

КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОК С ИБС И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

*Карпова И.С., Манак Н.А., Соловей С.П., Кошлатая О.В.
Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск*

Введение. В конце 90-х гг. XX в. стало известно, что синтез холестерина и активация остеокластов происходят при участии единого каскада биохимических процессов [1, 2]. Основными препаратами для лечения остеопороза (ОП) являются бисфосфонаты, для лечения атеросклероза, основы ИБС, - статины. Следует особо подчеркнуть, что молекулярные механизмы действия липидснижающих статинов и бисфосфонатов имеют определенное сходство, поскольку обе группы препаратов влияют на разные этапы синтеза холестерина из ацетилкоэнзима. Статины блокируют ранний этап, связанный с превращением ГМК-КоА-редуктазы в мевалонат, а бисфосфонаты – более поздний - образование геранилгеранил- и фарнесилпирофосфата, что в свою очередь, приводит к подавлению фенилирования транспептидаз и апоптозу остеокластов. Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе обоих заболеваний. Эндотелиальную дисфункцию рассматривают как обязательный первый шаг в процессе развития атеросклероза. Нормальный тонус сосудов поддерживается постоянным высвобождением оксида азота (NO), синтезируемого из L-аргинина NO-синтазами (NOS), представленными 3 изоферментами: нейрональная (nNOS), эндотелиальная (eNOS) и индуцируемая (iNOS). Недавно было выявлено, что NO вовлечен также в процессы костного метаболизма. оксид азота также стимулирует образование костной ткани и ингибирует костную резорбцию *in vitro*.

Учитывая сходство механизмов действия бисфосфонатов и статинов и доказанное положительное воздействие последних на функцию эндотелия, представляет интерес изучение влияния на нее алендроната у пациенток с ИБС и сопутствующим ОП, что и явилось целью настоящего исследования.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 29 женщин в возрасте $65,2 \pm 6,0$ лет со стенокардией напряжения ФК II и верифицированным диагнозом постменопаузального ОП. По поводу ИБС пациентки получали антиангинальную терапию (бета-адреноблокаторы, антиагреганты). По поводу ОП получали алендронат в дозе 70 мг в неделю в сочетании с препаратом кальция D₃. Исследование эндотелиальной функции проводилось с использованием ультразвука высокого разрешения (7,5 МГц) с помощью аппарата АУ-3 «Partner». Изучали диаметр и скорость потока крови в плечевой артерии (ПА) в покое и при реактивной гиперемии (РГ) (эндотелийзависимая релаксация) по методу D. Celermajer [3]. Постишемическую реактивную гиперемию вызывали 3-минутным сжатием плеча манжеткой тонометра при давлении, на 50 мм рт. ст. превышающего систолическое АД. Рассчитывали коэффициент чувствительности плече-

вой артерии к напряжению сдвига [4]. Контрольные исследования проводились через 6, 12 месяцев терапии.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 7.0. Данные представлены в виде средних арифметических стандартных отклонений, выраженных как $M \pm SD$, LQ-UQ и как число и пропорция больных (n, %). Достоверность различий определяли с помощью t –критерия Стьюдента. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали величину $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В группе наблюдаемых лиц с ИБС и сопутствующим ОП в исходном состоянии наблюдалась выраженная дисфункция эндотелия (таблица 1). Значения поток-зависимой дилатации находились в пределах диапазона от 0% до 9% у 82,8% лиц, у 7% эндотелий-зависимая дилатация ПА имела нулевое значение и у 7% в ответ на реактивную гиперемии происходила патологическая вазоконстрикция. Коэффициент чувствительности артерии к напряжению сдвига был низким. Лечение антиангинальными препаратами (без статинов) и алендронатом оказало существенное влияние на показатели эндотелиальной функции (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика показателей вазомоторной функции эндотелия на фоне лечения бисфосфонатами ($M \pm sd$, LQ-UQ)

Показатели	исходно	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
	1	2	3
$D_{исх}$, мм	3,12±0,23	3,16±0,32	3,13±0,24
D_1 , мм	3,29±0,26	3,51±0,38	3,58±0,23
Δd , мм	0,18 (0,10; 0,30)*	0,41 (0,20; 0,60) $p_{1-2}=0,000$	0,45 (0,40; 0,50) $p_{1-3}=0,000$
Δd , %	5,06 (1,56; 7,75)*	13,3 (6,9; 18,0) $p_{1-2}=0,002$	14,2 (11,4; 16,0) $p_{1-3}=0,000$
V_0 , м/с	0,65 (0,44; 0,65)	0,57 (0,37; 0,82)	0,46 (0,36; 0,54)
V_1 , м/с	0,72 (0,52; 0,80)	0,90 (0,50; 1,22)	0,60 (0,46; 0,73)
ΔV , %	20,1 (6,38; 39,4)*	25,5 (22,6; 30,0)	27,2 (10,5; 43,9)
ΔV , м/с	0,10 (0,04; 0,18)*	0,33 (0,13; 0,40) $p_{1-2}=0,055$	0,22 (0,06; 0,32) $p_{1-3}=0,13$
K	0,37 (0,03; 0,64)*	0,80 (0,39; 1,08) $p_{1-2}=0,02$	1,43 (0,44; 2,40) $p_{1-3}=0,005$

Примечание: *- достоверные различия в сравнении с нормой, p – достоверные различия в динамике лечения

После 6-месячного курса лечения произошла нормализация вазодилататорной функции в ответ на реактивную гиперемии ($p=0,000$) и восстановление чувствительности артерий к вазодилатации ($p < 0,002$). Через 12 месяцев наблюдения коэффициент чувствительности к вазодилатации возрос еще более значительно, а вазодилататорная функция в ответ на РГ в целом по группе сохранялась в норме. Лишь у нескольких пациенток вазо-

дилататорная функция в ответ на РГ была в диапазоне 8-9%, но патологической вазоконстрикции не наблюдалось.

Таким образом, бисфосфонаты, основные препараты для лечения ОП, оказывают корригирующее влияние на дисфункцию эндотелия, играющую существенную роль в патогенезе как ИБС, так и ОП, что является положительным аспектом при лечении пациентов ИБС с сопутствующей патологией.

Литература

1. JBMR anniversary classic. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras / Luckman S.P. [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 1998. – Vol. 13(4). – P. 581–589
2. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses / Russell R.G. [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 1999. – Vol. 14(Suppl. 2). – P. 53–65
3. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / Celermajer D.E. [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 111–115.
4. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения / Иванова О.В. [и др.] // Кардиология. – 1997. – № 7. – С. 41–46.

БЕРЕМЕННОСТЬ, ОСЛОЖНЕННАЯ ГЕСТОЗОМ, КАК СТРЕСС-ТЕСТ ДЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

*Рубахова Н.Н., Гуляева Л.С., Рубахов К.О., Васильева Л.Н., Никитина Е.В.
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск
Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск*

Несмотря на развитие современной науки, появление новых методов диагностики и лечения, до настоящего времени основным радикальным методом терапии гестоза остается родоразрешение, порой досрочное. В то же время, после завершения беременности, изменения в органах и системах, связанные с основными звеньями патогенеза гестоза сохраняются, что подтверждается частым развитием эклампсии в послеродовом периоде [3]. Кроме того, у женщин, перенесших гестоз, через 12 месяцев после родов формируется артериальная гипертензия в 7,7% при гестозе легкой степени, в 17,4% при гестозе средней степени и в 28,6% при гестозе тяжелой степени [2]. Установлено, что беременность является своеобразным ранним стресс-тестом для определения доклинической стадии сердечно-сосудистых заболеваний. Однако еще не определены доступные и высокоинформативные лабораторные показатели, указывающие на дисфункцию эндотелия и необходимость адекватной коррекции после перенесенного гестоза.

Цель исследования: Изучение маркеров функционального состояния эндотелия у женщин, перенесших гестоз, а также установление корре-