

СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ТРАНЗИТОРНЫМИ ИШЕМИЧЕСКИМИ АТАКАМИ

Данная статья посвящена актуальной проблеме кардиологии – оптимизации диагностического подхода к больным гипертонической болезнью (ГБ), осложненной цереброваскулярной патологией в виде транзиторных ишемических атак (ТИА). Определена патогенетическая роль окислительного стресса в развитии ТИА при ГБ. В статье представлены данные о диагностической значимости метода определения карбонильных групп белков как о новом тесте по определению продуктов окисления белков у больных ГБ с вероятностью возникновения ТИА.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, транзиторные ишемические атаки, окислительный стресс.

A.I. MARTYNOV, MD, Prof., RAS academician, V.L. YUN, G.N. GOROKHOVSKAYA, MD, Prof., E.Y. MAYCHUK, MD, Prof., D.A. MARTYNOV
SBEI HPE Evdokimov MSMSU of the Ministry of Health of Russia
STATE OF OXYDATIVE STRESS IN HYPERTONIC DISEASE COMPLICATED BY TRANSITORY ISCHEMIC ATTACKS

This article is devoted to actual problem of cardiology – optimization of the diagnostic approach to patients with essential hypertension (EH) complicated by cerebrovascular pathology in the form of transient ischemic attack (TIA). Defined pathogenetic role of oxidative stress (OS) in the development of TIA in GB. The article presents data about the diagnostic value of the determination method of CARB-PR, as a new test for determination of protein oxidation products in patients with GB with a probability of occurrence of TIA.

Keywords: hypertension, transient ischemic attack, oxidative stress.

Проблема сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является одной из приоритетных проблем современной медицины ввиду увеличения с каждым годом процента смертности и инвалидизации населения. Так, в 2011 году в России было признано инвалидами 349 700 больных [1]. Гипертоническая болезнь (ГБ) – самое распространенное ССЗ во многих странах мира. Несмотря на современные возможности интенсивного лечения ГБ, отмечен рост ее осложнений, в т. ч. цереброваскулярной сосудистой патологии, одной из форм которой являются транзиторные ишемические атаки (ТИА) головного мозга. Лекарственная терапия ГБ с резким снижением артериального давления (АД) на поздних этапах цереброваскулярной болезни может способствовать дестабилизации мозгового кровообращения. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) занимают второе место в структуре смертности. Повторное нарушение мозгового кровообращения в течение 5 лет развивается у каждого пятого больного, перенесшего ТИА. Общее число больных с ТИА в анамнезе в мире превышает 50 млн [2].

Проблема ГБ и ТИА остается весьма актуальной. Неконтролируемое повышенное АД приводит к риску возникновения ТИА и другим сосудистым катастрофам. Контроль АД является необходимым звеном в профилактике всех сосудистых осложнений (инсультов, инфарктов), при этом ключевым моментом является своевременная диагностика патологических нарушений [3, 4]. На данный момент имеющиеся в арсенале практикующих врачей методы обследования больного, в т. ч. методы нейровизуализации и др., помогают определить данные патологического состояния, при этом необходимость в понимании и верификации изменений в системе кровообращения,

характерных как для ГБ с ТИА, так и для других заболеваний, приводивших к тяжелым и необратимым последствиям, только возрастает.

Сомнений по поводу своевременной диагностики патологических отклонений в случае ГБ с ТИА (как, в принципе, и в других случаях тяжелых состояний с необратимыми последствиями) не остается. В связи с чем необходимость в развитии новых современных методов диагностики возрастает с каждым годом, при этом сохраняется прямая зависимость с ростом подобных заболеваний во всем мире.

В последнее время уделяется внимание новой концепции роли окислительного стресса (ОС) в повреждении клеток, обусловленных ишемией [5, 6].

ОС – это резкое усиление окислительных процессов (свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов (ПОЛ)) при недостаточности системы антиоксидантной защиты. Определение ОС ввел Sies в своей книге Oxidative Stress. Образующиеся в процессе ПОЛ гидроперекиси представляют собой высокотоксичные соединения, которые действуют разрушающе на мембрану и внутриклеточные структуры клетки. Разрушение липидной основы мембраны, выход большого количества жирных кислот активируют образование эйкозаноидов, способствующих агрегации форменных элементов крови, образованию фактора активации тромбоцитов и вазоконстрикции, что создает дополнительные нарушения микроциркуляции и усугубляет ишемический процесс [7].

Состояние проантиоксидантной системы в процессе старения является одним из патогенетических факторов, определяющих вероятность развития различных патологических состояний, которые обусловлены снижением мозго-

Таблица. Показатели окислительного стресса

Показатель	I группа (ГБ с ТИА) (n=37)	II группа (ГБ без ТИА) (n=34)	III группа (n=30)
КАРБ-ПР, нмоль/мл	0,89±0,27	0,75±0,23*#	0,5±0,04
КСС-Б, нмоль/мл	0,61±0,12	0,59±0,13*	0,304±0,14

*p<0,001 – различия достоверны по сравнению с контрольной группой;
#p<0,05 – различия достоверны по сравнению с I группой (p=0,037).

вого кровотока и, соответственно, возникновением гипоксии тканей, приводящей к развитию ОС [6–8]. В связи с этим актуальность разработки методов диагностики ОС для клинической неврологии, кардиологии очевидна. С целью оптимизации профилактических мероприятий, направленных на предупреждение цереброваскулярных осложнений ГБ (ТИА и инсульта), необходим поиск диагностических критериев данного заболевания с риском неблагоприятного течения и прогрессирования этого процесса.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явился 101 больной. Все обследованные больные были разделены на 3 группы: основную, группу сравнения, группу контроля. Основную группу (I) составили 37 больных ГБ с ТИА, группу сравнения (II) – 34 больных ГБ без ТИА, группу контроля (III) – 30 условно здоровых лиц.

Больные, входящие в основную группу, ввиду остро развившейся ситуации, были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом ТИА, верифицированный клинически и результатами компьютерной и магнитно-резонансной томографии, что позволило исключить из исследования пациентов с ОНМК и другими поражениями головного мозга. Больные группы сравнения были госпитализированы в отделение кардиологии. При поступлении в соответствующие отделения осуществлялся забор крови из локтевой вены в подготовленную пробирку для исследования ОС по двум маркерам: кобальт-связывающей способности белков сыворотки крови (КСС-Б) и содержанию карбонильных групп белков (КАРБ-ПР).

Группы были сопоставимы по полу – основная группа состояла из 37 больных, из них 78% (n=29) женщин и 22% (n=8) мужчин, средний возраст которых составил 63,34±2,47 и 58,75±5,27 лет соответственно. В группе сравнения из 34 больных 73% (n=25) составили женщины и 27% (n=9) мужчины, средний возраст составил 67,76±2,37 и 60,78±3,61 лет соответственно.

Возраст обследованных больных в I группе был в диапазоне от 35 до 95 лет, во II группе – от 44–90 лет. Различия по возрасту между группами оказались статистически не значимыми (p>0,05).

Контрольную группу составили 30 условно здоровых лиц, из них 13 мужчин и 17 женщин, средний возраст 51,3±1,53 года, у которых в анамнезе отсутствовали эпизоды ГБ с ТИА. При визитах цифры АД находились в пределах референсных значений (до 139/89 мм рт. ст.).

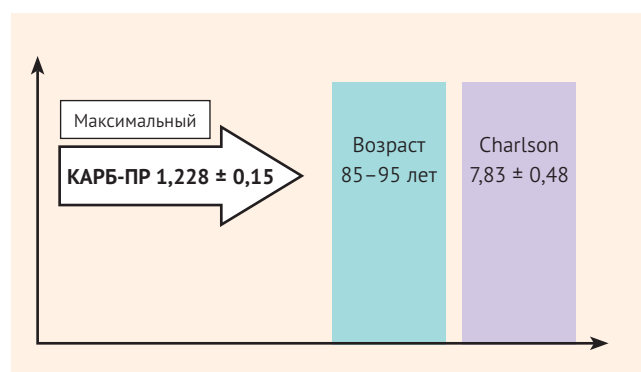
Результаты и обсуждение. В результате исследования ОС у больных ГБ с ТИА при сравнении с контрольной группой выявлены статистически достоверные различия

по маркерам КАРБ-ПР и КСС-Б: 0,89±0,27 и 0,61±0,12 соответственно. При сравнении I и II групп между собой статистически значимым оказался показатель КАРБ-ПР 0,89±0,27 против 0,75±0,23, показатель КСС-Б со значениями в I, II группах 0,61±0,12 против 0,59±0,13 оказался недостоверным (табл.).

При выявлении максимального различия показателей ОС I группы от контрольной и II группы отмечены резкие изменения ОС в виде повышения КАРБ-ПР максимально в 3,6 раза, КСС-Б – в 2,8 раза при сравнении со средними значениями контрольной группы, и в 2,4 и 1,5 раза при сравнении со средними значениями II группы.

Случаи нарастания отклонений показателя КАРБ-ПР у больных ГБ с ТИА соответствовали случаям увеличения возраста пациентов. Так, максимальные отклонения КАРБ-ПР 1,228±0,15 с прямой корреляцией средней силы соответствовали возрасту 85–95 лет и наиболее высокому индексу коморбидности по Charlson 7,83±0,48 (r=0,39, r=0,35, p<0,05), включая случай трансформации ГБ с ТИА в ишемический инсульт за время пребывания больных в стационаре с дальнейшим летальным исходом (рис.).

Рисунок. Максимальный показатель КАРБ-ПР, нмоль/мл



Также было отмечено наличие достоверных корреляционных связей КАРБ-ПР с длительностью клинических проявлений, и выявление максимальных значений именно в острый период позволяет маркер КАРБ-ПР рассматривать как диагностический метод определения стадии ТИА: начальной, острой, стихания.

Наряду с изменениями показателей КАРБ-ПР, было отмечено повышение и КСС-Б у больных ГБ с ТИА. Так, при выявлении максимального различия показателей ОС I группы от контрольной и II группы отмечены резкие изменения ОС в виде повышения КСС-Б в 2,8 раз и в 1,5 раза при сравнении со средними значениями II группы, но эти данные не являлись диагностически значимыми в случае развития ТИА у больных ГБ.

Возможно, полученные данные свидетельствуют о сохранении защитно-приспособительной эндогенной антиоксидантной системы у пациентов с ГБ, позволяющей предотвратить развитие постишемических повреждений вещества мозга, которые у больных с ТИА останавливаются на стадии кратковременной функциональной недостаточности, обусловленной транзиторным энергетическим дисбалансом.

Заключение. Выраженное повышение свободно-радикального окисления при истощении антиоксидантных защитных механизмов влияет на дестабилизацию ГБ и прогрессирование системного атеросклероза различной локализации, тем самым нарушая биологически активные компоненты гомеостаза, приводя к развитию цереброваскулярных осложнений в виде ТИА. Нарушение окислительного метаболизма, нарушение коагуляционного гемостаза, возраст, патологическая вариабельность АД, ПАД, негативное влияние на сосудистую стенку через дислипидемию, гипергликемию на фоне ухудшения клинической картины и выраженной коморбидности усугубляет течение ГБ, подавляя синтез эндогенного оксида азота, вызывая повреждение ткани мозга. Указанные механизмы в комплексе формируют условия для истощения антиоксидантного потенциала клетки, способствуя прогрессированию атерогенеза и развитию цереброваскулярных осложнений ГБ в виде ТИА [9–11].

ОС лежит в основе многих заболеваний, в т. ч. сердечно-сосудистой системы. Несомненно, что ОС связан с прогрессированием атеросклероза [9, 10]. В нашей работе показано, что при ГБ с ТИА происходит значительное повышение интенсивности процессов ОС. Это может являться причиной нестабильности атеросклеротической

бляшки с одной стороны, а с другой – приводить к осложненному течению заболевания.

В настоящее время существует достаточно данных об активации и особенностях процессов ПОЛ при различных видах патологии [12–14], значительно меньше внимания уделяется вопросу о возможности и наличии в условиях ОС свободно-радикальной модификации белковых структур [11]. Проведенные исследования в этом направлении доказывают, что влияние активных форм кислорода, наряду с липидами, может распространяться и на белки, в т. ч. на белковые компоненты ферментов, рецепторов, ионных каналов плазматических мембран, определяющих возможность нормального функционирования различных клеток и тканей в целостном организме.

Мы оценили два показателя этого процесса КАРБ-ПР и КСС-Б для стратификации риска у категории больных ГБ с целью выявления диагностического предиктора ТИА, в результате чего диагностически значимым верифицирован маркер ОС КАРБ-ПР со значением $0,89 \pm 0,27$ нмоль/мл, в связи с чем целесообразно его включить в обследование больных ГБ с целью своевременной диагностики прогрессирования заболевания и развития осложнений, что представляет собой высокую практическую значимость в системе здравоохранения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев С.А., Оганов Р.Г., Ступин В.А. Проблемы и перспективы коррекции промежуточного метаболизма у больных с сосудистой коморбидностью // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9. – № 3. – С. 317–322./Rumyantseva S.A., Oganov R.G., Stupin V.A. Problems and prospects of correction of intermediary metabolism in coronary comorbidity patients // Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii. – 2013. – V. 9. – No. 3. – P. 317–322.
2. Суслина З.А., Фоякин А.В., Пирадов М.А. Современное состояние и перспективы кардионеврологии // Анн клин и экспер неврол. – 2009. – Vol. 1. – P. 51–7. /Suslina Z.A., Fonyakin A.V., Piradov M.A. Modern state and prospects of cardioneurology // Ann Klin I Exper Neurol. – 2009. – Vol.1. – P. 51–7.
3. Hata Y., Muratani H., Kimura Y. et al. Offic ce BP variability as a predictor of acute myocardial infarction in elderly patients receiving antihypertensive therapy // J. Hum. Hypertens. – 2002. – Vol. 16, № 2. – P. 141–146.
4. Kannel W. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study // Am. J. Hyper- 2000. – Vol. 13 (Pt. 2). – P. 3–10.
5. Чернадчук С.С., Федорко Н.Л., Захариевой З.Е. Методы оценки состояния оксидантной и антиоксидантной систем биологических объектов. – М.: Одесса, 2010. – 53с./Chernadchuk S.S., Fedorko N.L., Zakharievoy Z.E. Methods of evaluation of the state of oxidant and anti-oxidant systems of biological objects. – M.: Odessa, 2010. – 53 p.
6. Э.Ю. Соловьева, О.А. Азизова, А.В. Асейчев с соавт. Взаимосвязь маркеров окислительного стресса с клиническим течением хронической ишемии мозга // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – 9. – С. 21–27./E.Y. Solovieva, O.A. Azizova, A.V. Aseychev et al. Interrelation of oxidative stress markers with clinical course of the chronic brain ischemia // Zhurnal Nevrologii I Psikhiatrii. – 2013. – 9. – P. 21–27.
7. Скворцова В.И., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К. с соавт. Оксидантный стресс и кислородный статус при ишемическом инсульте // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – № 1. – С. 30–36./Skvortsova V.I., Nartsissov Y.R., Bodykhov M.K. et al. Oxydative stress and oxygene status at ischemic stroke // Zhurnal Nevrologii I Psikhiatrii. – 2007. – No.1. – P. 30–36.
8. Азизова О.А., Гао. Л.Н., Думикян А.Ш. и др. Прогностическое значение динамики показателей оксидантного стресса у больных со стабильной ишемической болезнью сердца // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 4. – № 1. – С. 4–9./Azizova O.A., Gao L.N., Dumikyan A.S. et al. Prognostic value of dynamics of oxidative stress values in patients with stable ischemic heart disease // Kardiologia I Serdechno-Sosudistaya Khirurgia. – 2011. – Vol. 4. – No.1. – P. 4–9.
9. Крайдашенко О.В., Абрамов А.В., Шальмина М.А. Проявления процессов оксидантного стресса у больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с ишемией миокарда // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 5. – С. 32–35./Kraydashenko O.V., Abramov A.V., Shalmina M.A. Manifestations of oxidative stress processes in patients of elderly and old age with ischemic heart disease: interrelation with myocardium ischemia // Zaporozhsky Meditsinsky Zhurnal. – 2012. – No.5. – P. 32–35.
10. Е.В. Оскола, А.Т. Тихазе, А.Т. Шубина с соавт. Окислительный стресс вызывает увеличение жесткости артерий у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом 2 типа // Кардиологический вестник. – 2014. – 1. – С. 58–67./E.V. Oskola, A.T. Tikhaze, A.T. Shubina et al. Oxydative stress causes increase of artery rigidity in patients with diseases of the cardiovascular system and diabetes mellitus of Type 2 // Kardiologicheskoy Vestnik. – 2014. – 1. – P. 58–67.
11. Габитова Д.М., Рыжикова В.О., Рыжикова М.А. Влияние антиоксидантных веществ на процессы свободно-радикального окисления // Башкирский химический журнал. – 2006. – Т. 13. – № 4. – С. 120–122./Gabitova D.M., Ryzhikova V.O., Ryzhikova M.A. Effect of antioxidant substances on processes of free radical oxydation // Bashkirsky Khimichesky Zhurnal. – 2006. – Vol. 13. No. 4. – P. 120–122.
12. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Роль окислительного стресса в прогрессировании атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 2. – С. 69–72./Grigorieva N.Y., Kuznetsov A.N., Sharabrin E.G. Role of oxidative stress in progression of atherosclerosis in patients with ischemic heart disease in a combination with chronic obstructive pulmonary disease // Sovremennyye Tekhnologii v Meditsine. – 2011. – No.2. – P. 69–72.
13. Пчелинцев В.П., Симагина И.В. Перекисное окисление липидов и вариабельность сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца с пароксизмальной фибрилляцией предсердий // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 5. – С. 96–98./Pchelintsev V.P., Simagina I.V. Peroxide oxidation of lipids and variability of cardiac rhythm in patients with ischemic heart disease with paroxysmal atrial fibrillation // Fundamentalniye Issledovaniya. – 2009. – No.5. – P. 96–98.
14. Туркина С.В., Стаценко М.Е., Шалаева С.С. Перекисное окисление липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты у пациентов с диабетической автономной кардиальной нейропатией и хронической сердечной недостаточностью // Кардиология в Белоруси. – 2011. – № 5. – С. 171–173./Turkina S.V., Statsenko M.E., Shalaeva S.S. Lipid peroxidation and activity of antioxidant protection enzymes in patients with diabetic autonomous cardiac neuropathy and chronic cardiac insufficiency // Kardiologia v Belorusi. – 2011. – No.5. – P. 171–173.