

ДИСФУНКЦИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Г.А. Игнатенко¹, И.В. Мухин¹, В.Г. Гавриляк²

¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

² Санаторий "Ливадия", Ялта, Крым

E-mail: i12041964M@yandex.ru

DYSFUNCTION OF VASCULAR ENDOTHELIUM AND ITS CORRECTION IN YOUNG PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND STABLE ANGINA

G.A. Ignatenko¹, I.V. Mukhin¹, V.G. Gavrilyak²

¹ Donetsk National Medical University n.a. M. Gorky

² Sanatorium "Livadiya", Yalta, Crimea

Цель исследования: изучить нарушения функции сосудистого эндотелия у молодых больных гипертонической болезнью (ГБ) со стабильной стенокардией и разработать оптимальную коррекцию этих нарушений. В исследование включено 136 молодых пациентов с ГБ со стабильной стенокардией и 30 здоровых людей. У молодых больных ГБ и стабильной стенокардией установлены признаки эндотелиальной дисфункции, характеризующиеся гиперсинтезом эндотелина-1 и тромбоксана на фоне сниженной продукции простагландина E₂, оксида азота (NO) и гуанилатмонофосфата (ГМФ). Стандартное медикаментозное лечение и лечение с добавлением липосомальных препаратов не оказывали влияния на уровень вазоактивных веществ. Включение в комплексную терапевтическую программу гипокситерапии способствовало оптимизации функции сосудистого эндотелия (статистически значимому снижению продукции эндотелина-1 и увеличению экскреции NO).

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, гипертоническая болезнь, стабильная стенокардия, пациенты гипертоники молодого возраста.

The aim of the study was to examine abnormalities in the function of vascular endothelium in young patients with essential hypertension and stable angina. The study included 136 young patients with essential hypertension and stable angina and 30 healthy persons. In young patients with essential hypertension and stable angina, the study revealed the signs of endothelial dysfunction characterized by low levels of endothelin-1 and thromboxane in the presence of reduced synthesis of NO, prostaglandin E₂, and guanylate monophosphate. Standard medical treatment and treatment with liposomal drugs did not affect the levels of vasoactive substances. Combined treatment with hypoxotherapy contributed to improvement of endothelial function, namely: statistically significant reduction of endothelin-1 production and increased excretion of nitric oxide.

Key words: endothelial dysfunction, essential hypertension, stable angina, young hypertensive patients.

Введение

Распространенность стенокардии у женщин в возрасте от 45 до 64 лет колеблется от 5 до 7%, у мужчин – от 4 до 7% [7]. Частота развития ГБ в этой же возрастной категории колеблется от 18 до 34% [1]. Дебют ГБ в большинстве случаев приходится на первую половину жизни, а последующее присоединение ишемической болезни сердца (ИБС) во многом обусловлено комплексом общих патогенетических механизмов, среди которых эндотелиальная дисфункция, наряду с атеросклерозом, системным воспалением, оксидативным стрессом, играет доминирующую роль [2, 6, 9]. В связи с этим важным представляется изучение новых медикаментозных и немедикаментозных подходов к коррекции эндотелиальной дисфункции у лиц молодого возраста именно в дебюте заболеваний при наличии потенциально обратимых процессов [2].

Цель исследования: изучение нарушений функции сосудистого эндотелия у молодых больных ГБ со стабильной стенокардией и поиск оптимальных корригирующих подходов.

Материал и методы

Работа выполнена в соответствии и при соблюдении этических норм (Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации "Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека" с поправками 2000 г. и "Правил клинической практики в Российской Федерации", утвержденных Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, пациенты подписывали информированное согласие.

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры пропедевтической и внутренней медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького "Разработка, патогенетическое обоснование и внедрение методов липосомальной и адаптационной терапии в комплексном лечении монозологической и мультизологической терапевтической патологии".

В исследование включено 136 больных ГБ и стабильной стенокардией (основная группа) и 30 здоровых лиц

аналогичного пола и возраста (группа сравнения). Критериями включения были: возраст больных и здоровых от 45 до 50 лет, ГБ 1–2-й степени, стенокардия напряжения 1–2-го функциональных классов (ФК), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 1 и 2-й А стадии (НУНА 1–2). Исключающими критериями были: ГБ 3-й степени, стенокардия напряжения ФК 3–4, ХСН 2Б-3-й стадии (НУНА 3–4), инфаркт миокарда/инсульт в анамнезе/статусе, перенесенный миокардит, пароксизмальные нарушения сердечного ритма, постоянная форма фибрилляции предсердий, ревматические пороки сердца, сахарный диабет, клиническая значимая дисфункция щитовидной железы, хроническая респираторная патология в анамнезе/статусе, наличие активных хронических очагов инфекции.

Инструментальную верификацию стенокардии и ее ФК проводили посредством проведения холтеровского кардиомониторирования с лестничными пробами (кардиомониторы “Cardio Tens”, “Meditech”, Венгрия и “Кардиотехника”-04-АД-3(М), “Incart”, Россия); велоэргометрии (велоэргометр “Ergometrics 900”, “Jaeger”, Германия), и/или чреспищеводной электрокардиостимуляции (стимулятор “Servocard SC 100 T-Hellige”, Германия).

Методом случайной выборки пациенты рандомизированы в три статистически гомогенные группы наблюдения, которые не различались по полу ($\chi^2=0,3$, $p=0,8$; $\chi^2=1,6$, $p=0,09$; $\chi^2=0,8$, $p=0,2$), возрасту ($t=0,1$, $p=0,9$; $t=1,8$, $p=0,08$; $t=1,1$, $p=0,1$), продолжительности ГБ и стенокардии напряжения ($t=1,3$, $p=0,07$; $t=0,6$, $p=0,2$; $t=0,9$, $p=0,09$) и клиническим проявлениям ($\chi^2=0,7$, $p=0,2$; $\chi^2=0,6$, $p=0,4$; $\chi^2=1,1$, $p=0,13$). Группы больных и здоровых статистически не различались по возрасту ($t=1,4$, $p=0,06$; $t=0,4$, $p=0,7$; $t=0,2$, $p=0,9$) и полу ($\chi^2=1,3$, $p=0,05$; $\chi^2=0,5$, $p=0,4$; $\chi^2=0,3$, $p=0,7$).

В 1-ю группу вошли пациенты, которые получали только стандартное медикаментозное лечение гипертензивного и ишемического синдрома (бета-адреноблокатор/ивабрадин, антагонист кальция и/или ингибитор АПФ/сартан, статины, антиагрегационный препарат, при необходимости – диуретик).

Пациенты 2-й группы в дополнение к аналогичной терапии получали липосомальные препараты. “Липин” (липосомальный фосфатидилхолин) по 0,5 г внутривенно капельно утром на 50 мл физиологического раствора хлорида натрия. “Липофлавон” (27,5 мг липосомального лецитина-стандарта и 0,75 мг кверцетина вечером) внутривенно вечером (производственное объединение “Биолек”, Харьков, Украина). В дополнение 0,5 г “Липина” вводили ингаляционно при помощи ультразвукового небулайзера. Базовый курс лечения составил 10 дней.

В 3-й группе наблюдения проводилась как стандартная, так и липосомальная терапия, но в сопровождении с сеансами интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ) продолжительностью по 50–60 мин на протяжении 20 дней (гипоксикаторы “ГИП 10–1000–0”, “Трейд Медикал”, Россия и “Тибет-4”, “Newlife”, Россия) по формуле 5x5x5.

Эндотелиальную функцию сосудов оценивали по содержанию в крови эндотелина-1 (ЭТ1), тромбоксана-A2 (ТхА2), простаглицина (Pgl2), циклического ГМФ и NO на иммуноферментном анализаторе “PR2100 Sanofi Diagnostic Pasteur” (Франция) с использованием наборов “Amercham Pharmacia Biotech” (Великобритания) и “ProCon” (Россия).

Статистическую обработку выполняли при помощи программы STATISTICA 6 с подсчетом параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических (χ^2) критериев. За уровень достоверности принимали величину $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В таблице представлены сывороточные концентрации вазоконстриктивных и вазодилатирующих веществ, продуцируемых сосудистым эндотелием. Как оказалось, концентрация ЭТ-1 у больных в 1,5 раза превышала референтные значения в контрольной группе. При этом стандартное лечение в 1-й группе не влияло на уровень ЭТ-1. Во 2-й группе имела место тенденция к его снижению по отношению к исходному значению (на 0,8 пг/мл), а в 3-й – статистически значимое уменьшение на 1,4 пг/мл относительно первоначального уровня. Вместе с тем уровень ЭТ-1 после лечения в этой же группе, несмотря на активное снижение, так и не достиг аналогичного у здоровых.

Таблица

Показатели эндотелиальной функции сосудистого эндотелия до и после лечения, а также у здоровых (M±m)

Этапы исследования	Показатели	Больные			Здоровые (n=30)	
		1-я (n=45)	2-я (n=40)	3-я (n=51)		
Вазоконстрикторы	I	ЭТ1, пг/мл	6,8±0,07 ¹⁾	6,8±0,06 ¹⁾	6,9±0,08 ¹⁾	4,1±0,04
			6,8±0,10 ¹⁾	6,0±0,04 ¹⁾	5,5±0,09 ¹⁾²⁾	
	II	ТхА2, нг/мл	18,8±1,08 ¹⁾	18,9±1,13 ¹⁾	18,1±1,39 ¹⁾	7,0±0,12
			18,2±1,12 ¹⁾	16,8±1,01 ¹⁾	14,8±1,15 ¹⁾	
Вазодилататоры	I	Pgl2, нг/мл	32,8±1,15 ¹⁾	33,0±1,05 ¹⁾	33,0±1,36 ¹⁾	78,1±1,43
			33,9±1,32 ¹⁾	35,1±1,13 ¹⁾	35,1±1,79 ¹⁾	
	II	NO, мкмоль/л	3,2±0,08 ¹⁾	3,1±0,02 ¹⁾	3,0±0,12 ¹⁾	5,3±0,04
			3,4±0,05 ¹⁾	4,5±0,04 ¹⁾	4,8±0,05 ²⁾	
	I	ГМФ, пмоль/мл	8,1±0,04 ¹⁾	8,0±0,07 ¹⁾	8,1±0,05 ¹⁾	9,9±0,06
			8,0±0,08 ¹⁾	8,1±0,05 ¹⁾	8,2±0,04 ¹⁾	

Примечания: 1. Этапы исследования: I – до лечения, II – через 20 дней; 2. ¹⁾ – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны; ²⁾ – различия между аналогичными показателями до и после лечения статистически достоверны.

Исходное содержание ТхА2 в крови больных было в среднем на 11 нг/мл выше, чем в группе контроля, что является неблагоприятным маркером сосудистого повреждения. Во всех группах на фоне лечения имела место тенденция к его снижению, более выраженная во 2 и 3-й группах. Ни в одной из групп не было получено статистически значимой разницы между уровнем ТхА2 до и после лечения, а его величина даже после лечения существенно отличалась от группы здоровых.

Содержание вазодилатора Pgl2 было в среднем на 46 нг/мл меньше, чем в группе здоровых. Во всех группах больных на фоне лечения прослеживалась статистически незначимая тенденция к его снижению, более выраженная при комбинированном лечении в 3-й группе.

Синтез NO был также подавлен относительно контрольной группы, однако не столь существенно, как Pgl2. Статистически значимый прирост уровня NO получен только в 3-й группе, хотя тенденция прироста имела место и во 2-й группе, и в меньшей степени в 1-й группе. Величина показателя после лечения в 3-й группе не достигла значения, идентичного здоровым.

Содержание ГМФ у больных ГБ и ИБС хотя и было исходно сниженным, но не столь существенно, как Pgl2 (в среднем на 1,8 пмоль/л). Ни в одной из групп больных до и после лечения значимого изменения уровня ГМФ не произошло.

Важность изучения нарушенной функции артериального эндотелия обусловлена активацией синтеза эндотелиоцитами факторов межклеточной адгезии и фактора Виллебранда [12], результатами чего являются воспаление сосудистой стенки/атеромы, нарушение ее проницаемости, изменение структурно-эластичных параметров артерий (сосудистое ремоделирование) [7]. Нарушение эндотелийзависимых реакций с преобладанием синтеза вазоконстрикторов не только еще больше ухудшает локальный кровоток в условиях атеросклеротической ишемии, но и ведет к преактивации тромбоцитов. Нарушенная вазодилатация может снижать порог болевой чувствительности во время нагрузки и, напротив, увеличивать чувствительность стенки кровеносного сосуда к вазоконстрикторным влияниям. ЭТ-1 увеличивает сократимость сердца и вызывает системную и локальную коронарную констрикцию сосудов, ведущую к усугублению ишемии миокарда и повышению артериального давления. Более того, ишемия может вызвать экстернализацию рецепторов к ЭТ-1 в мембранах кардиомиоцитов, что обуславливает усиление реакции на него во время ишемии/реперфузии.

К препаратам, оказывающим позитивное влияние на функциональное состояние сосудистого эндотелия, относятся статины, ингибиторы АПФ (периндоприл), антиоксиданты [8]. Целесообразность применения при коморбидной коронарной патологии (ГБ и ИБС) препаратов фосфатидилхолина и кверцетина обусловлена комплексом позитивных кардио- и вазопротективных свойств, к которым относятся противоишемический/антигипоксический эффекты, способность потенцировать гипополипидемические/плейотропные эффекты статинов, возможность целевой доставки препарата в зону миокардиальной ишемии и пролонгация основных эффектов дей-

ствующего вещества за счет липосомальной транспортной формы доставки.

ИНБГТ обладает способностью активации высвобождения NO сосудистым эндотелием, за счет чего достигается системная и локальная (в том числе коронарная) вазодилатация [11, 13]. Ее клиническими эффектами являются снижение системного артериального давления и уменьшение частоты/длительности приступов стенокардии [11, 13]. Гипокситерапия более эффективна у молодых пациентов и в тех случаях, когда в структуре поражения сердца и сосудов преобладают спастические потенциально обратимые механизмы [12]. У пациентов с более длительным коронарным анамнезом ГБ и ИБС, старшего возраста эффективность гипокситерапии обычно снижается как по причине увеличения жесткости стенок артерий крупного/среднего диаметра (сосудистое ремоделирование), так и вследствие распространенного атероматозного процесса, когда органический компонент существенно преобладает над функциональным.

При дисфункции эндотелия изменяются и биологические ритмы синтеза/высвобождения NO [1]. Так, в норме острое понижение артериального давления вызывает торможение высвобождения NO, и, напротив, повышение его сопровождается снижением продукции NO. У больных ГБ отмечено нарушение такой физиологической цикличности, а синтез/высвобождение вазодилатора находится в подавленном/извращенном состоянии как за счет изменения регуляторных процессов, так и вторично за счет относительного преобладания вазоконстрикторов.

В зависимости от калибра сосуда клетки эндотелия продуцируют в большей/меньшей степени то или иное вазоактивное вещество. Так, ЭТ-1 преимущественно секретируется в крупных сосудах, а в микроциркуляторном русле – Pgl2 и простагландин Е 2- α [10]. Поэтому спазм мелких ветвей венечных артерий при хронических формах ИБС и микрососудистой стенокардии может сопровождаться угнетением Pgl2 и компенсаторным увеличением высвобождения ЭТ-1.

У пациентов с такой сочетанной коронарной патологией патогенез эндотелиальной дисфункции целесообразно рассматривать с позиции постепенной трансформации обратимого спастического компонента в органический, с параллельным развитием оксидативного стресса, активацией системной воспалительной реакции, формированием атером и запуском взаимно усугубляющих гипертензивного и ишемического каскадов, основной мишенью которых является повреждение сосудов (воспалительное, атеросклеротическое, тромботическое, структурно-эластичное) [4, 5].

Несмотря на длительное применение таких эндотелийактивных классов лекарственных средств, как ингибиторы АПФ, статины, нитраты, бета-адреноблокаторы, проблема лечения данных пациентов остается не решенной [2, 3]. По-видимому, это обусловлено не только поздним началом этиологической и патогенетической терапии, ее недостаточной эффективностью по причине незнания всех механизмов развития болезни, но и невозможностью добиться частичной/полной реверсии сосудистых органических процессов (атеросклеротического и структурно-эластичного ремоделирования).

Выводы

1. У молодых больных ГБ и стабильной стенокардией развиваются признаки эндотелиальной дисфункции, характеризующейся гиперактивностью синтеза вазоконстрикторов и угнетением образования вазодилаторов.
2. Традиционная терапия, как и лечение с использованием липосомальных препаратов фосфатидилхолина/кверцетина, не сказывалась на уровне вазоактивных веществ в крови.
3. Присоединение к традиционному лечению липосомальных препаратов и сеансов ИНБГТ способствовало статистически значимому уменьшению концентрации ЭТ1 и увеличению экскреции NO.

Статья не содержит конфликта интересов, согласована и подписана всеми авторами.

Литература

1. Амбросова Т.Н. Эндотелиальная дисфункция гипертонической болезни // Межд. мед. журн. – 2013. – № 4. – С. 16–21.
2. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии // Креативная кардиология. – 2013. – № 1. – С. 13–16.
3. Михин В.П., Дюмина Н.В., Колтунова Т.Ю. и др. Дисфункция сосудистого эндотелия и методы ее коррекции цитопротекторами // Поликлиника. – 2008. – № 5. – С. 52–55.
4. Корж А.Н. Значение эндотелиальной дисфункции в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы // Межд. мед. журн. – 2013. – № 3. – С. 10–14.
5. Кузьминова Н.В., Серкова В.К. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью // Укр. тер. журн. – 2008. – № 2. – С. 21–27.
6. Петина М.М., Гороховская Г.Н., Мартынов А.И. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа // Рос. кардиол. журн. – 2011. – № 2 (88). – С. 32–36.
7. Оганов Р.Г. Новые возможности улучшения качества и продолжительности жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2015. – № 1. – С. 11–14.
8. Попова М.А., Терентьева Н.Н., Долгополова Д.А. и др. Эндотелиальная дисфункция при стабильной стенокардии и

инфаркте миокарда в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Бюл. сиб. медицины. – 2015. – № 6. – С. 68–74.

9. Kaptoge S., Seshasai S.R., Gao P. et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated metaanalysis // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P. 578–589.
10. Gutierrez E., Andreas J. Flammer et al. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 7. – P. 221–224.
11. Kumar A., Dey D., Kochhar R.R. et al. Hypobaric and normobaric hypoxia training in aircrew: a comparative study // Ind. J. Aerospace Med. – 2013. – Vol. 57 (1). – P. 28–36.
12. Steyers C.M., Miller F.J. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases // J. Mol. Sci. – 2014. – Vol. 15. – P. 11324–11349.
13. Coppel J., Hennis P., Gilbert-Kawai E. et al. The physiological effects of hypobaric hypoxia versus normobaric hypoxia: a systematic review of crossover trials // Extrem. Physiol. Med. – 2015. – Vol. 4. – P. 2–8. – DOI: 10.1186/s13728-014-0021-6.

Поступила 18.10.2016

Сведения об авторах

Игнатенко Григорий Анатольевич, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент НАМН Украины, ЗДНТУ, заведующий кафедрой пропедевтической и внутренней медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.
Адрес: 83003, г. Донецк-3, пр. Ильича, 16.
E-mail: gai-1959@mail.ru.

Мухин Игорь Витальевич, докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры пропедевтической и внутренней медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.
Адрес: 83003, г. Донецк-3, пр. Ильича, 16.
E-mail: i12041964M@yandex.ru.

Гавриляк Валентина Геннадьевна, заместитель главного врача санатория “Ливадия”, Крым, Российская Федерация.
Адрес: 98655, Республика Крым, г. Ялта, пер. Батурина, 6.
E-mail: valentina_doc@inbox.ru.