

Состояние сосудистого эндотелия у больных артериальной гипертензией при различных вариантах лечения

Н.В. Кучеренко¹, О.В. Настредин, Е.В. Елисеева, Е.С. Потапова, В.А. Невзорова

Владивостокский государственный медицинский университет. Владивосток. ¹Санаторий-профилакторий «Жемчужный». Находка, Россия

Vascular endothelium state in different types of antihypertensive treatment

N.V. Kucherenko¹, O.V. Nastradin, E.V. Eliseeva, E.S. Potapova, V.A. Nevzorova

Vladivostok State Medical University. Vladivostok. ¹Sanatorium "Zhemchuzhny". Nakhodka, Russia

Цель. Оценить влияние озонотерапии на биохимические показатели крови, а именно метаболитыоксида азота (NO_n^-) и состояние проокислительной и антиокислительной систем у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Изучено влияние озонотерапии на метаболическую активность сосудистого эндотелия и на интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) у 126 больных АГ I-II степеней (ст.). Оценивалось содержание NO_n^- в сыворотке крови, а также малонового диальдегида в плазме крови и супероксиддисмутазы в эритроцитах.

Результаты. При АГ I-II ст. выявлено снижение концентрации NO_n^- , более выраженное при II ст. АГ. Через 1 месяц при комбинированном лечении, показатель NO_n^- в плазме крови достиг уровня контрольной группы. У пациентов при применении озонотерапии уже через 7 дней лечения отмечалось статистически значимое снижение активности ПОЛ с возрастанием антиокислительной защиты (АОЗ) в отличие от группы стандартного лечения.

Заключение. Озонотерапия в комплексном лечении АГ I-II ст. способствует восстановлению NO-продуцирующей функции сосудистого эндотелия, а также уменьшению активности ПОЛ и восстановлению системы АОЗ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, озонотерапия, функция эндотелия.

Aim. To study ozone therapy effects on blood biochemistry (NO metabolites, NO_n^-), pro-oxidant and anti-oxidant systems in arterial hypertension (AH) patients.

Material and methods. The study was focused on ozone therapy effects on metabolic activity of vascular endothelium and lipid peroxidation (LP) activity in 126 patients with stage I-II AH. The levels of NO_n^- in serum, malone dialdehyde in plasma and superoxide dismutase in red blood cells were measured.

Results. In Stage I-II AH, NO_n^- concentration was reduced, especially in Stage II AH. After one-month combined treatment, plasma NO_n^- level was similar to that in controls. As early as after first 7 days, ozone therapy resulted in significant LP activity reduction and increased antioxidant potential (AOP), comparing to standard treatment group.

Conclusion. Ozone therapy facilitates normalization of vascular endothelium NO-producing function, decrease in LP activity, and AOP restoration.

Key words: Arterial hypertension, ozone therapy, endothelial function.

Гипертоническая болезнь (ГБ) является одной из самых актуальных медицинских и социальных проблем, определяющих структуру сердечно – сосудистой заболеваемости и смертности, в связи с чем, не ослабевает интерес к изучению основ патогенеза и возможных путей фармакотерапии этой патологии [3].

В последние годы внимание исследователей привлекает нарушение функции эндотелия (ФЭ) как одно из возможных ключевых звеньев в развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. и ГБ [6,7].

Данные литературы о состоянии ФЭ у больных ГБ весьма противоречивы [4,7]. Это может быть обусловлено различным состоянием эндотелия у пациентов с ГБ разных клинических вариантов, различной длительностью течения, а также наличием других факторов риска (ФР). Механизмы, лежащие в основе сниженных вазодилатирующих реакций при ГБ, изучены пока недостаточно. Не ясно, в частности, является ли это результатом сниженного высвобождения, повышенного распада оксида азота (NO) или пониженной реакции на него сосудистого эндотелия [3,6,8].

Установлено, что активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) является одним из факторов патогенеза ССЗ [8]. Известно, что избыточная продукция эндотелием супероксидного радикала, физиологического антагониста вазодилатора NO, может вызвать вазоконстрикцию [3,7].

Для большинства пациентов достижение целевого артериального давления (АД) возможно только при использовании комбинированной терапии. Снижение лекарственной нагрузки возможно при включении в программы лечения немедикаментозных методов коррекции АД, изучению одного из которых посвящено настоящее исследование.

Озонотерапия является одним из перспективных направлений для лечения и профилактики ССЗ и в частности артериальной гипертензии (АГ). Действие озона на организм многообразно. Накопленный опыт позволяет сделать вывод, что озонотерапия отличается простотой применения, хорошей переносимостью пациентами, практически полным отсутствием побочных действий и высокой медико-социальной и экономической эффективностью [1,5].

Целью работы было оценить влияние озонотерапии на динамику биохимических показателей крови, а именно суммарный уровень метаболитов NO (NO_n-) в сыворотке крови и состояние проокислительной системы и системы антиокислительной защиты (АОЗ) у больных АГ.

Материал и методы

В условиях санатория-профилактория проведено лечение озоном 126 пациентов ГБ неосложненного течения,

67 женщин и 59 мужчин в возрасте 40-56 лет (средний возраст $49,2 \pm 6,4$).

С учетом Национальных рекомендаций ВНОК II-го пересмотра «Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии» [2] все обследованные пациенты были разделены на две группы: I группа – 61 (48,4 %) больной ГБ I стадии с АГ I степени (ст.) повышения АД, низкого и среднего риска; II группа – 65 (51,6 %) больных ГБ II стадии (наличие поражений органов мишеней) с АГ II ст. повышения АД, высокого риска.

Критериями АГ служила величина АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., измеренного методом Короткова, по данным повторных измерений. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

В исследование не включали больных ишемической болезнью сердца, с застойной сердечной недостаточностью, почечной и печеночной недостаточностью, бронхообструктивными и онкологическими заболеваниями.

Пациенты с АГ I ст. использовали немедикаментозные методы коррекции и/или монотерапию антигипертензивным препаратом. Больные II группы получали комбинированную антигипертензивную терапию.

Произвольно пациенты с АГ I и II ст. внутри каждой группы были поделены на две подгруппы: 1 подгруппа, получающие стандартное лечение и 2 подгруппа, где к стандартному лечению была добавлена озонотерапия.

Озонотерапию выполняли с помощью автоматизированной установки УОТА – 60 – 01 фирмы «Медозон» (Москва) в виде внутривенного (в/в) введения озонированного стерильного физиологического раствора в количестве 200 мл с концентрацией озона в растворе 1-1,5 мг/л №8 через день.

Для анализа NO-продуцирующей ФЭ использовали NO_n- (NO₂- и NO₃-) в сыворотке крови с помощью реактива Грейса согласно протоколу, утвержденному фирмой «Biogenesis» (Великобритания).

Окислительный статус оценивали, исследуя активность малонового диальдегида (МДА) в плазме крови. Для суждения об антиокислительном статусе определяли супероксиддисмутазу (СОД) в эритроцитах.

Обследование больных проводили перед началом лечения озоном, через 7 дней (3 процедуры озонотерапии), через 1 месяц (7 процедур озонотерапии) и через 6 месяцев лечения. Все пациенты, включенные в исследование, завершили лечение и обследование.

В условиях малого объема выборки был осуществлен байесовский анализ данных с использованием программного продукта WinBUGS v 1.4 (MRC, Cambridge, UK, 2001). Учитывая отсутствие априорных данных о законах распределения исследуемых случайных величин, при реализации байесовского подхода использовались «неинформативные» априорные распределения. Результаты анализа представлены средними значениями (m), процентилями уровней 2,5 и 97,5 апостериорных распределений средних, являющихся границами 95% байесовского доверительного интервала (ДИ). Несомненным преимуществом использования байесовских ДИ является возможность их прямой вероятностной интерпретации, что позволяет строить выводы о различии (однородности) интересующих параметров, их числовом значении, не прибегая к использованию критериев проверки статистических гипотез. Однако подобные выводы в условиях 95% байесовских ДИ возможно осуществлять только для случая эквивалентного «клас-

Таблица 1

Содержание метаболитов NO_n- в сыворотке крови у больных АГ

Показатели	Группы больных											
	Контрольная группа			Группы больных								
				I ст. АГ						II ст. АГ		
				стандартное лечение			стандартное + озонотерапия			стандартное лечение		
	m	2,5%	97,5%	m	2,5%	97,5%	m	2,5%	97,5%	m	2,5%	97,5%
NO _n - исходно, мкмоль/л	24,67	23,26	26,1	18,12	17,0	19,24	18,12	17,0	19,24	16,58	15,36	17,85
NO _n - через 7 дней (3 процедуры озонотерапии)	24,67	23,26	26,1	18,39	17,42	19,38	22,23	21,15	23,32	17,01	16,23	17,81
NO _n - через 1 месяц (7 процедур озонотерапии)	24,67	23,26	26,1	19,34	18,49	20,19	24,31	23,1	25,52	18,59	17,92	19,26
NO _n - через 6 месяцев	24,67	23,26	26,1	19,21	18,47	19,95	24,29	23,08	25,49	18,41	17,81	19,01

Примечание: результаты анализа представлены средними значениями (m), процентилями уровней 2,5 и 97,5 апостериорных распределений средних, являющихся границами 95% байесовского доверительного интервала.

Таблица 2

Динамика уровня МДА в плазме крови больных АГ при различных методах лечения

Показатели	Группы больных											
	Контрольная группа			Группы больных								
				I ст. АГ						II ст. АГ		
				стандартное лечение			стандартное + озонотерапия			стандартное лечение		
	m	2,5%	97,5%	m	2,5%	97,5%	m	2,5%	97,5%	m	2,5%	97,5%
МДА исходно, мкМ/л	1,953	1,797	2,109	6,72	6,11	7,33	6,25	5,57	6,93	7,45	6,63	8,27
МДА через 7 дней, мкМ/л (3 процедуры озонотерапии)	1,953	1,797	2,109	7,05	6,37	7,73	4,77	4,34	5,2	7,68	6,869	8,491
МДА через 1 месяц, мкМ/л (7 процедур озонотерапии)	1,953	1,797	2,109	4,23	3,728	4,732	3,61	3,32	3,9	4,22	3,811	4,629
МДА через 6 месяцев, мкМ/л	1,953	1,797	2,109	2,94	2,628	3,252	3,11	2,741	3,479	3,99	3,637	4,343

Примечание: результаты анализа представлены средними значениями (m), процентилями уровней 2,5 и 97,5 апостериорных распределений средних, являющихся границами 95% байесовского доверительного интервала.

сической» схеме проверки гипотез для уровня значимости α равного 0,05.

Результаты и обсуждение

Весьма интересными оказались результаты исследования метаболической активности сосудистого эндотелия. Основные данные, полученные при обследовании больных ГБ различных стадий, продемонстрированы в таблице 1.

Группы больных ГБ, получающих стандартное лечение и его комбинацию с озонотерапией, были

сравнимы по исходным показателям содержания NO_n- в сыворотке крови. При АГ I и II ст. выявлено снижение концентрации NO_n-, более выраженное при II ст. АГ. Установленный факт свидетельствует о снижении NO-секреторной функции сосудистого эндотелия у больных ГБ.

Через 7 дней лечения, в комбинации с 3 процедурами озонотерапии, у больных АГ I и II ст. NO_n- в сыворотке крови повышался (более значимо при АГ II ст.), статистически достоверно отличаясь от исходных показателей, тогда как в группе

Таблица 3

Динамика уровня СОД в эритроцитах больных АГ при различных методах лечения

Показатели	Группы больных											
	Контрольная группа			Группы больных								
				I ст. АГ						II ст. АГ		
				стандартное лечение			стандартное + озонотерапия			стандартное лечение		
	m	2,5%	97,5%	m	2,5%	97,5%	m	2,5%	97,5%	m	2,5%	97,5%
СОД исходно, % 30,258	46,657	44,361	48,953	27,89	25,29	30,49	28,41	25,18	31,64	25,95	23,21	28,69
СОД через 7 дней, % (3 процедуры озонотерапии)	46,657	44,361	48,953	25,98	23,12	28,84	37,33	33,63	41,03	24,41	21,51	27,31
СОД через 1 месяц, % (7 процедур озонотерапии)	46,657	44,361	48,953	38,98	35,355	42,605	39,47	35,25	43,69	36,66	32,61	40,71
СОД через 6 месяцев, %	46,657	44,361	48,953	40,18	35,89	44,47	40,22	36,65	43,79	38,65	34,27	43,03

Примечание: результаты анализа представлены средними значениями (m), процентилями уровней 2,5 и 97,5 апостериорных распределений средних, являющихся границами 95% байесовского доверительного интервала.

медикаментозного лечения он был снижен и статистически не отличался от исходного (таблица 1).

Полученное повышение NO_n - при комбинации с озонотерапией, предположительно связывают с активацией NO-синтазы [7].

Через 4 недели лечения, в комбинации с 7 процедурами озонотерапии, у больных с I-II ст. АГ отмечалось статистически значимое повышение NO_n - в сыворотке по сравнению с контрольной группой, в то время как при стандартном лечении этого не наблюдалось (таблица 1). Таким образом, через 1 месяц при комбинированном лечении, показатели NO_n - достигли уровня контрольной группы.

Показатели NO-продуцирующей функции сосудистого эндотелия через 6 месяцев при комбинированном лечении с озоном при АГ I-II ст. статистически значимо не отличались от контроля, в то время как в группе стандартного лечения NO_n - в сыворотке крови так и не достиг NO_n - контрольной группы, оставаясь сниженной (таблица 1).

Одновременно с повышением NO_n - у больных ГБ исходно имеет место статистически значимое увеличение концентрации продуктов свободнорадикального окисления и подавление активности системы АОЗ по сравнению со здоровыми лицами (таблицы 2,3).

Через 7 дней лечения, процессы активации ПОЛ и антиокислительной системы в организме больных ГБ I и II групп характеризовались различными показателями. У пациентов при применении озонотерапии уже через 7 дней лечения отмечалось статистически значимое снижение активности ПОЛ с ростом АОЗ.

Литература

1. Быков А.Т., Конторщикова Е.Н., Сычева Е.И. и др. Влияние озона на биохимические показатели крови у больных ИБС. Тезисы докладов III Всероссийской научно-практической конференции. Нижний Новгород 2000; 47.
2. ВНОК. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваск тер профил (приложение) 2004; 10-2.
3. Голиков П.П., Голиков А.П. Роль оксида азота в патологии. Топ Медицина 1999; 5: 9-11.
4. Ивашкин В.Т., Кузнецов Е.Н. Современные принципы антигипертензивной терапии. Тер архив 2001; 1: 59-61.
5. Менингов А.А., Филимонов Р.М., Покровский В.И. и др. Основные принципы тактики озонотерапии. Пособие для врачей. Москва 2001.
6. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии. Сердце 2002; 5: 228-31.
7. Kingwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. FASEB J 2000; 14: 1685-96.
8. Lefer DJ, Granger DN. Oxidative stress and cardiac disease. Am J Med 2000; 109: 315-23.

В группе больных со стандартным лечением наблюдалась иная картина: к 7 дню лечения отсутствовала положительная динамика в состоянии процессов ПОЛ и активности СОД у больных ГБ, что можно объяснить перестроечными процессами в организме прибывших на курорт людей, связанными с реакциями адаптации к новым климатогеографическим условиям, и воздействием лечебно-оздоровительных мероприятий традиционного санаторно-курортного лечения.

Через 4 недели терапии, как в комбинации с озонотерапией, так и при стандартном лечении, у больных АГ I-II ст. отмечались статистически значимые снижение активности ПОЛ и повышение ферментативной внутриклеточной АОЗ по сравнению с контрольной группой.

При более длительном наблюдении за пациентами, а именно через 6 месяцев, также происходили уменьшение активности ПОЛ и отчетливая тенденция к восстановлению системы АОЗ у пациентов с ГБ как при стандартном, так и комбинированном лечении с озоном (таблицы 2 и 3). Уровень МДА в плазме крови и СОД в эритроцитах больных АГ I и II ст. статистически значимо не отличался во всех группах. Тем не менее, данные показатели не достигали значений контрольной группы.

Заключение

Озонотерапия в комплексном лечении АГ I и II ст. способствует восстановлению метаболической активности сосудистого эндотелия за счет существенного роста NO_n -, увеличению концентрации продуктов свободнорадикального окисления и подавлению активности АОЗ, а также устойчивости результатов лечения.

Поступила 25/12-2007