

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

?УДК: 616.34-002.2?

В.Ю. Лишневецкая, Е.И. Парасюк
ГУ "Институт геронтологии АМН Украины"

Резюме. С целью изучения влияния L-аргинина на функциональное состояние эндотелия и уровень фактора роста эндотелия сосудов было обследовано 75 больных с гипертонической болезнью в возрасте 60-74 лет, у которых определялись процент прироста показателя микроциркуляции при проведении пробы с ацетилхолином и уровень фактора роста эндотелия сосудов. Полученные данные свидетельствуют о достоверном улучшении функционального состояния эндотелия и повышении уровня фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови на фоне добавления L-аргинина к стандартной антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, функциональное состояние эндотелия, фактор роста эндотелия сосудов.

Эпидемиологические исследования, проведенные в Украине в последние годы, свидетельствуют о широкой распространенности гипертонической болезни (ГБ) – в украинской популяции частота встречаемости ГБ по состоянию на 2009 год составила 61395,6 случаев на 100 000 населения [1].

Доказано, что гипертоническая болезнь является одной из важных причин инвалидности и смертности людей пожилого возраста. Прежде всего, это связано с поражением жизненно важных органов (сердца, мозга, почек). На сегодняшний день установлено, что в патогенезе поражения органов-мишеней при ГБ участвуют многие механизмы (сосудистые, клеточные и гуморальные), среди этих механизмов важное место занимает состояние системы микроциркуляторного русла, а, именно, плотность капиллярной сети. Существует достаточно данных, подтверждающих значимость состояния кровотока в микрососудах для прогноза течения различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Так, доказано, что у больных с развитыми коллатеральными частота развития сердечной недостаточности и инфаркта миокарда достоверно ниже, чем у больных с выраженной капиллярной разреженностью (т.н. феноменом "рарефикации микрососудов") [2]. Рарефикация капилляров приводит к значительному ухудшению перфузии тканей,

обуславливает необходимость компенсаторного увеличения периферического сосудистого сопротивления и повышения артериального давления (АД). В свою очередь повышение АД, как следствие, приводит к спазму приносящих отделов микроциркуляторного русла и развитию "вторичной рарефикации". В связи с этим состояние сердца при гипертонической болезни характеризуется уменьшением плотности микрососудистой сети миокарда, увеличением диффузионного расстояния между капиллярами и клетками, ухудшением кровоснабжения сердечной мышцы. Особое значение капиллярная разреженность приобретает у пожилых людей, страдающих гипертонической болезнью, когда скорость увеличения массы миокарда превышает скорость неоваскуляризации [2,3]. Таким образом, очевидно, что одним из путей повышения эффективности лечения больных гипертонической болезнью является активация физиологического компенсаторного ангиогенеза.

На сегодняшний день не существует стандартных методов повышения плотности капилляров на единицу площади ткани, однако известно, что важную роль в активации физиологического компенсаторного ангиогенеза играет уровень оксида азота (NO). Известно, что одним из главных условий инициации процесса ангиогенеза является повышение

уровня фактора роста эндотелия сосудов и проницаемости эндотелия, что связывают с действием оксида азота [4].

Существующие на сегодня препараты, применяемые у больных гипертонической болезнью, обладают эндотелиопротекторным эффектом, однако их механизм действия связан преимущественно со стимуляцией NO-синтазы. Однако длительная стимуляция фермента NO-синтазы приводит к истощению запасов оксида азота в эндотелии, и требует новых подходов к проблеме коррекции эндотелиальной дисфункции. Перспективным подходом, на наш взгляд, является применение L-аргинина – полунезаменимой аминокислоты, являющейся предшественником и субстратом для синтеза оксида азота. Преобразование L-аргинина в оксид азота является ключевым моментом в поддержании нормального функционирования эндотелия, в т.ч. активности физиологического компенсаторного ангиогенеза.

Цель исследования – изучение влияния L-аргинина на функциональное состояние эндотелия и уровень фактора роста эндотелия сосудов у больных пожилого возраста с гипертонической болезнью.

Материалы и методы. Было обследовано 75 больных с гипертонической болезнью II стадии 1 и 2 степени артериальной гипертензии (АГ). Данная группа больных длительное время в качестве терапии получала периндоприл в суточной дозе 10 мг. Обследование проводили на фоне приема периндоприла и после добавления к терапии на 14 дней L-аргинина в дозе 1,5 г перорально в виде раствора для питья (препарат Тивортин фирмы "Юрия-Фарм"). Функциональное состояние эндотелия определяли путем проведения пробы с ацетилхолином при помощи прибора ЛАКК - ТЕСТ и лазерного доплеровского флоуметра ЛАКК-2 (Россия) на средней трети внутренней поверхности предплечья. Уровень фактора роста эндотелия сосудов определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного

анализа (ИФА) с помощью набора реактивов фирмы Bender Medsystems (Австрия).

Результаты и их обсуждение. Согласно полученным данным, несмотря на нормализацию артериального давления (АД) на фоне терапии периндоприлом, больные различались по состоянию эндотелиальной функции и активности физиологического компенсаторного ангиогенеза. У 55 больных имело место достоверное увеличение процента прироста показателя микроциркуляции и повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови, однако у 20 больных после проведенного лечения наблюдался недостаточный прирост показателя микроциркуляции при проведении пробы с ацетилхолином (табл. 1). Недостаточный прирост показателя микроциркуляции при проведении пробы с ацетилхолином, являющимся основным стимулятором выделения эндогенного оксида азота, может свидетельствовать о недостаточной эндотелийзависимой вазодилатации, что может быть связано с истощением субстрата для синтеза NO в эндотелии. Одновременно с недостаточным влиянием на функциональное состояние эндотелия в группе пациентов, принимающих периндоприл, отмечался недостаточный прирост фактора роста эндотелия сосудов.

При добавлении L-аргинина к терапии периндоприлом в группе больных с недостаточно восстановленной функцией эндотелия наблюдалось увеличение процента прироста показателя микроциркуляции (%), ПМ), что свидетельствует об улучшении эндотелийзависимой вазодилатации, а, значит, и об улучшении NO-синтезирующей функции эндотелия. Эти изменения являются важными для людей пожилого возраста, страдающих ГБ, поскольку наличие у них эндотелиальной дисфункции способствует прогрессированию ГБ и значительно повышает риск возникновения осложнений (табл. 2).

На фоне улучшения функционального состояния эндотелия у данной группы больных

Таблица 1

Уровень фактора роста эндотелия сосудов в зависимости от влияния базисной терапии периндоприлом на функциональное состояние эндотелия

Группы пациентов	Прирост показателя микроциркуляции, %	Уровень фактора роста эндотелия сосудов, пг/мл
Пациенты с недостигнутой коррекцией функции эндотелия сосудов	292,69±27,44	340,13±27,44
Пациенты со скоррегированной функцией эндотелия сосудов	375,52±28,31*	433,65±22,09*

* $P < 0,05$ - достоверность разницы показателей в группе после лечения

Таблиця 2

Динамика изменения % прироста показателя микроциркуляции на фоне лечения L-аргинином

Показатель	До лечения	После лечения
Прирост показателя микроциркуляции, %	292,69±27,44	367,08±22,52*

* $P < 0,05$ - достоверность разницы показателей в группе после лечения

Таблиця 3

Динамика изменения уровня фактора роста эндотелия сосудов на фоне терапии L-аргинином

Показатель	До лечения	После лечения
Уровень фактора роста эндотелия сосудов, пг/мл	340,13±27,44	425,84±21,37*

* $P < 0,05$ - достоверность разницы показателей в группе после лечения

определялось повышение в сыворотке крови уровня фактора роста эндотелия сосудов – ключевого медиатора ангиогенеза. Поскольку фактор роста эндотелия сосудов является белком, индуцирующим активный рост клеток эндотелия и формирование новых капилляров, можно предположить, что повышение его содержания способствует инициации процесса ангиогенеза. Ангиогенез способствует увеличению плотности капилляров в ишемизированных тканях и уменьшению периферического сосудистого сопротивления, что необходимо для обеспечения полноценной перфузии тканей и предупреждения прогрессирования микрососудистой недостаточности. На основании полученных нами данных можно предположить, что L-аргинин оказывает выраженный эндотелиопротекторный и проангиогенный эффект, его применение у лиц пожилого возраста с гипертонической болезнью улучшает перфузию органов-мишеней, что важно для предупреждения осложнений данного заболевания (табл. 3).

Выводы. 1. У 27 % пациентов пожилого возраста, длительно принимающих периндоприл, препарат не оказывает достаточного эндотелиопротекторного и проангиогенного эффекта, что может быть связано с истощением субстрата для синтеза оксида азота эндотелием.

2. Применение L-аргинина на фоне общепринятой антигипертензивной терапии у больных пожилого возраста улучшает функциональное состояние эндотелия из-за усиления его NO-продуцирующей способности и уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции.

3. У людей пожилого возраста с ГБ применение L-аргинина одновременно с улучшением функционального состояния эндотелия способствует повышению уровня фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови, что свидетельствует об активации физиологического компенсаторного ангиогенеза.

Литература

1. Коваленко В.М. Демографія і стан здоров'я народу України. - Київ, 2010. - 34 с.
2. Sheridan D.J. Mechanisms of reduced coronary reserve in cardiac hypertrophy. - UK.: London, 1998. - P. 135-143.
3. Rizzoni D. Effects of low and high doses of fosinopril on the structure and function of resistance arteries / D. Rizzoni, M. Castellano, E. Porteri, G. Bettoni, M.L. Muiesan, A. Cinelli, E. Rosei // Hypertension. - 1995. - P. 118-123.
4. Dulak J. Nitric Oxide Induces the Synthesis of Vascular Endothelial Growth Factor by Rat Vascular Smooth Muscle Cells / J. Dulak, A. Jazkowicz, A. Dembinska-Kiec // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. - 2000. - P. 659-666.

Summary AGE-DEPENDENT FEATURES OF CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN HYPERTENSIVE PATIENTS

V.Lishnevskaya, E.Parasyuk

State Institution "Institute of Gerontology AMS Ukraine", Kyiv

To study the effect of L-arginine on the level of vascular endothelial growth factor and endothelial function was examined 80 patients suffering from hypertension at the age of 60-74 years, in whom the percentage growth rate of microcirculation in the test with acetylcholine and the level of vascular endothelial growth factor. The data obtained show significant improvement of endothelial function and increased vascular endothelial growth factor in serum with the addition of L-arginine to standard antihypertensive therapy.

Key words: Hypertension, function of the endothelium, vascular endothelial growth factor.