

УДК 616.12-009.72-058.84-073

*В.Н. Погорелов, Н.Д. Телегина, В.В. Брек, Е.П. Маслова, А.А. Жерновенков,
Н.А. Лисицкая*

Харьковский национальный медицинский университет

ВЛИЯНИЕ СРЕДСТВ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА СОСУДИСТЫЙ ГОМЕОСТАЗ У БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНОЙ БРОНХОКАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

45 больных хроническим обструктивным заболеванием легких со стабильной стенокардией получали комплексную терапию с включением амлодипина, а 19 больных дополнительно получали мельдоний + γ -бутиробетаин дигидрат (основная группа). Изучали показатели гемодинамики, динамику оксида азота, цитокинов, эндотелина-1, тромбоцитарно-сосудистого гомеостаза. После лечения отмечалось снижение давления в легочной артерии и повышение процента фракции выброса, что сопровождалось снижением уровня эндотелина-1, интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли, агрегационной способности тромбоцитов, повышением уровня оксида азота. Положительная лабораторно-клиническая динамика была более выражена в основной группе, чем в группе сравнения.

Ключевые слова: *хронические обструктивные заболевания легких, стабильная стенокардия, дисфункция эндотелия сосудов, бинарная метаболическая терапия.*

Хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ) приводят к легочно-сосудистым нарушениям, в результате чего формируются ишемические проявления, характерные для стабильной стенокардии. То есть возникает кардиоваскулярный риск формирования в течение жизни функциональных, метаболических и структурных нарушений в сосудах больных с этой коморбидной патологией [1–4]. Известно, что эндотелиальная дисфункция сосудов – это нарушение взаимоотношений между факторами, поддерживающими гомеостаз сосудов, и регулируемыми функциями: тромбоцитарными, коагуляционными, воспалительными, оксидантными [5–8]. В условиях сниженного кровотока в сосудах миокарда возникает дефицит энергии и происходит накопление недоокисленных жирных кислот, которые разрушают клеточные мембраны. Снижение транспорта и окисления жирных кислот запускает альтернативный путь образования энергии [3, 9]. Литературные данные и наш клинический опыт свидетельствуют, что включение в терапию больных бронхолегочной патологией мельдония сопровождалось повышением уровня

оксида азота (NO), который регулирует свое влияние на сосудистую стенку и является медиатором NO-эргической стресс-лимитирующей системы [1, 3, 4, 9]. То есть мельдоний является донатором эндогенного NO, который снижает внутриклеточный уровень кальция и приводит к вазорелаксации. Кроме этого, мельдоний повышает уровень предшественника карнитина- γ -бутиробетаина. В последнее десятилетие был создан оригинальный комбинированный препарат – цитопротектор нового поколения мельдония дигидрат + γ -бутиробетаин дигидрат, который имеет свойства предшественника мельдония и широкие возможности оксида азота. Было доказано, что комбинация мельдония с γ -бутиробетаином дигидратом быстро и мощно влияет на NO-зависимые механизмы регуляции сосудистого гомеостаза, что открыло широкие возможности для использования его в клинике [1].

Таким образом, это лекарственное средство, на наш взгляд, в условиях дисфункции эндотелия снижает уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) и усиливает биосинтез NO, который обеспечивает вазорелаксацию коронарных

© В.Н. Погорелов, Н.Д. Телегина, В.В. Брек и др., 2017

артерий у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) со стабильной стенокардией.

Цель данной работы – оптимизация лечения больных ХОЗЛ со стабильной стенокардией напряжения с применением мельдония + γ -бутиробетаина дигидрата.

Материал и методы. В Харьковской клинической больнице на железнодорожном транспорте № 2 в 2016–2017 гг. под нашим наблюдением находились 45 больных ХОЗЛ в сочетании со стабильной стенокардией III ФК в возрасте (61 ± 4) года. Больным 1-й группы (26 чел.) проводилась комплексная терапия, включающая амлодипин 10 мг, противовоспалительные, бронхолитические и муколитические лекарственные средства, при необходимости включали антибиотики. Больным 2-й (основной) группы (19 чел.) дополнительно к этой терапии назначали капикор® по 2 капсулы 2 раза в сутки. Обе группы больных ХОЗЛ были сопоставимы по полу, возрасту, клинико-функциональной форме тяжести заболевания. Фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) оценивали с помощью ЭхоКГ, среднее давление в легочной артерии (СДЛА) – с помощью ДопплерЭхоКГ. Уровень ЭТ-1 и цГМФ определяли иммуноферментным методом. NO определяли модифицированным методом, предложенным О.Н. Ковалевой с соавт. [10]. Уровень интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-4, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) определяли иммуноферментным методом. Исследовали агрегацию тромбоцитов, при этом оценивали степень (%), время (мин) и скорость агрегации (% в мин). Оценку достоверности данных проводили с помощью критерия Стьюдента,

средние величины выражали в виде $M \pm m$. Статистически достоверной считалась разница по величинам показателя $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На фоне проводимой комплексной терапии с включением мельдония + γ -бутиробетаина дигидрата у больных 2-й группы по сравнению с больными 1-й отмечалось улучшение общего состояния, значительно уменьшились одышка, частота и продолжительность боли в сердце. Кроме того, уменьшилась слабость, недомогание. Отмечалось восстановление кривой ЭКГ до нормы. Подтверждением этого являются положительные изменения кардиогемодинамики, особенно во 2-й группе наблюдения. Показатели СДЛА и ФВ ЛЖ у больных ХНЗЛ со стабильной стенокардией представлены на рис. 1.

Положительные клинико-функциональные проявления сопровождались изменениями показателей цГМФ, ЭТ-1, NO (рис. 2).

До лечения в сыворотке крови больных ХНЗЛ со стабильной стенокардией отмечалось повышение содержания ИЛ-1 β , ФНО- α и снижение уровня ИЛ-4, тогда как после лечения, особенно во 2-й группе наблюдения, имело место достоверное снижение ИЛ-1 β и повышение ИЛ-4, что представлено на рис. 3.

Наряду с этим, положительная лабораторно-клиническая динамика в обеих группах наблюдения сопровождалась снижением исходно повышенной функциональной активности тромбоцитов и улучшением кровообращения, что представлено на рис. 4.

Положительные изменения показателей гемодинамики и лабораторных исследований, результаты которых представлены на рис. 1–4, свидетельствуют о том, что эта комбинация

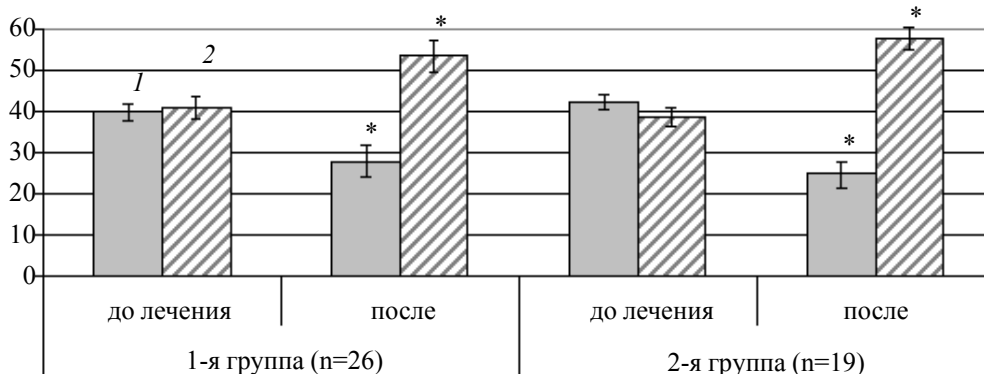


Рис. 1. Динамика СДЛА, мм рт. ст. (1) и ФВ ЛЖ, % (2), у больных ХНЗЛ со стабильной стенокардией под влиянием мельдония + γ -бутиробетаина дигидрата;

* $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с данными до лечения.

Здесь и на рис. 2–4.

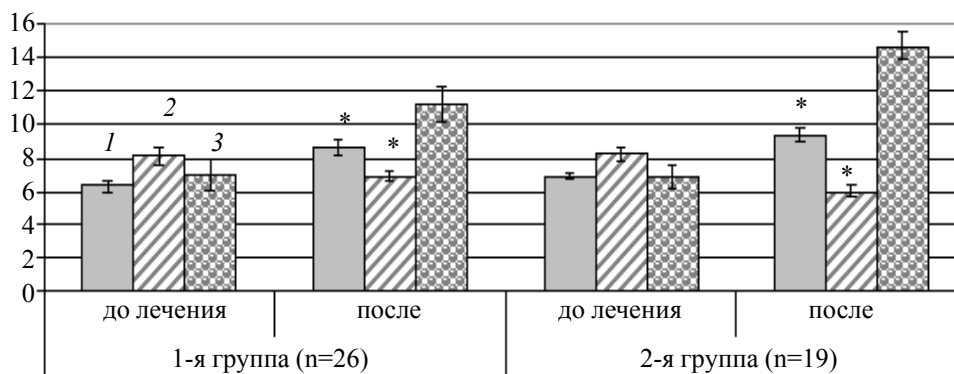


Рис. 2. Динамика показателей цГМФ, нмоль/л (1), ЭТ-1, пг/моль (2) и NO, кмоль/л (3) в сыворотке крови больных ХНЗЛ со стабильной стенокардией под влиянием мелдония + γ -бутиробетайна дигидрата

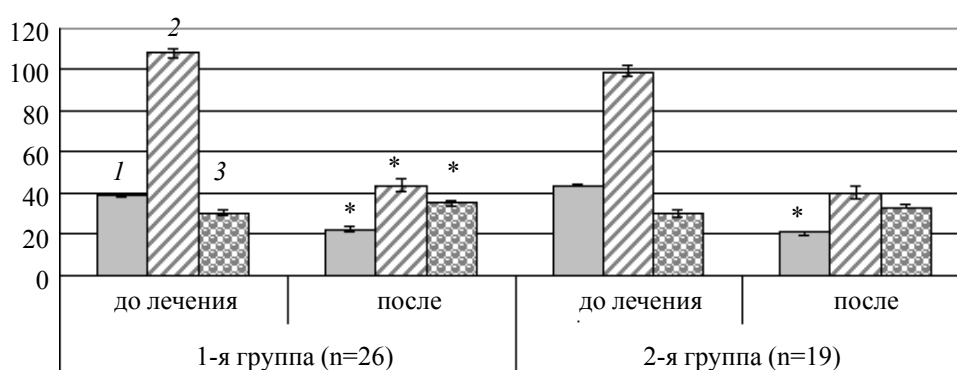


Рис. 3. Динамика ИЛ-1 β (1), ФНО- α (2), ИЛ-4 (3) в пг/мл в сыворотке крови больных ХНЗЛ со стабильной стенокардией под влиянием мелдония + γ -бутиробетайна дигидрата

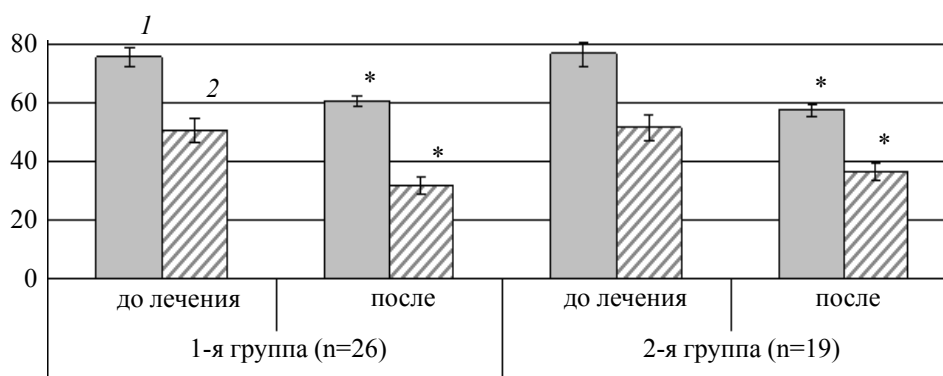


Рис. 4. Динамика показателей АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ХНЗЛ со стабильной стенокардией под влиянием мелдония + γ -бутиробетайна дигидрата:

1 – активность тромбоцитов, %; 2 – улучшение кровообращения, %/мин

лекарственных средств способствует восстановлению эндотелия сосудов у больных ХНЗЛ со стабильной стенокардией.

Таким образом, изложенное свидетельствуют в пользу того, что комплексная терапия с включением мелдония + γ -бутиробетайна дигидрата свое влияние реализует через ме-

ханизмы стойкой вазорелаксации и иммуновоспалительного ответа у больных ХНЗЛ со стабильной стенокардией напряжения.

Выводы

1. Включение мелдония + γ -бутиробетайна дигидрата в комплексную терапию больных ХНЗЛ со стабильной стенокар-

дией напряжения сопровождалось улучшением показателей гемодинамики и клинических проявлений заболевания, что связано с улучшением циркуляции крови в сосудах малого круга кровообращения и сердца.

2. Полученные положительные клинические и функциональные ответы на применение мельдония + γ -бутиробетаина дигид-

рата в комплексной терапии больных ХНЗЛ со стабильной стенокардией напряжения характеризуют его как средство коррекции коронарной недостаточности.

Перспективность исследования. Положительные клинические ответы дают возможность расширить спектр терапии больных ХНЗЛ с ишемией миокарда.

Список литературы

1. Новые возможности антиишемической терапии и восстановления функции эндотелия: материалы XVII Международной конференции «От патофизиологии к рациональной терапии в неврологии» / под ред. С.М. Кузнецовой. Трускавец, 2015. 37 с.

2. *Островський М.М., Герич П.Р.* До питання поліморбідності та коморбідності у хворих на ХОЗЛ // Український пульмонологічний журнал. 2011. № 4. С. 19–24.

3. *Погорелов В.Н., Латогуз И.К.* Антиангинальный и антиишемический эффекты милдроната у больных с кардиопульмональной патологией // Клінічна та експериментальна патологія. IV національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю. Чернівці, 2004. Т. 3, № 2. Ч. 2. С. 506–509.

4. *Распутін Л.В.* Коморбідність неспецифічних захворювань органів дихання та серцево-судинної системи в практиці лікаря // Український пульмонологічний журнал. 2011. № 4. С. 25–27.

5. *Бичкова С.А.* Провідна роль фактора некрозу пухлин- α та трансформуючого фактора росту β в прогресуванні системного запалення у хворих із поєднаною патологією // Сучасна медицина: актуальні проблеми, шляхи вирішення та перспективи розвитку: матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Одеса: ГО «Південна фундація медицини», 2016. С. 103–107.

6. *Билецкий С.В.* Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы // Внутренняя медицина. 2008. № 2 (8). С. 36–41.

7. *Фуштей І.М., Гура Е.Ю.* Зв'язок ремоделювання міокарда лівого шлуночка та ендотеліальної функції у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу // Вісник наукових досліджень. 2015. № 2. С. 7–12.

8. *Testa U., Pannitteri G., Condorelli G.L.* Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine // J. Cardiovasc. Med. 2008. № 9. P. 1190–1221.

9. *Калвиньш И.Я.* Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. Рига, 2002. 39 с.

10. *Ковальова О.Н., Демиденко Г.В., Горбач Т.В.* Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азоту : Методичні рекомендації. Харків, ХНМУ, 2007. 16 с.

В.М. Погорелов, Н.Д. Телегіна, В.В. Брек, Є.П. Маслова, А.О. Жерновенков, Н.А. Лисицька ВПЛИВ ЗАСОБІВ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА СУДИННИЙ ГОМЕОСТАЗ У ХВОРИХ З КОМОРБІДНОЮ БРОНХОКАРДІАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

45 хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів зі стабільною стенокардією отримували комплексну терапію з включенням амлодипіну, а 19 хворих додатково отримували мельдоній + γ -бутиробетаїн дигідрат (основна група). Вивчали показники гемодинаміки, динаміку оксиду азоту, цитокінів, ендотеліну-1, тромбоцитарно-судинного гемостазу. Після лікування відзначалося зниження тиску в легеневій артерії і підвищення відсотка фракції викиду, що супроводжувалося зниженням рівня ендотеліну-1, інтерлейкіну-1 β , фактора некрозу пухлини, агрегаційної здатності тромбоцитів, підвищенням рівня оксиду азоту. Отримана позитивна лабораторно-клінічна динаміка була більш виражена в основній групі, ніж в групі порівняння.

Ключові слова: хронічні обструктивні захворювання легенів, стабільна стенокардія, дисфункція ендотелію судин, бінарна метаболічна терапія.

V.N. Pogorelov, N.D. Telegina, V.V. Brek, E.P. Maslova, A.A. Zhernovenkov, N.A. Lisitskaya
**INFLUENCE OF METABOLIC THERAPY ON VASCULAR HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH
COMORBID BRONCHOCARDIAL PATHOLOGY**

The study involved 45 patients with chronic obstructive pulmonary disease with stable stenocardia treated by complex therapy. Including amlodipine (group of comparison) and 19 of them also were treated by meldonium + γ -butirotetain dihydrate (main group). There were studied hemodynamics, cytokine profile and changes of nitric oxide and platelet-vascular hemostasis. After treatment there was a decrease of pressure in pulmonary artery, increase percent of ejection fraction and accompanied by decrease in the level of endothelin-1, interleukin-1 β , tumor necrosis factor and platelets aggregation ability, increase of nitric oxide. Received positive clinical and laboratory dynamics were more in the main group than in the comparison one.

Keywords: *chronic obstructive pulmonary diseases, stable stenocardia, endothelial dysfunction, binary metabolic therapy.*

Поступила 18.04.17