

УДК 611-018.74:616.12-005.4+616.33/.34-002.44

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Ж.Г. Симонова¹, А.К. Мартусевич², Е.И. Тарловская¹,

¹ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»,

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии», г. Н. Новгород

Симонова Жанна Георгиевна – e-mail: simonova-kirov@rambler.ru

Целью работы явилось уточнение особенностей функционирования эндотелия сосудов у пациентов с сочетанной ишемической болезнью сердца (ИБС) и язвенной болезнью гастродуоденальной зоны (ЯБ). Под наблюдением находились 112 пациентов (средний возраст – 57,2±3,1 года). Пациенты основной группы (n=76) получали стандартную антихеликобактерную терапию первой линии в соответствии с Маастрихтским консенсусом-3 (2005) в течение 14 дней. Пациенты 2-й группы (n=36) получали только антисекреторную терапию (омепразол). Третью группу (группу сравнения; n=20) составили больные ИБС без сопутствующей патологии со стороны желудочно-кишечного тракта. Оценка функционального состояния эндотелия сосудов производили с помощью неинвазивного метода определения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) периферических артерий. Установлено, что у больных с сочетанием ИБС и ЯБ имеет место сосудодвигательная дисфункция эндотелия, которая проявляется снижением эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД). Эрадикационная терапия улучшает показатели ЭЗВД плечевой артерии, что подтверждает ее благоприятное воздействие на вазодилатационную функцию эндотелия.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь, сочетанная патология, хеликобактериоз.

The aim of this work is investigation of vessels endothelium functioning at patients with coronary artery disease (CAD) and ulcer disease (UD). Patients of first group (n=76) got a standard eradication therapy (Maastricht-III) during 14 days. Patients of second group (n=36) were treated only by anisecretory therapy (omeprazol). Thord group included patients with CAD without gastroenterological pathology. Estimation of vessels endothelium state was executed by non-invasive method of scrutiny of peripheral arteries endothelium-dependent vasodilatation (EDVD). It was stated, that patients with combination of CAD and UD is characterized by clear endothelium dysfunction, veriflicated on EDVD. At patients of this group full-fledged eradication therapy leads to normalization of brachial artery EDVD. It confirmed positive effect of *Helicobacter pylori* eradication on endothelium functional state.

Key words: coronary artery disease, ulcer disease, combined pathology, helicobacteriosis.

Введение

Одной из самых сложных и актуальных проблем современной терапии является проблема коморбидности [1]. Данная нозологическая синтропия актуальна прежде всего по отношению к социально-значимой патологии сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта [2].

Известно, что кардиоваскулярная и гастродуоденальная патологии в настоящее время являются наиболее распространенными среди взрослого населения большинства экономически развитых стран. Кроме того, отмечается дальнейший рост количества больных с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) и язвенной болезни гастродуоденальной зоны (ЯБ). Так, распространенность ИБС составляет 4697 на 100 000 населения, тогда как язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки страдают 6–10% взрослого населения России [3]. При этом у 60% больных с ИБС имеется сопутствующая гастродуоденальная патология. Несмотря на предложенные программы по профилактике упомянутых заболеваний, появление новых лекарственных средств и методов лечения, тенденции к снижению количества пациентов с рассматриваемой сочетанной патологией не наблюдается [1, 3]. Также следует отметить, что растет частота безболевого ИБС, являющейся

одной из ведущих причин внезапной сердечной смерти у взрослого населения.

Сочетание ИБС с язвенной болезнью нередко приводит к запоздалой диагностике заболеваний в связи с их атипичным течением, увеличению числа осложнений, в частности, поздней диагностике инфаркта миокарда и желудочно-кишечного кровотечения [4, 5]. Взаимноеотяжение и прогрессирование рассматриваемых заболеваний основывается на объединении некоторых патологических звеньев и, в частности, наличии общих факторов риска [4]. Наиболее агрессивным фактором риска, который в 70–80% случаев приводит к развитию язвенной болезни, является *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Доказано, что хроническое инфицирование *H. pylori*, приобретенное в юности, увеличивает риск коронарной болезни сердца в течение жизни [6]. При этом риск развития осложнений ИБС на фоне *H. pylori*-инфекции возрастает в несколько раз независимо от других факторов-триггеров. О связи развития обострения ИБС и гастродуоденальной патологии свидетельствуют многочисленные исследования, поэтому заболевания желудочно-кишечного тракта рассматриваются как неблагоприятный фактор развития и течения кардиологической патологии. В частности показано, что нестабильное течение ИБС сопровождается повышением микробной обсемененности

слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [7]. Кроме того, нарастание степени обсеменения слизистой оболочки антрального отдела желудка у больных с нестабильным течением ИБС ассоциируется с развитием повторных коронарных событий [8]. В связи с этим инфекция *H. pylori*, активирующая как локальный, так и системный воспалительный ответ, может рассматриваться в качестве возможного дополнительного фактора риска развития и обострения ИБС [9]. Проатерогенное воздействие *H. pylori* обуславливается длительно протекающей выработкой циркулирующих медиаторов воспаления, изменением состава липидов и активированием лимфоцитов, которые в системном кровотоке могут взаимодействовать с эндотелием или атеросклеротическими бляшками.

В последние годы наиболее приемлемой является «свободнорадикальная» гипотеза развития «оглушенности» миокарда при ИБС [10]. В свою очередь, активные формы кислорода, запуская данный процесс, могут продуцироваться *H. pylori*, вследствие чего развитие окислительного стресса при указанной патологии может быть обусловлено сопутствующей инфекцией [11, 12].

Дополнительным фактором, провоцирующим утяжеление течения ИБС в условиях формирования сочетанной патологии, служит эндотелиальная дисфункция [13]. Показано, что она присутствует в патогенезе обоих рассматриваемых заболеваний, развивающихся изолированно [14]. В то же время данные о состоянии эндотелия сосудов при комбинации ИБС и ЯБ в отечественной и зарубежной литературе практически отсутствуют. В связи с этим **целью работы** явилось уточнение особенностей функционирования эндотелия сосудов у пациентов с сочетанными ИБС и ЯБ.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 112 пациентов, средний возраст которых составил $57,2 \pm 3,1$ года. Среди них 89 мужчин и 23 женщины, из них 78 человек (69%) – курящие (стаж курения $23,6 \pm 3,8$ года).

Диагноз ишемической болезни сердца был установлен на основании клинического обследования, а также данных инструментальных методов, включавших регистрацию ЭКГ в покое и при физической нагрузке (на велоэргометре), суточную запись ЭКГ по Холтеру, эхокардиоскопию на аппарате ACUSON 128 XP – 110С. Стенокардия I ФК диагностирована у 45 обследованных больных (40,2%), стенокардия II ФК диагностирована у 67 обследованных (59,8%). Длительность анамнеза заболевания (ИБС) колебалась от 2 до 8 лет. В анамнезе 29 пациентов (25,8%) отмечен перенесенный инфаркт миокарда давностью более 2 лет. Во время исследования у 94 пациентов (83,9%) язвенная болезнь была в стадии ремиссии, у 18 – в стадии обострения (16,1%). Сердечная недостаточность I ФК (ОССН, 2001) выявлена у 67 пациентов (59,8%), СН II ФК – у 45 пациентов (40,2%).

Диагноз язвенной болезни верифицирован при эзофагогастродуоденоскопии, которая проводилась в начале исследования. У 83 больных (74,1%) подтверждена язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, у 29 (25,9%) – язвенная болезнь желудка. Всем больным проведено повторное эндоскопическое исследование через 1–1,5 мес. после первичного обследования.

Для диагностики *H. pylori*-инфекции применялись два метода: биопсийный метод и серологическое исследование крови. Спустя 1,5 месяца больные проходили контроль эффективности эрадикации по обнаружению антигенов *Helicobacter pylori* в кале, а также с применением биопсийного метода.

В исследование не включались пациенты с сердечной недостаточностью $\geq$ IIБ ст. (ОССН, 2002), почечной и печеночной недостаточностью, непереносимостью адреноблокаторов в анамнезе, сахарным диабетом. Также исключали из исследования пациентов с нестабильной стенокардией, стенокардией III и IV ФК, инфарктом миокарда давностью менее 1 года, а также больных, не способных к выполнению нагрузочного теста.

Пациенты основной группы ($n=76$) получали стандартную антихеликобактерную терапию первой линии в соответствии с Маастрихтским консенсусом-3 (2005) в течение 14 дней (омепразол 20 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день). Пациенты 2-й группы ($n=36$) получали (в силу разных причин – отказ от антибиотиков, их непереносимость и др.) только антисекреторную терапию (омепразол 20 мг 2 раза в день). 3-ю группу (группу сравнения; $n=20$) составили больные с ИБС без сопутствующей патологии со стороны ЖКТ. Все пациенты получали бисопролол в дозе 10 мг в сутки, нитросорбид.

У всех больных было получено письменное информированное согласие на проведение исследования.

Оценка функционального состояния эндотелия сосудов нами проведена у 62 человек 1-й группы, у 30 человек 2-й группы, у 12 человек 3-й группы до лечения и спустя 40–50 дней после лечения. В работе использовался неинвазивный метод определения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) периферических артерий, в основе которого лежит тезис о том, что кровообращение предплечья человека служит адекватной моделью для изучения сосудов (в том числе и коронарных) [13, 15]. В нашем исследовании ЭЗВД рассчитывали как отношение изменения диаметра плечевой артерии ($D1-Do$) к исходному диаметру (Do), расчёт производили в процентах. ЭНЗВД рассчитывали аналогичным способом как отношение $D2-Do/Do$ (проценты).

Статистическую обработку проводили с помощью программ BIostat с использованием стандартных методов вариационной статистики.

Результаты исследования

Исходно достоверных различий между параметрами функционального состояния эндотелия плечевой артерии в 1-, 2- и 3-й группах не выявлено (таблица). ЭЗВД плечевой артерии в 1-й группе исходно составила $7,9 \pm 1,0\%$, во 2-й и 3-й группах – $7,5 \pm 1,1\%$ и $7,9 \pm 0,8\%$ соответственно. ЭНЗВД в 1-, 2- и 3-й группах до лечения достоверно не различалась. На основании этого можно заключить, что у больных всех групп присутствует сосудодвигательная дисфункция эндотелия.

После проведения эрадикационной терапии в 1-й группе ($n=62$) исходный диаметр плечевой артерии достоверно уменьшился, достигнув уровня $4,08 \pm 0,13$ мм ($p < 0,05$). После проведения пробы с реактивной гиперемией диаметр плечевой артерии изменился и приблизился к значениям, полученным до лечения ($4,48 \pm 0,11$ мм; $p = 0,3$).

ТАБЛИЦА

Результаты оценки функционального состояния эндотелия сосудов у пациентов сформированных групп

Показатели	1-я группа, n=62		2-я группа, n=30		3-я группа, n=12		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Исходный диаметр артерии D0, мм	4,17±0,12	4,08±0,13	4,2±0,17	4,11±0,1	4,15±0,16	4,01±0,1	p1<0,01 p2=0,3 p3<0,1
Диаметр артерии после реактивной гиперемии D1, мм	4,5±0,1	4,48±0,11	4,52±0,14	4,45±0,11	4,4±0,11	4,45±0,14	p1=0,3 p2<0,1 p3<0,1
Диаметр артерии после приема нитроглицерина D2, мм	4,8±0,14	4,75±0,1	4,82±0,17	4,7±0,16	4,77±0,1	4,8±0,16	нз
Исходная скорость кровотока V, см/с	0,65±0,04	0,77±0,05	0,60±0,08	0,82±0,04	0,67±0,08	0,70±0,08	p1<0,05 p2<0,01 p3<0,1
ЭЗВД, %	7,9±1	9,8±1,5	7,1±0,9	8,2±1,1	7,7±1,2	8,2±1,5	p<0,01 p2=0,4 p3<0,1
ЭНЗВД, %	15,1±1,4	17,3±1,0	14,7±1,5	14,3±1,2	14,4±1,4	16,3±1,0	p1<0,2 p2=0,3
Реактивная гиперемия, % изменения скорости кровотока	155,0±6,2	185,0±11,8	162,6±5,7	188,6±5,7	160,0±7,8	181,0±9,8	p1<0,01 p3<0,1

Примечание: p1 - достоверность различий между показателями функции эндотелия в 1-й группе до и после лечения. p2 – достоверность различий между показателями функции эндотелия во 2-й группе до и после лечения, p3 - достоверность различий между показателями функции эндотелия в 3-й группе до и после лечения, нз - нет статистически значимых различий.

Кроме того, у пациентов первой группы также выявлено достоверное улучшение ЭЗВД (с 7,9±1,0 до 9,8±1,5%; p=0,04), а также исходной скорости кровотока (p<0,05). Следует отметить, что значительно увеличился показатель изменения скорости кровотока после реактивной гиперемии (с 155±6,2 до 185±11,8%; p<0,05). В то же время значимых изменений диаметра плечевой артерии после приема нитроглицерина и ЭНЗВД не обнаружено.

Во 2-й группе после лечения (n=30) достоверных изменений диаметра плечевой артерии и, соответственно, ЭЗВД не установлено, однако отмечено достоверное увеличение исходной скорости кровотока (p<0,05).

В 3-й группе (группе сравнения) достоверных изменений оцениваемых показателей не выявлено.

Обсуждение

По результатам проведенного нами исследования установлено, что у больных стабильной стенокардией с сопутствующей язвенной болезнью имеет место сосудодвигательная дисфункция эндотелия, которая проявляется снижением эндотелийзависимой вазодилатации, при этом эрадикационная терапия улучшает показатели ЭЗВД плечевой артерии, что подтверждает ее благоприятное воздействие на вазодилатационную функцию эндотелия. Аналогичные данные по изучению функции эндотелия у больных ИБС были получены другими авторами. Так, в исследовании, включавшем 97 больных ИБС и 40 здоровых людей, путем определения выраженности эндотелиальной дисфункции оценивали относительное увеличение диаметра плечевой артерии при определении пробы с реактивной гиперемией и эндотелиемии [15]. Согласно

полученным данным, у больных, перенесших ИМ, установлено снижение эндотелийзависимой вазодилатации по сравнению со здоровыми людьми [13]. Также было показано, что наиболее выраженное нарушение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии имеет место у больных стабильной стенокардией напряжения II–III ФК при наличии сочетания факторов сердечно-сосудистого риска (гиперлипидемия, артериальная гипертензия и ожирение) [15]. Роль *H. pylori* в формировании эндотелиальной дисфункции при дуоденальной язве продемонстрирована в исследовании, выполненном на 92 больных дуоденальной язвой. Установлено, что в период обострения дуоденальной язвы возникает эндотелиальная дисфункция, о чем свидетельствует статистически достоверное повышение уровня эндотелина-1, а также одновременное уменьшение содержания оксида азота, скорости и диаметра чревного ствола. Также продемонстрирована четкая корреляция зависимости между степенью выраженности хеликобактерного воспаления и эндотелиальной дисфункции, что позволяет рассматривать последнюю как один из патогенетических факторов ульцерогенеза, «запускаемых» хеликобактер-ассоциированным воспалением [14, 16, 17]. Еще одно исследование подтвердило тот факт, что обострение язвенной болезни сопровождается эндотелиальной дисфункцией: снижением антитромбогенных свойств сосудистого эндотелия, повышением концентрации эндотелина-1 и снижением уровня нитритов крови [18]. Она более выражена у пациентов пожилого возраста и нарастает по мере увеличения продолжительности и с часто рецидивирующим течением заболевания.

Инфекция *H. pylori* также усугубляет нарушение функционального состояния эндотелия. В ряде исследований подчеркивается роль *H. pylori* как активирующего агента в развитии системного воспалительного процесса и, соответственно, в качестве возможного дополнительного фактора риска развития и обострения ИБС [19, 20]. Проатерогенное воздействие *H. pylori* обуславливается длительно существующей выработкой циркулирующих медиаторов воспаления, изменением состава липидов и активацией лимфоцитов, которые в системном кровотоке могут взаимодействовать с эндотелием или атеросклеротическими бляшками [11, 20–22]. Однако, отступая на второй план относительно значимости для клинического течения заболевания кислотно-пептического «фактора агрессии» при язвенной болезни, состояние функции эндотелия играет существенную роль в патогенезе изучаемой сочетанной патологии [23].

Заключение

Таким образом, у больных стабильной стенокардией с сопутствующей язвенной болезнью имеет место сосудодвигательная дисфункция эндотелия, которая проявляется снижением эндотелийзависимой вазодилатации. В то же время проведение полноценной эрадикационной терапии улучшает показатели ЭЗВД плечевой артерии, что подтверждает ее благоприятное воздействие на вазодилатационную функцию эндотелия. Эти данные расширяют спектр системных эффектов хеликобактериоза, дополняя их формированием эндотелиальной дисфункции. Результаты исследования также свидетельствуют о позитивном влиянии эрадикационной терапии на состояние

эндотелия у пациентов с сочетанием ИБС и ЯБ в случае применения корректной схемы лечения, подтверждая ранее полученные нами клинические данные [24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнова Л.Е. К проблеме коморбидности язвенно-эрозивных поражений гастродуоденальной зоны и артериальной гипертензии. Клиническая медицина. 2003. № 3. С. 9-15.
2. Пузырев В.П., Макеева О.А., Голубенко М.В. Гены синтропии и сердечно-сосудистый континуум. Вестник ВОГиС. 2006. Т. 10. № 3. С. 479-491.
3. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М.: Медпрактика, 2003. 412 с.
4. Васильев Ю.В. Кислотозависимые заболевания ЖКТ и ишемическая болезнь сердца. Лечащий врач. 2006. № 1. С. 50-55.
5. Звенигородская Л.А., Горуновская И.Г. Особенности язвенной болезни у пожилых лиц с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Экспериментальная гастроэнтерология. 2002. № 3. С. 16-21.
6. Miyazaki M. et al. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for acute coronary syndromes? J. Infect. 2006. V. 52. № 2. P. 86-91.
7. Осадчий В.А. Клинико-морфологические особенности острых эрозий и язв при ишемической болезни сердца. Российский гастроэнтерологический журнал. 1998. № 4. С. 131-132.
8. Кратнов А.Е., Павлов О.Н. Инфекция *Helicobacter pylori* и состояние антиоксидантной защиты у пациентов с нестабильным течением ишемической болезни сердца. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. № 5. С. 4-9.
9. Павлов О.Н. Морфологические особенности хронического гастродуоденита у больных ишемической болезнью сердца. Медицинский альманах. 2012. № 1. С. 68-71.
10. Bolli R. et al. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion: evidence that myocardial «stunning» is a manifestation of reperfusion injury. Circ. Res. 1989. V. 65. P. 607-622.
11. Павлов О.Н. Хеликобактерная инфекция, состояние кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и антиоксидантной защиты у больных с острым коронарным синдромом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2004. 24 с.
12. Хомерики С.Г. *Helicobacter pylori* – индуктор и эффектор окислительно-стресса в слизистой оболочке желудка: традиционные представления и новые данные. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006. № 1. С. 37-46.
13. Алмазов В.А., Беркович О.А., Ситникова М.Ю. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебутом ишемической болезни сердца в разном возрасте. Кардиология. 2001. № 5. С. 26-29.
14. Tamirisa P., Frisham W.H., Kumar A. Endothelin and endothelin antagonism: Role in cardiovascular health and disease. Am. Heart. J. 1995. V. 130. P. 601-609.
15. Ивакин В.Е. с соавт. Состояние сосудодвигательной функции плечевой артерии у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения. Современные проблемы науки и образования. 2005. № 2.
16. Исламова Е.А. с соавт. Роль диффузной эндокринной системы и клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в возникновении и течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2009. Т. 19. № 4. С. 19-24.
17. Никитин Ю.П., Решетников О.В., Курилович С.А., Малиютина С.К. Ишемическая болезнь сердца, хламидийная и хеликобактерная инфекция (популяционное исследование). Кардиология. 2000. № 8. С. 4-7.
18. Исламова Е.А. с соавт. Динамика показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка под влиянием различных схем противорецидивного лечения язвенной болезни. Клиническая медицина. 2010. № 2. С. 50-53.
19. Игнатъева Т.П., Тувалева Л.С., Курамшина О.А. Заболевания желудочно-кишечного тракта как фактор риска развития ишемической болезни сердца. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. № 1. С. 122.
20. Мартусевич А.К., Симонова Ж.Г., Тарловская Е.И. *Helicobacter pylori* и патология сердечно-сосудистой системы: действительно ли путь к сердцу лежит через желудок? Российский кардиологический журнал. 2012. № 3. С. 91-101.
21. Мартусевич А.К. Потенциальная роль кристаллогенного бактериально-го симбиоза в патогенезе осложненных форм язвенной болезни. Вестник Оренбургского государственного университета. 2011. № 4. С. 140-141.
22. Фарбер А.В. Липидный обмен и состояние слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта у пациентов с инфекцией *Helicobacter pylori* и стабильной стенокардией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. № 1. С. 113-114.
23. Щипалкина Е.В., Еремина Е.Ю. Некоторые аспекты влияния заболеваний органов пищеварения на течение ишемической болезни сердца. Саратовский научно-медицинский журнал. 2008. № 1. С. 122-127.
24. Симонова Ж.Г., Мартусевич А.К. Оценка эффективности эрадикационной терапии у пациентов с сочетанием язвенной болезни желудка и ишемической болезни сердца. Врач-аспирант. 2012. № 6. С. 28-33.