия между значениями сравниваемых параметров расценивались как статистически значимые при достижении уровня статистической значимости (p) менее чем 0,05 ( $p < 0,05$ ). Полученные в ходе исследования данные представлены в тексте работы, как средняя (M)  $\pm$  стандартная ошибка средней (m).

#### **Результаты и их обсуждение**

При оценке состояния эндотелиальных факторов регуляции тонуса сосудов (табл.) было обнаружено, что «средняя» величина концентрации NOx в крови у лиц из контрольной группы составила  $9,5 \pm 0,02$  мМ/мл.

При анализе результатов содержания NOx в крови, полученных у пациентов с различной степенью тяжести АС и сопутствующей ИБС, было выявлено, что только у пациентов с АС I степени тяжести изучаемые значения ниже величин группы контроля на 20% ( $p < 0,05$ ). При увеличении степени тяжести АС концентрация NOx в крови возрастает, Так в группе пациентов с АС II степени данный показатель был достоверно выше контроля на 18%, а при АС III степени - на 32% ( $p < 0,05$ ).

*Таблица*

**Показатели содержания NOx и эндотелина-1 в крови у пациентов пожилого возраста с АС и ИБС (M  $\pm$  m)**

Показатели	Группы обследованных пациентов			
	контроль (n = 25)	АС I ст. (n=5)	АС II ст. (n=18)	АС III ст. (n=43)
NOx (мМ/мл)	$9,0 \pm 0,02$	$7,6 \pm 1,13^*$	$9,9 \pm 0,32^*$	$11,9 \pm 0,08^*$
эндотелин-1 (пкг/мл)	$7,2 \pm 0,15$	$17,6 \pm 1,08^*$	$20,9 \pm 0,12^*$	$21,2 \pm 0,09^*$

Примечание: \* - звездочкой обозначены величины, достоверно отличающиеся от контрольных значений ( $p < 0,05$ ).

Известно, что NO является мощным вазодилататором, модулирующим тонус сосудов, опосредованно через повышение уровня цГМФ, поддерживая базальный тонус сосудов и осуществляя релаксацию в ответ на различные стимулы (напряжение сдвига крови, ацетилхолин, серотонин и др.) [8]. Его снижение в крови у пациентов АС I степени и ИБС свидетельствует, по всей вероятности, об изменении активности эндотелиальных NO-синтаз и о нарушении эндотелий-зависимой вазодилатации [7]. В тоже время увеличение мета-

болитов NO при более тяжелом течении АС может быть связано с активацией других типов NO-синтаз, в первую очередь, индуцибельных (макрофагальных), поскольку при тяжелых формах АС и ИБС в патогенезе усиливается роль воспаления [3, 12].

Недостаточность вазодилаторных эффектов эндотелия и его патологическая стимуляция при пороках аортального клапана и ИБС способна усиливать секрецию факторов, способных вызывать сокращение гладкомышечных клеток и спазм сосудов в организме.

Исследования по оценке концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1) у обследованных лиц показали (табл.), что общее содержание ЭТ-1 в контрольной группе составило  $7,2 \pm 0,15$  пкг/мл. В тоже время у пожилых пациентов с АС и ИБС, по сравнению с контрольными величинами, отмечается рост уровня ЭТ-1 в крови прямо пропорционально степени тяжести аортального порока. Так, у пациентов с АС I степени наблюдается достоверное увеличение содержания ЭТ-1 в крови в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), а у пациентов с АС II и III степени в 2,9 и 2,94 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют, что ухудшение функции регуляции тонуса сосудов у пожилых пациентов АС и ИБС значимо ассоциируется с увеличением концентрации в крови вазоконстриктора ЭТ-1.

#### Заключение

Таким образом, у пожилых пациентов при стенозе аортального клапана на фоне ИБС развивается эндотелиальная дисфункция, которая проявляется изменением уровней оксида азота и эндотелина-1 в крови. Показатели эндотелиальных факторов регуляции тонуса сосудов (NO, ЭТ-1) при стенозе аортального клапана могут являться маркерами и предикторами тяжести приобретенного порока в пожилом возрасте, что объясняет практическую значимость анализа содержания этих соединений у пациентов кардиохирургического профиля.

#### Литература

1. Агеев, Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2004. – Т. 4, № 1. – С. 21–22.
2. Акчурун, Р.С. Новое в хирургической коррекции критических стенозов аортального клапана у больных с высоким операционным риском / Р.С. Акчурун, С.В. Кузина, М.Р. Османов, Т.Э. Имаев // Кардиологический вестник. – 2010. – № 2. – С.58–61.
3. Алекперов, Э.З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э.З. Алекперов, Р.Н. Наджафов // Кардиология. – 2010. - № 6. – С. 88 – 91.
4. Андропова, О.В. Дегенеративный аортальный клапанный стеноз: современный взгляд на старую проблему / О.В. Андропова // Российский медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 40–43.
5. Билецкий, С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С.В. Билецкий, С.С. Билецкий // Внутренняя медицина. – 2008. – Т. 2, № 8. – С. 36–41.
6. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
7. Мазур, Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца / Н.А. Мазур //Терапевтический архив. – 2003. – № 3. – С. 84–86.
8. Меньшикова, Е.Б. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, В.П. Реутов // Биохимия. - 2000. - Т. 65, Вып. 4. – С. 485–503.
9. Шостак, Н.А. Кальцификация аортального клапана и состояние костного обмена у лиц пожилого возраста / Н.А. Шостак, Н.Ю. Карпова, М.А. Рашид // Кардиология. – 2006. – Т. 6, № 7. – С. 70–71.
10. Aronow, WS. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons/ WS. Aronow, C. Ahn, I. Kronzon, ME. Goldman// Am J Cardiol. – 2001. – Vol. 88. – P. 693–695.
11. Granger D.L., Taintor R.R., Boockvar K.S., Hibbs J.B. Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and Griess reaction // Methods Enzymol. – 1996. – Vol. 268. – P. 142–51.
12. Hansson, GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / GK Hansson // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1685-1695
13. Noll, G. Influence of lipoproteins of endothelial function / G. Noll, T.F. Luscher // Thromb Res. – 1994. – Vol 74. – P. 45–54.
14. Rajamannan, N.M. Update on the pathophysiology of aortic stenosis / N.M. Rajamannan // Eur Heart J. – 2008. – № 10. – P. 4–10.