

УДК 616.12-008.331.1+616.12-008+615.225

Купновицька І.Г., Дронь Л.А.

Гіпертензія обох кіл кровообігу й вазодилатуючі властивості L-аргініну (гострий медикаментозний тест)Кафедра клінічної фармакології та фармакотерапії (зав. каф. – проф., д.м.н. І.Г. Купновицька)
Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме. Стаття розкриває проблеми корекції ендотеліальної дисфункції та периферичної гемодинаміки великого та малого кіл кровообігу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, обтяжену хронічним обструктивним захворюванням легень шляхом внутрішньовенної інфузії L-аргініну гідрохлориду у вигляді гострого медикаментозного тесту.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктом дослідження є 20 хворих на АГ II стадії 2 ступеня, що перебігала з ХОЗЛ у фазі ремісії без дихальної недостатності, у віці $48 \pm 3,9$ року (чоловіки: жінки = 1:1) з легеневою гіпертензією бронхопальмонального генезу, котрі склали основну групу (ОГ) і їм вводили L-аргінін, та 10 аналогічних хворих, репрезентативного віку й статі, котрим вводили аналогічну кількість (100мл) 0,9% розчину натрію хлориду – контрольна група (КГ). Внутрішньовенні інфузії (L-аргініну гідрохлориду 4,2% розчин та фізіологічний розчин) проводили у вигляді гострого медикаментозного тесту одноразово з частотою 10 крапель/хв протягом перших 10 хвилин з переходом на частоту 15 крапель/хв.

Результати. Відмічено виразний гіпотензивний ефект при проведенні гострого медикаментозного тесту з L-аргініном у великому колі кровообігу протягом часу інфузії та протягом наступної доби зі зниженням як систолічного так і діастолічного артеріального тиску. Тиск у легеневій артерії мав тенденцію до зниження протягом наступної доби. При проведенні функціональної проби Целермейєра-Соренсона відмічено збільшення показника середнього значення діаметру плечової артерії до та після експозиції повітря і зменшення товщини інтими-медії.

Висновки. L-аргініну гідрохлорид проявляє одночасний гіпотензивний вплив на гіпертензію великого й малого кіл кровообігу та здійснює функціональну корекцію ендотеліальної дисфункції, що може бути використане в комплексному лікуванні хворих на АГ в поєднанні з ХОЗЛ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, ендотеліальна дисфункція, L-аргінін.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

На сьогоднішній день актуально залишається проблема поліморбідності. Прикладом даного факту може служити розвиток артеріальної гіпертензії (АГ) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), що за даними різних дослідників діагностується приблизно у 40% (переважно старші вікові групи) і має тенденцію до зростання за наступних умов:

- АГ розвивається через 3-5 років від початку ХОЗЛ;
- підвищення АТ відмічається в момент загострення ХОЗЛ;
- нормалізація АТ відбувається в період ремісії ХОЗЛ (не беручи до уваги застосування глюкокортикоїдів) [3, 4, 7, 8, 10, 11, 12, 13].

Останнім часом інтенсивно вивчаються особливості міжклітинної взаємодії у розвитку хронічного ендобронхіального запалення як ведучого чинника прогресування ХОЗЛ та ендотеліальної дисфункції як фактора судинного пошкодження, що відіграє значну роль у розвитку АГ та легеневої гіпертензії (ЛГ) бронхо-пальмонального генезу [9, 16, 14, 17, 20].

Дисфункція ендотелію (ДЕ) – це своєрідний дисбаланс між продукцією вазоконстрикторних, протромботичних та проліферативних факторів (ендотелін, супероксиданіон, тромбоксан А2, інгібітор тканинного активатора плазміногену) і вазодилатуючих, ангіопротекторних, антипроліферативних чинників (оксид азоту (NO), простагліцинін, тканинний активатор плазміногену, С-тип натрійуретичного пептиду, ендотеліального гіперполяризованого фактору) [1, 5, 6].

Найпотужнішим вазодилататором є оксид азоту, який

володіє антитромботичною дією, пригнічує адгезію тромбоцитів їх активацію та агрегацію, зменшує адгезію лейкоцитів до судинної стінки гальмує трансендотеліальну міграцію лейкоцитів, підтримує нормальну проникність ендотелію для ліпопротеїдів і моноцитів, гальмує проліферацію і міграцію гладком'язових клітин судин і синтез ними колагену. Отож, NO – фізіологічний ангіопротектор та вазодилататор [9, 19].

При підвищеному тиску у великому та малому колах кровообігу відмічається зниження синтезу NO, що зумовлене порушенням роботи eNOs, прискореним метаболізмом NO (при підвищеному утворенні вільних радикалів), високою активністю протеїнази С в гладеньких м'язах, що веде до зменшення їх чутливості до NO, збільшенням активності фосфодіестерази - фермента деградації цГМФ, який бере участь у вазодилатації, зниженням доступності запасів аргініну для eNOs [16, 19].

Метою дослідження було встановити вазодилатуючий ефект L-аргініну гідрохлориду (4,2% розчин тивортину, ТОВ «Юрія-фарм», Україна) у хворих з гіпертензією великого й малого кіл кровообігу в гострому медикаментозному тесті.

Матеріал і методи дослідження

Загальноклінічні, добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ – апарат «Cardiotens-01», «Meditech», Угорщина), ехокардіографія (Ехо-КГ) з визначенням тиску в малому колі кровообігу (апарат «CARIAS-PLUS» 1.057, Італія) з датчиком 2,5-3,5 МГц, судиннорухова функція ендотелію плечової артерії та товщина її шару інтима-медіа згідно методики Целермейєра-Соренсона (ультразвуковий апарат PHILIPS MP 4000 (Німеччина) і лінійний датчик з частотою індукції 7,5 МГц).

Дослідження проводились до, протягом, зразу після інфузії та протягом наступної доби.

Обстежено 20 хворих на АГ II стадії 2 ступеня, що перебігала з ХОЗЛ у фазі ремісії без ДН., у віці $48 \pm 3,9$ року (чоловіки: жінки=1:1) з легеневою гіпертензією бронхопальмонального генезу, котрі склали основну групу (ОГ) і їм вводили L-аргінін, та 10 аналогічних хворих, репрезентативного віку й статі, котрим вводили аналогічну кількість (100мл) 0,9% розчину натрію хлориду – контрольна група (КГ). Внутрішньовенні інфузії (L-аргініну гідрохлориду 4,2% розчин та фізіологічний розчин) проводили у вигляді гострого медикаментозного тесту одноразово з частотою 10 крапель/хв протягом перших 10 хвилин з переходом на частоту 15 крапель/хв.

До проведення тесту хворі знаходились на базисній гіпотензивній терапії раміприлом (Борщагівський ХФЗ, Україна) та індапамідом (Nemofarm, Чорногорія).

Результати дослідження та їх обговорення

Гострий медикаментозний тест з L-аргініном продемонстрував виразний гіпотензивний ефект у великому колі кровообігу протягом всього часу інфузії і протягом наступної доби зі зниженням середньодобового систолічного артеріального тиску (САТс) з $140 \pm 13,2$ мм рт.ст. до $116 \pm 11,3$ мм рт.ст. ($P < 0,05$), середньоденний систолічний артеріальний тиск (САТд) знижувався в 1,5 раза (рис. 1), середньодобовий діастолічний артеріальний тиск (ДАТс) також знизився з $85 \pm 1,2$ мм рт.ст. до $79 \pm 2,1$ мм рт.ст. ($P < 0,05$), а середньоденний діастолічний артеріальний тиск (ДАТд) знизився в 1,34 раза ($P < 0,001$), з особливо відчутним зниженням їх протягом введення препарату. Тиск у легеневій артерії, за даними Ехо-КГ, також знизився в середньому на 9% (з $49,4 \pm 1,15$ до $45,2 \pm 1,12$ мм рт.ст., ($P < 0,05$) на наступну добу. Вимірювання САТ у малому колі кровообігу протягом доведеного введення аргініну гідро- хлориду показало, що відбу-

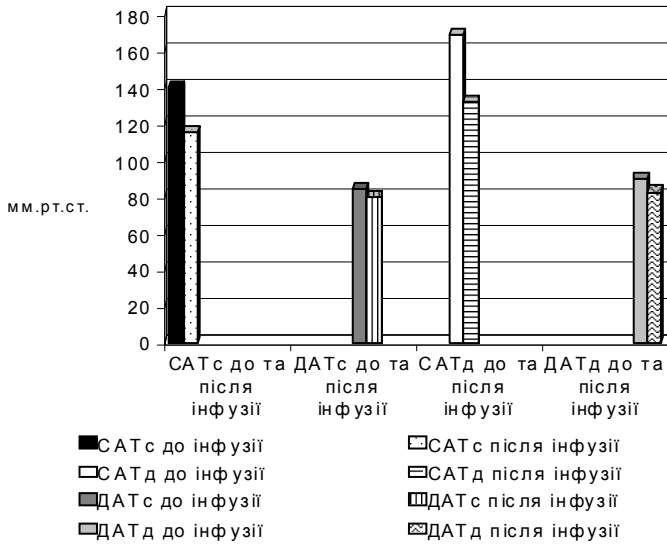


Рис.1. Рівні середньодобових та середньоденних значень САГ (САТс і САТд) і ДАТ (ДАТс і ДАТд) до та після інфузії L-аргініну гідрохлориду

валосся плавне зниження його з максимумом на 15 хв. До $32 \pm 6,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$)

У хворих КГ середньодобові значення систолічного АТ і діастолічного АТ (САТс і ДАТс), середньонічні (САТн і ДАТн) й середьоденні (САТд і ДАТд) суттєво не змінювались у порівнянні з вихідними (рис. 1). Рівень легеневої гіпертензії складав $49,3 \pm 1,81$ мм рт.ст. ($P > 0,05$).

При проведенні функціональної проби Целермейєра-Соренсона з реактивною гіперемією встановлена тенденція до збільшення діаметру плечової артерії приблизно однаково у хворих обох груп на 7% і 6,9% (табл. 1), але після введення L-аргініну ОГ діаметр плечової артерії збільшився на 22,0% ($P < 0,05$).

Товщина шару інтима-медіа плечової артерії після медикаментозної проби збільшилася на 20% ($P < 0,05$) у хворих ОГ і не змінювалася практично у хворих КГ. Після реактивної гіперемії і введення препарату шар став товстим на 54% після того, як реактивна гіперемія витонщувала його на 46% ($P < 0,05$).

Висновки

1. L-аргініну гідрохлорид проявляє одночасний гіпотензивний вплив на гіпертензію великого й малого кіл кровообігу.

2. Препарат здійснює функціональну корекцію ендотеліальної дисфункції, змінюючи діаметр плечової артерії

й товщину її шару інтима-медіа, що свідчить про стимуляцію L-аргініном гідрохлоридом синтезу NO ендотелієм.

3. Гостра медикаментозна проба з L-аргініном гідрохлоридом продемонструвала виразні вазодилатуючі можливості препарату, що може бути використане в комплексному лікуванні хворих на АГ в поєднанні з ХОЗЛ.

Перспективи подальших досліджень

Нами вивчено та буде подано у наступних повідомленнях інформацію про вплив аргініну на фактори нейрогуморальної регуляції.

Література

1. Бобров В.А. Метаболизм оксида азота и эндотелиальная дисфункция у больных с эссенциальной гипертензией с признаками ремоделирования левого желудочка / В.А. Бобров, И.Г. Фирсова // Укр. кардіол. ж. – 2010. – № 3. – С. 58-63.
2. Волошина И.Н. Взаимосвязь провоспалительной активации с тяжестью артериальной гипертензии и возможности медикаментозной коррекции / И.Н. Волошина // Запорж. мед. ж. – 2010. – № 12. – С. 18-22.
3. Гаврисюк В.К. Хроническое легочное сердце: механизмы патогенеза и принципы терапии / В.К. Гаврисюк // Укр. пульмонол. журн. — 2006. — № 4. — С. 6—13
4. Дейнега В.Г. Особенности морфофункционального stanu сердца, судин та ендотеліальної функції в осіб із поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби / В.Г. Дейнега, В.В. Кривенко // Бук. мед. вісник. – 2013. – Т. 17, № 2 (66). – С. 41-45.
5. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции / Н.Ш. Загидуллин, К.Ф. Валеева, Н. Гассанов [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 5. – С. 54-60
6. Крамарева В.Н. Функция эндотелия у больных с эссенциальной артериальной гипертензией с различными уровнями сердечно-сосудистого риска / В.Н. Крамарева // Укр. кардіол. ж. – 2010. – № 2. – С. 43-45.
7. Кривенко В.В. Системне запалення та морфофункціональні параметри міокарда і судин у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень і гіпертонічної хвороби / В.В. Кривенко // Запорж. мед. ж. – 2013. – № 3 (78). – С. 43-46.
8. Мостовой Ю.М. Современные проблемные вопросы патогенеза, диагностики и лечения легочной гипертензии / Ю.М. Мостовой // Ліки України. — 2005. — № 9. — С. 33—37.
9. Мухарлямов Н.М. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких / Н.М. Мухарлямов, Ж.С. Сатбеков, В.В. Сучков // Кардиология. — 1974. — № 12(34). — С. 55—61.
10. Островський М.М. До питання поліморбідності та коморбідності у хворих на ХОЗЛ / М.М. Островський, П.Р. Герич // Укр. пульмонол. ж. – 2011. – № 4. – С. 19-24.
11. Потабашній В.А. Центральна гемодинаміка при хронічній серцевій недостатності, асоційованій з ішемічною хворобою серця і артеріальною гіпертензією в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень / В.А. Потабашній // Актуальні питання медичної науки та практики: 36. наук. праць. — 2007. — Вип. 71, т. 2, кн. 2. — С. 39—45.
12. Стешина Т.Э. Особенности суточного профиля артериального давления у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких / Т.Э. Стешина, А.И. Чесникова, В.П. Терентьев // Рос. кардіол. журн. — 2005. — № 4. — С. 24—29.
13. Фещенко Ю.І. Актуальні проблеми діагностики і терапії ХОЗЛ із супутньою патологією / Ю.І. Фещенко // Укр. пульмонол. ж. – 2009. – № 2. – С. 6.
14. Ячник А.І. ХОЗЛ і гіпертонічна хвороба: стан проблеми і сучасні підходи до терапії / А.І. Ячник // Укр. пульмонол. ж. – 2009. – № 2. – С. 9.
15. Barnes P.J. Cells and mediators of chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes, M.G. Cosio // Eur. Respir. Monogr. – 2006. – Vol. 38. – P. 130-158.

Таблиця 1. Динаміка показників кровоплину у плечовій артерії хворих до та після інфузії

Досліджувані групи хворих	Вихідний діаметр плечової артерії (d ПА), см	d ПА(см) при реактивній гіперемії через 15 хв.	d ПА(см) після інфузії	d ПА(см) після інфузії через 15хв	Товщина шару інтима медіа до інфузії(мм)	Товщина шару інтима медіа після Інфузії (мм)
ОГ(n=20)	0,39±0,02	0,43±0,01 (P2-1<0,05)	0,45±0,03 (P3-1<0,05)	0,47±0,02 (P4-1<0,05) (P4-2<0,05)	0,8±0,01	1,0±0,02 (P5-6<0,05)
КГ(n=10)	0,38±0,03	0,42±0,02 (P2-1>0,05)	0,40±0,02 (P3-1>0,05)	0,39±0,02 (P4-1>0,05) (P4-2>0,05)	0,6±0,01	0,6±0,02 (P5-6>0,05)

16. Brook R.D. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk / R.D. Brook, S. Julius // American Journal of Hypertension. – 2000. – Vol. 13, № 6. – P. S112-S122.

17. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease / J.A. Falk, S.Kadiev, G.J. Criner [et al.] // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2008. – Vol. 5. – P. 543-548.

18. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Divo, C. Cote, J.P. Torres [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2012. – Vol. 186. – P. 155-161.

19. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease / T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn et al. // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 263—268.

20. Huiart L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD / L. Huiart, P. Ernst, S. Suissa // Chest – 2005. – Vol. 128. – P. 2640-2646.

21. Yao H. Current concepts on oxidative/carbonyl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / H. Yao, I. Rahman // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2011. – Vol. 254. – P. 72-85.

Купновицкая И.Г., Дронь Л.А.

Гипертензия двух кругов кровообращения и вазодилатирующие свойства L-аргинина (острый лекарственный тест)
Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (зав. каф. - проф., д.м.н. И.Г. Купновицкая)

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Резюме. Статья раскрывает проблемы коррекции эндотелиальной дисфункции и периферической гемодинамики большого и малого кругов кровообращения у больных гипертонической болезнью II стадии, обремененную хроническим обструктивным заболеванием легких путем инфузии L-аргинина гидрохлорида в виде острого медикаментозного теста.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования является 20 больных АГ II стадии 2 степени, что протекала с ХОБЛ в фазе ремиссии без дыхательной недостаточности в возрасте $48 \pm 3,9$ года (мужчины: женщины = 1: 1) с легочной гипертензией бронхолегочного генеза, которые составили основную группу (ОГ) и им вводили L-аргинин, и 10 аналогичных больных, репрезентативного возраста и пола, которым вводили аналогичное количество (100 мл) 0,9% раствора натрия хлорида - контрольная группа (КГ). Внутривенные инфузии (L-аргинина гидрохлорида 4,2% раствор и физиологический раствор) проводили в виде острого медикаментозного теста одновременно с частотой 10 капель/мин в течение первых 10 минут, с переходом на частоту 15 капель/мин.

Результаты. Отмечено выразительное гипотензивное действие при проведении острого медикаментозного теста с L-аргинином в большом круге кровообращения в течении времени инфузии и в течении следующих суток со снижением как систолического так и диастолического артериального давления. Давление в легочной артерии имело тенденцию к снижению в течении следующих суток. При проведении функциональной пробы Целермейера-Соренсена отмечено увеличение показателя среднего значения диаметра плечевой артерии до и после экспозиции воздуха и уменьшение толщины интимы-медии.

Выводы. L-аргинина гидрохлорид проявляет одновременное гипотензивное воздействие на гипертензию большого и малого кругов кровообращения и осуществляет функциональную коррекцию эндотелиальной дисфункции, может быть использован в комплексном лечении больных АГ в сочетании с ХОБЛ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронические обструктивные заболевания легких, эндотелиальная дисфункция, L-аргинин.

Kupnovytska I.H., Dron L.A.

Hypertension of Both the Pulmonary and Systemic Circulations and the Vasodilator Properties of L-Arginine (Acute Drug Testing)
Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy (Head of the Chair - prof. Kupnovytska)

SIHE "Ivano-Frankivsk National Medical University"

Abstract. The article reveals the problem of correction of endothelial dysfunction and peripheral hemodynamics systemic and pulmonary circulation in patients with essential hypertension stage 2, burdened with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with the use of L-arginine hydrochloride in the form of acute drug test.

Materials and methods.

This study investigated 20 patients with stage 2 hypertension 2 degree burdened by stage 2 pulmonary hypertension of bronchopulmonary origin, without respiratory failure, at the age $48 \pm 3,9$ years (male: female = 1: 1). According to the treatment 20 patients with hypertension and COPD were divided into 2 groups being statistically homogenous as to the age, sex. Group 1, treatment group (TG), included 10 patients receiving of 4.2% solution L-arginine. Group 2, included 10 patients receiving, a similar number (100 mL) of 0.9% sodium chloride - control group (CG). Intravenous infusion (4.2% L-arginine hydrochloride solution) was carried out in a single acute drug test with a frequency of 10 drops / minute for the first 10 minutes with the transition to the frequency of 15 drops / min.

Results. It has been observed that chronic obstructive disease burdens the course of hypertension by peripheral hemodynamics deterioration and systolic pressure increase in the pulmonary circulation leading to heart remodeling. A number of positive effects of L-arginine on the course of the cardiovascular and respiratory

systems comorbide pathology have been established. It has been observed hypotensive effect during the acute drug test with L-arginine in systemic circulation. The pressure in the pulmonary artery tended to decrease during the next day. It has been noted increasing of brachial's artery diameter before and after exposure of air and reducing intima-media thickness during the functional test Tselermeyera-Sorenson. Conclusions. L-arginine hydrochloride induces antihypertensive effect of systemic and pulmonary circulation, provides functional correction of endothelial dysfunction and can be used in the treatment of patients with hypertension in conjunction with COPD.

Keywords: hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, L-arginine.

Надійшла 22.06.2015 року.

УДК616-07+618.2-083+578.27

Куса О.М.

Роль інфекційного фактору та стан місцевого імунітету у жінок з ризиком внутрішньоутробного інфікування

Кафедра акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти
ВДНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Провідна роль внутрішньоутробних інфекцій в генезі несприятливих наслідків вагітності визначила основні напрямки досліджень даної проблеми. Метою роботи стала оцінка стану екосистеми піхви та характеристика місцевих факторів імунітету у жінок з ризиком внутрішньоутробного інфікування. Було проведено обстеження 80 жінок з ризиком внутрішньоутробного інфікування. Контрольну групу склали 20 практично здорових жінок. Інфекційний скринінг проводили шляхом визначення видового та кількісного складу мікрофлори, бактеріоскопічного та бактеріологічного дослідження виділень, а також ідентифікації інфекційних чинників TORCH-групи

методом імуноферментного аналізу та полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР). Оцінка інфікованості парвовірусом В19 проводилась шляхом ідентифікації специфічних антитіл - IgG та IgM, показники локального імунного захисту (вміст Ig G, Ig A, Ig M в цервікальному слизі) вивчалися з використанням методу імуноферментного аналізу. В результаті проведених досліджень встановлено, що характеристика особливостей мікробіоценозу у жінок високого ступеню інфекційного ризику вже на прегравідарному етапі характеризується поліінфікуванням умовно-патогенними та патогенними мікроорганізмами з вираженою лейкоцитарною реакцією. У більшій половини пацієнток