

УДК 612.014.464:612.23:616.12-009.72-08

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ В УСЛОВИЯХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

М.А. Лис, Т.П. Пронько, Л.В. Янковская, М.А. Добродей,
Ю.Т. Солоненко, Е.Н. Кежун, К.Н. Соколов, А.С. Скренда

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Целью настоящего исследования является разработка дифференцированной патогенетической терапии у больных стенокардией с учетом выявленных особенностей дисфункции эндотелия, показателей кислородтранспортной функции крови. Исследования проведены у 99 больных ИБС, протекавшей в сочетании с АГ II степени. Активная комплексная патогенетическая медикаментозная терапия больных ИБС улучшала показатели КТФК и эндотелиальную функцию, но только на ранних стадиях заболевания. С увеличением функционального класса стенокардии данной терапии было недостаточно для коррекции выявленных изменений. Учитывая вышеизложенное, патогенетическая медикаментозная терапия должна быть длительной и направленной не только на достижение антиангинального и гипотензивного эффектов, но и на коррекцию кислородтранспортной функции крови и дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, кислородтранспортная функция крови, ишемическая болезнь сердца, лечение.

The aim of the present study was to elaborate the differential pathogenic therapy of patients with angina pectoris taking into account the features of endothelial dysfunction and blood oxygen transport indices. The study population includes 99 patients with ischemic heart disease in combination with grade II arterial hypertension. Active medicamentous treatment of patients with angina pectoris improved blood oxygen transport indices and endothelial dysfunction only in early stages of the disease. This treatment was insufficient to correct pathological changes in severe stages of disease. Thus, pathogenic medicamentous therapy must be prolonged and must be aimed not only at antianginal and hypotensive effects, but at correction blood oxygen transport indices and endothelial dysfunction.

Key words: endothelial dysfunction, blood oxygen transport indices, ischemic heart disease, treatment.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания представляют наиболее важную клиническую и социальную проблему современной медицины, так как в большинстве стран мира являются основной причиной смертности и инвалидизации населения [3]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) среди сердечно-сосудистых заболеваний стойко удерживает первое место по частоте осложнений и числу смертей. Однако, несмотря на актуальность проблемы, до сих пор не выяснены все особенности патогенеза и лечения этого заболевания.

Дисфункция эндотелия (ДЭ), связанная с дефицитом эндотелиального оксида азота (NO), играет существенную роль в патогенезе ИБС и артериальной гипертензии (АГ) [9]. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации коронарных артерий, ответственным за которую признан NO, создает дополнительный динамический «стеноз» их к уже имеющемуся анатомическому. Это приводит к снижению адекватного обеспечения кровотоком тканевых потребностей в кислороде, который, в свою очередь, является важным фактором, определяющим активность NO-синтаз, поскольку кислород является одним из субстратов, необходимых для синтеза NO [1].

В настоящее время в ряде экспериментальных работ установлена взаимосвязь L-аргинин-NO системы с кислородтранспортной функцией крови, в частности, с гемоглобином [1, 6]. Однако в клини-

ческих условиях имеются единичные работы, в которых в комплексе изучались параметры L-аргинин-NO системы и кислородтранспортной функции крови. Их результаты указывают на необходимость дальнейших исследований в этом направлении, особенно при ИБС, для уточнения патогенетической роли этих факторов.

Известно, что даже успешная антиангинальная, гипотензивная терапия ИБС, АГ не приводит к нормализации кислородтранспортной функции крови, функции эндотелия [4]. Актуальной является разработка дифференцированной патогенетической терапии у больных стенокардией с учетом выявленных особенностей дисфункции эндотелия, показателей КТФК, особенностей центральной гемодинамики.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены у 99 больных ИБС. Так как в клинике достаточно редко встречаются «чистые» формы ИБС, мы обследовали больных стенокардией, протекавшей в сочетании с АГ II степени. В исследование не включались больные с заболеваниями, которые, как известно, могут оказывать влияние на изучавшиеся показатели: с сахарным диабетом, острыми инфекционными заболеваниями, нарушениями функции печени и почек, с мерцательной аритмией, застойной сердечной недостаточностью, острым нарушением мозгового кровообращения. Средний возраст пациентов составил $55,1 \pm 2,1$ года. Они были поделены на груп-

пы в зависимости от течения заболевания: стабильная стенокардия (ССН) I, II, III функциональных классов (ФК) и прогрессирующая стенокардия (ПСН), протекавшие в сочетании с АГ II степени. Базисная терапия включала атиенолол, аспирилин, молсидомин и эналаприл. Больные с ПСН дополнительно получали гепарин и ловаст. Лечение продолжалось 12-14 дней.

О продукции NO судили по уровню нитратов/нитритов в плазме крови. Определение суммарного содержания нитратов/нитритов проводили методом Грисса [7]. Исследование функции эндотелия проводили методом реоплетизмографии на реоанализаторе РА 5-01 [2]. Изучали исходный пульсовой кровоток (ПК) предплечья. Затем изучали эндотелийзависимый (ЭЗВД) и эндотелийнезависимый ответы (ЭНВД) [5]. Стимулом, вызывающим ЭЗВД, была реактивная гиперемия, создаваемая наложение манжетки, давление в которой повышали до 240-270 мм рт. ст. в течение 5 минут. ЭНВД получали после принятия сублингвально 0,5 мг нитроглицерина. Изменение ПК на 90-й секунде после реактивной гиперемии и на 3-й минуте после приема нитроглицерина оценивали в процентном отношении к исходной величине [2, 5]. Критерием ДЭ считали прирост ПК на реактивную гиперемию менее 10% [2, 5].

Для системной оценки показателей кислородтранспортной функции крови (КТФК) на газоанализаторе ABL-330 фирмы «Radiometer» определяли в венозной крови напряжение кислорода (pO_2), напряжение углекислого газа (pCO_2), pH. Сродство гемоглобина к кислороду оценивалось по показателю $r50$ (напряжение кислорода, при котором гемоглобин крови насыщается кислородом на 50%), определявшегося методом «смешивания» [8]. Рассчитывали $r50$ при данном pH крови – $r50$ реальное (реал.) и $r50$ стандартное (ст.) при $pH = 7,4$ ед., $pCO_2 = 40$ мм рт.ст. и $t = 37,0^\circ C$.

Обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA 5.0.

Результаты исследования

Как видно из таблицы 1, у больных ИБС во всех исследуемых группах уровень нитратов/нитритов был ниже, по сравнению со здоровыми лицами. У больных ССН ФК III и у больных ПСН уровень нитратов/нитритов был ниже как по сравнению со здоровыми лицами, так и по сравнению с больными ФК I и ФК II. ЭЗВД в исследуемых группах боль-

Таблица 1 – Показатели функции эндотелия и КТФК у больных ИБС ($M \pm m$)

Показатели		Здоровые	ИБС ССН ФК I	ИБС ССН ФК II	ИБС ССН ФК III	ПСН
n		20	30	38	13	18
нитраты/нитриты, мкмоль/л	до леч.	21,56±1,0	18,24±1,1**	16,36±1,0**	11,03±0,9*** #§	12,73±0,9*** #§
	после леч.		22,03±1,87 [€]	20,55±1,42	15,52±0,99 [€]	15,68±0,92
ЭЗВД, %	до леч.	29,10±1,5	12,83±1,1***	8,51±0,8***#	2,14±1,7*** #§	3,7±2,3*** #
	после леч.		22,85±1,3 [€]	14,04±1,1 [€]	7,77±1,9	7,9±2,1 [€]
ЭНВД, %	до леч.	39,80±2,8	30,37±1,70	28,62±1,29*	26,78±1,26*	19,4±0,93*
	после леч.		32,02±2,75	30,32±1,65	29,86±1,39	21,3±0,93
$r50$ реал. (мм рт.ст.)	до леч.	28,8±0,39	27,4±0,46*	28,2±0,32	29,7±0,69 [#]	28,61±0,72
	после леч.		29,4±0,5 [€]	29,1±0,5 [€]	29,0±0,6	30,96±0,7 [€]
$r50$ ст. (мм рт.ст.)	до леч.	26,8±0,26	25,2±0,35*	25,9±0,34	27,1±0,68	
	после леч.		26,8±0,4 [€]	26,6±0,4 [€]	26,2±0,5	
pO_2 (мм рт.ст.)	до леч.	36,1±0,96	27,9±1,00*	30,0±0,79*	28,4±1,02**	28,0±1,61**
	после леч.		31,7±1,2 [€]	29,9±1,1	30,0±1,3	29,7±1,4
pCO_2 (мм рт.ст.)	до леч.	49,9±1,33	53,2±0,97*	53,2±1,33*	55,1±1,53**	57,28±1,45**
	после леч.		52,8±0,8	53,4±1,3	53,7±1,2	52,84±2,2
pH (ед)	до леч.	7,344±0,005	7,325±0,007*	7,324±0,006*	7,299±0,009* #&	7,343±0,013
	после леч.		7,320±0,009	7,319±0,008	7,314±0,012	7,320±0,011

Примечания: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ – достоверные различия по сравнению со здоровыми лицами, # – достоверные различия ($P < 0,05$) по сравнению с больными ФК I; § – достоверные различия ($P < 0,05$) по сравнению с больными ФК II, € – достоверные различия после лечения по сравнению с показателем до лечения.

ных также была ниже по сравнению со здоровыми. ДЭ выявлена у 30% больных первой группы, у 76% – второй группы, в 92% случаев у больных ССН ФК III и более 90% случаев – у больных ПСН.

ЭНВД у больных первой группы была сохранена и не отличалась от таковой у здоровых лиц. В остальных группах прирост ПК на прием нитроглицерина был ниже, по сравнению со здоровыми, что, вероятно, свидетельствует о снижении гуанилатциклазной активности мышечного слоя сосудов, наблюдаемого при поражении артерий атеросклерозом [2].

У больных ССН ФК I показатель $r50$ реал. и $r50$ ст. был ниже, по сравнению со здоровыми, что свидетельствует о повышении сродства гемоглобина к кислороду (СГК). У больных второй, третьей и четвертой групп данный показатель практически не отличался от такового у здоровых лиц (таблица 1). Снижение СГК у больных ПСН, по сравнению со здоровыми лицами, следует расценивать как положительную, компенсаторную реакцию на гипоксию [1]. Изменения pO_2 и pCO_2 во всех исследуемых группах носили однонаправленный характер: выявлялось снижение pO_2 и повышение pCO_2 по сравнению со здоровыми. Значение pH было низким во всех группах больных ССН. Причем, степень снижения возрастала по мере увеличения ФК стенокардии. Так, у больных третьей группы pH был ниже как по сравнению со здоровыми, так и по сравнению с больными первой и второй групп. Известно, что появление ацидоза в организме позволяет независимо от гемодинамических изменений повысить количество экстрагируемого тканями кислорода до 18% при снижении его напряжения в венозной крови. Сдвиг кривой диссоциации вправо у больных второй и третьей групп, вероятно, обусловлен эффектом Бора. У больных ПСН pH не отличалось от здоровых лиц.

Корреляционный анализ выявил умеренную положительную корреляцию между ЭЗВД и показателем pCO_2 у больных ССН ФК II, ($r = +0,31$; $P < 0,05$). Умеренная отрицательная корреляция

между ЭЗВД и рН была во всех исследуемых группах, ($r = -0,33$; $P < 0,05$). Определена умеренная положительная корреляция между показателем р50 реал. и ЭЗВД у больных второй группы ($r = +0,63$; $P < 0,05$) и у больных третьей группы ($r = +0,34$; $P < 0,05$).

Полученные данные подтверждают предположение о взаимосвязи нарушений КТФК и дисфункции эндотелия. При этом изменения КТФК у больных ИБС могут влиять на активность L-аргинин-NO-системы. Судя по тому, что изменения КТФК были особенно выражены при низких значениях нитратов/нитритов и сниженной ЭЗВД, и менее выражены у больных с высоким уровнем нитратов/нитритов, это подтверждает наше предположение о роли КТФК в метаболизме NO и то, что повышение значений р50 носит компенсаторный характер.

В результате лечения у больных ССН ФК I и II прекратились приступы стенокардии, у больных ССН ФК III и ПСН уменьшилась частота и интенсивность приступов стенокардии (с 6-8 до 1-2 раз в сутки), пациенты редко пользовались нитроглицерином. Во всех группах больных снизились систолическое и диастолическое АД, произошло урежение ЧСС. У больных ПСН на фоне приема ловаста произошло уменьшение общего холестерина с $6,3 \pm 1,2$ ммоль/л до $4,2 \pm 0,3$ ммоль/л ($P < 0,01$), а также уменьшение уровня триглицеридов с $2,17 \pm 0,25$ до $1,97 \pm 0,43$ ммоль/л ($P < 0,05$).

После проведенного лечения у больных ССН ФК I уровень нитратов/нитритов увеличился на 24,5% ($P < 0,05$), у больных ССН ФК II – на 22,0% ($P < 0,05$), а у больных ССН ФК III – на 40,7% ($P < 0,003$), однако это было ниже, чем у здоровых лиц ($P < 0,01$) (таблица 1). У больных ПСН данный показатель не менялся. Это указывает на необходимость продолжения курса лечения пациентов с последующим повторным контролем этих показателей.

ЭЗВД у больных ССН ФК I увеличилась на 77,5% ($P < 0,001$), у больных ССН ФК II – на 64,8% ($P < 0,001$), по сравнению с исходными данными (таблица 1). Однако она оставалась ниже, чем у здоровых лиц. У больных ССН ФК III данный показатель после лечения существенно не менялся. У больных ПСН ЭЗВД увеличилась по сравнению с исходной ($P < 0,05$), но признаки ДЭ сохранялись у 70% больных.

ЭНВД после проведенного лечения у больных ССН и ПСН не изменилась. Этот показатель не информативен ни в диагностике тяжести течения заболевания, ни в оценке эффективности терапии.

Как видно из таблицы 1, у больных ССН ФК I после лечения произошло увеличение рО₂ на 3,1 мм рт.ст. ($P < 0,05$). Показатели рСО₂ и рН не изменились по сравнению с исходными данными. Показатель р50 реал. после лечения увеличился на 2,3 мм рт.ст. ($P < 0,03$), а показатель р50 ст. увеличился на 1,7 мм рт.ст. ($P < 0,05$). Во второй группе показатели рО₂, рСО₂ после лечения не изменились. Показатель р50 реал. увеличился на 1,4 мм рт. ст.

($P < 0,05$), а показатель р50 ст. – на 0,9 мм рт. ст. ($P < 0,05$). У больных ССН ФК III после лечения рО₂ увеличилось на $1,7 \pm 1,5$ мм рт. ст., уменьшилось рСО₂, увеличился рН крови. СГК в целом по группе не изменилось. У больных ПСН после лечения рО₂ увеличилось незначительно, рСО₂ и рН не поменялись. Показатель р50 реал. значительно увеличился после лечения, что говорит о лучшей отдаче кислорода гемоглобином.

Незначительное изменение показателей КТФК после проведенного лечения, с сохранением у больных признаков метаболического ацидоза и гипоксии, указывает на недостаточность данного курса терапии, которую необходимо продолжить и на амбулаторном этапе.

Таким образом, активная комплексная медикаментозная терапия больных ССН I, II и III ФК, и ПСН, протекавшими в сочетании с АГ на ранних стадиях заболевания значительно улучшала как показатели КТФК, так и эндотелиальную функцию. Показатели СГК приближались к значениям контрольной группы, однако признаки гипоксии и метаболического ацидоза сохранялись (рО₂ и рН крови во всех группах остались сниженными по сравнению со здоровыми лицами). Только у больных, страдавших ИБС менее 1 года, АГ – менее 5 лет, не переносивших инфаркта миокарда, значения рО₂ достигали контрольных цифр. Длительная (10 лет и более) АГ и ожирение ухудшали течение ИБС и чаще сопровождалась ДЭ. С увеличением ФК стенокардии ДЭ также встречалась чаще. Учитывая вышеизложенное, комплексная патогенетическая медикаментозная терапия не должна быть кратковременной (12-14 дней) и направленной на достижение только антиангинального и гипотензивного эффектов. Участие эндотелия в патофизиологических процессах развития сердечно-сосудистых заболеваний побуждает к пересмотру терапевтической тактики лечения, которая должна быть направлена и на коррекцию КТФК, ДЭ с позиций модуляции продукции NO под контролем параметров КТФК, ЭЗВД, содержания нитратов/нитритов в плазме крови.

Литература

1. Зинчук, В.В. Функциональная система транспорта кислорода: фундаментальные и клинические аспекты / В.В. Зинчук, Н.А. Максимович, М.В. Борисюк. – Гродно, 2003. – 236 с.
2. Максимович, Н.А. Функциональные пробы, применяемые в диагностике нарушений зависимой от оксида азота эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у детей: метод. рек. – Гродно, ГрГМУ, 2000. – 17 с.
3. Манак, Н.А. Молсидомин в лечении больных стабильной стенокардией / Н.А. Манак, И.С. Карпова // Рецепт. – 2004. – №6 – С. 2-5.
4. Манухина, Е.Б. Нефармакологическая коррекция дисфункции и гиперактивации эндотелия / Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: труды междунар. науч.-практ. конф. – Витебск: ВГМУ, 2000. – С. 12-22.
5. Celermajer, D.S. Testing endothelial function using ultrasound // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1998. – Vol. 32. – P. 29-32.
6. Effects of inhaled nitric oxide on regional blood flow are consistent with intravascular nitric oxide delivery / R.O. Cannon et al. // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 108, №2. – P. 279-287.
7. Morage, H. Nitrite and nitrate determination in plasma: a critical evaluation / H. Morage, B. Kok, J.R. Huizenga // Clin. Chem. – 1995. – Vol. 41. – P. 892-896.
8. Scheid, P. Mixing technique for study of oxygen-hemoglobin equilibrium: a critical evaluation / P. Scheid, M. Meyer // J. Appl. Physiol. – 1978. – Vol. 45. – P. 818-822.
9. Vallance, P. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance / P. Vallance, N. Chan // Heart. – 2001. – Vol. 85, №3. – P. 342-350.

Поступила 09.06.08