

УЦК616.12-008.331.1-02:611-018.74]-085.225

*С.В. Савченко, П.А. Лукьянов, Б.И. Гельцер,
А.В. Тыртышикова, Е.Ф. Романченко*

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КВИНАПРИЛОМ

Владивостокский государственный медицинский университет,
Тихоокеанский институт биоорганической химии
(г. Владивосток)

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, эндотелий, квинаприл.

Гипертоническая болезнь в значительной мере определяет структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, в связи с чем не ослабевает интерес к изучению основ ее патогенеза и возможных путей фармакотерапии данной патологии [2, 3, 6]. В последние годы внимание исследователей привлекает нарушение функции эндотелия как ключевого механизма развития многих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и гипертонической болезни [1, 15]. Помимо барьерной, эндотелий выполняет множество иных функций, в том числе вазомоторную, регуляции гемостаза, регуляции анатомического строения сосудов, а также и медиаторную. Последняя определяется синтезом широкого спектра субстанций, наиболее активным из которых является оксид азота, который регулирует агрегацию тромбоцитов, их адгезию, вазодилатацию, нейротрансмиссию, клеточную защиту и т.д. [9, 15].

Противоположными свойствами обладает другой не менее известный фактор эндотелиального происхождения — эндотелин-1 [10, 14]. В физиологических концентрациях вазоконстрикторные эффекты этого пептида уравниваются действием оксида азота, простагландинов и эндотелиального гиперполяризующего фактора [7]. Однако в патологических условиях секреция эндотелина-1 резко усиливается, индуцируя мощный вазоконстрикторный эффект, несопоставимый с дилатирующим потенциалом вазорелаксирующих субстанций [14]. Эндотелий является главным источником образования плазменного антитромбина. Снижение его синтеза и высвобождения в кровь повышает риск возникновения тромбов [8]. При длительном воздействии различных повреждающих факторов (гипоксия, воспаление, гемодинамическая перегрузка и т.д.) происходит постепенное истощение дилатирующей способности эндотелия, нарушение его атромбогенных свойств, активация вазоконстрикции [2].

В настоящее время нормализация артериального давления не является единственной целью лечения гипертонической болезни. Терапевтическая стратегия здесь предусматривает воздействие на структур-

ные и функциональные изменения органов-мишеней, включая сосудистый эндотелий, что в соответствии с современными представлениями должно предупредить развитие сердечно-сосудистых осложнений. Практический интерес представляют данные о механизмах влияния антигипертензивных препаратов на состояние эндотелия сосудов.

Целью настоящей работы стала оценка динамики функционального состояния сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью при лечении квинаприлом.

В открытое проспективное исследование были включены 30 больных гипертонической болезнью I—II стадии, с артериальной гипертензией I—II степени, среднего и высокого риска в возрасте от 40 до 56 лет (в среднем — $50,2 \pm 3,4$ года). Оценивалась эффективность 12-недельного лечения ингибитором ангиотензинпревращающего фермента квинаприлом («Аккупро», в дозе 10 мг в сутки) в коррекции нарушений сосудодвигательной, нитроксидагической, эндотелинпродуцирующей и атромбогенной функций эндотелия.

Для анализа нитроксидагической и вазомоторной функций регистрировали изменения диаметра плечевой артерии ультразвуковым сканером Aloka 1700 (Япония) с линейным датчиком 5,5—7,5 МГц. Исследование выполнялось с применением вазоактивных тестов, включавших последовательное проведение следующих функциональных проб: реактивной гиперемии и холодовой пробы (вызывающих эндотелийзависимую дилатацию и вазоконстрикцию соответственно), пробы с нитроглицерином (эндотелийнезависимая реакция сосуда на оксид азота) [2, 3]. Изменение диаметра плечевой артерии на стимуляцию оксидом азота выражали в процентном эквиваленте. Фиксировали толщину комплекса «интима — медиа» плечевой артерии. Параллельно с ультразвуковым исследованием определялась концентрация в плазме крови суммы метаболитов оксида азота — нитритов и нитратов — до и после проведения проб (реактивной гиперемии и холодовой пробы). Согласно разработанной методике, для всесторонней характеристики вазомоторной функции эндотелия рассчитывали интегральные показатели по формулам:

$$\begin{aligned} \text{индекс реактивности эндотелия} &= (\text{NO}_3)_{(3)} - \text{NO}_1 : \text{NO}_1 \times 100\%, \\ \text{индекс вазодилатации} &= (d_2 - d_1) : (\text{NO}_2 - \text{NO}_1), \\ \text{индекс вазоконстрикции} &= (d_2 - d_1) : (\text{NO}_3 - \text{NO}_1), \\ \text{индекс сосудистой реактивности} &= (d_2 - d_1) : (d_3 - d_1), \\ \text{индекс NO-реактивности} &= (\text{NO}_2 - \text{NO}_1) : (\text{NO}_3 - \text{NO}_1), \end{aligned}$$

где d_1 и NO_1 — исходный диаметр артерии и уровень суммы метаболитов оксида азота в плазме крови, d_2 и NO_2 — аналогичные показатели после реактивной гиперемии; d_3 и NO_3 — после холодовой пробы [1, 2, 4, 5]. Коэффициент эндотелиальной дисфункции определяли как соотношение между индексом нитроксидагической реактивности и индексом сосудистой реактивности.

Таблица 1

Динамика показателей сосудодвигательной функции эндотелия сосудов у больных гипертонической болезнью при лечении квинаприлом

Показатель	До лечения	После лечения	p
Комплекс «интима — медиа», мм	0,70±0,04	0,61±0,02	<0,05
Диаметр плечевой артерии в покое, мм	4,02±0,18	4,43±0,21	>0,05
Эндотелийзависимая вазодилатация, %	6,20±0,47	8,63±0,62	<0,01
Вазоконстрикция, %	-13,07±1,20	-8,95±0,91	<0,05
Эндотелийнезависимая вазодилатация, %	15,10±1,13	16,27±1,20	>0,05

Забор крови из локтевой вены и все пробы выполняли утром натощак, последовательно с интервалом в 10 мин. Определение концентрации суммы нитратов и нитритов осуществляли согласно протоколу, утвержденному фирмой Biogenesis (Англия). Измерения поглощений экспериментальных проб проводили на микропланшетном спектрофотометре (Dynatech, Швейцария) при $\lambda=540$ Нм.

Для уточнения механизмов регуляции сосудистого тонуса определяли эндотелин-1 в ходе выполнения функциональных проб с дополнительным расчетом коэффициента реактивности эндотелина-1:

$$\text{коэффициент} = (\text{Эт-1}_{2(3)} - \text{Эт-1}_1) : \text{Эт-1}_1 \times 100\%,$$

где Эт-1 — исходный уровень эндотелина-1 в плазме крови, Эт-1₂ — уровень после реактивной гиперемии, Эт-1₃ — уровень после холодовой пробы.

Количественную оценку эндотелина-1 проводили иммуноферментным методом с помощью набора реактивов Endothelin-1 ELISA System (Amersham Pharmacia Biotech, Англия). Равновесие в системах синтеза оксида азота и эндотелина-1 выражали коэффициентом вазомоторного дисбаланса как отношение базального уровня суммы нитратов и нитритов к концентрации эндотелина-1 в плазме крови, в условных единицах.

Атромбогенные свойства сосудистой стенки оценивали путем анализа активности плазменного антитромбина до и после «манжеточной пробы» с последующим вычислением индекса атромбогенности как отношения показателей после и до пробы, выраженное в условных единицах [5].

Результаты обрабатывались по правилам вариационной статистики с использованием пакета программы Excel 2000. Достоверность различий между группами оценивали по критерию Стьюдента.

Показатели сосудодвигательной функции представлены в табл. 1. Толщина комплекса «интима — медиа» статистически значимо уменьшалась. В покое средний диаметр плечевой артерии на фоне лечения достоверно не изменился. Прирост диаметра артерии во время реактивной гиперемии, рассчитанный по общепринятой методике, на фоне лечения квинаприлом существенно превышал аналогичный показатель до начала терапии. Ответная реакция на сосудосуживающий стимул — холод — под влиянием квинаприла была значительно меньше, чем до лечения.

После 12-недельной терапии достоверно повышалось базальное содержание суммы нитратов и нитритов в плазме крови. Увеличивалась также концентрация метаболитов оксида азота при выполнении пробы реактивной гиперемии, о чем свидетельствовала динамика индекса нитроксид-реактивности эндотелия: до лечения — 17,72±1,26 и после лечения — 21,10±0,73% ($p<0,01$). Кроме того, уменьшалась инактивация оксида азота под воздействием холода. Так, индекс нитроксид-реактивности эндотелия после холодовой пробы достоверно возрастал. Исходный (до пробы) уровень эндотелина-1 снизился. Параллельно наблюдалось уменьшение лабильности системы, продуцирующей данный вазоконстриктор: коэффициент реактивности эндотелина-1 при холодовой пробе до начала терапии под влиянием препарата снизился (табл. 2). По окончании 12 недель приема квинаприла наблюдалось повышение активности плазменного антитромбина после проведения аналогичной пробы (табл. 3).

Обобщая результаты проведенных ранее исследований, можно сказать, что в каждый момент времени тонус сосудов, а следовательно, и уровень артериального давления определяется балансом вазоконстрикторных и вазодилаторных влияний на гладкомышечные волокна сосудистой стенки [9, 15]. Расчет предложенных нами интегральных индексов и коэффициентов позволил комплексно оценить вазомоторные реакции с учетом дилатационного и констрикторного компонентов сосудодвигательной функции эндотелия, а анализ их динамики продемонстрировал механизмы эндотелиймодулирующих эффектов антигипертензивных препаратов.

Величина индекса сосудистой реактивности отражает равновесие в реакциях сосудистого эндотелия на противоположные по воздействию вазомоторные пробы и его способность регулировать тонус сосудов. Индекс нитроксидергической реактивности учитывает прирост и снижение концентрации оксида азота во время достижения дилатационных и констриктивных эффектов и позволяет стандартизировать вазомоторные реакции с учетом ответов нитроксидергической системы кровеносного русла. Значение коэффициента вазомоторного дисбаланса, учитывающего соотношение уровня суммы метаболитов оксида азота в плазме крови и эндотелина-1, демонстрирует

Таблица 2

Динамика показателей метаболической активности сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью на фоне лечения квинаприлом

Показатель		До лечения	После лечения	p
Базальный уровень суммы метаболитов оксида азота, мкмоль/л		17,60±0,75	20,18±1,01	<0,05
Сумма метаболитов оксида азота, мкмоль/л	реактивная гиперемия	20,94±1,20	24,75±1,11	<0,05
	холодовая проба	14,72±1,22	18,10±1,09	<0,05
Индекс нитроксид-реактивности эндотелия, %	реактивная гиперемия	20,72±1,26	23,12±0,73	<0,01
	холодовая проба	-16,21±1,38	-11,41±1,10	<0,05
Базальный уровень эндотелина-1, пкг/мл		40,23±4,75	20,17±3,04	<0,01
Эндотелин-1, пкг/мл	реактивная гиперемия	43,07±4,80	21,46±2,59	<0,01
	холодовая проба	48,19±5,16	22,12±2,94	<0,01
Коэффициент реактивности эндотелина-1, %	реактивная гиперемия	7,26±0,55	6,31±0,37	>0,05
	холодовая проба	16,04±1,63	9,33±0,74	<0,01

преобладание вазодилатирующих или вазоконстрикторных процессов в сосудистом русле. Предложенный нами коэффициент эндотелиальной дисфункции наглядно показывает соответствие между состоянием нитроксидергической системы эндотелия и сосудистой реактивностью.

Анализ динамики интегральных индексов подтвердил улучшение функционального состояния сосудистого эндотелия под влиянием квинаприла (рис.). Отмечено увеличение более чем в два раза среднего значения индекса сосудистой реактивности и достоверного повышения индекса нитроксидергической реактивности, что подтвердило нарастание вазодилатирующих и снижение вазоконстрикторных реакций эндотелия сосудов при лечении квинаприлом. Коэффициент вазомоторного дисбаланса статистически значимо возрастал почти вдвое. Значение коэффициента эндотелиальной дисфункции закономерно уменьшалось почти вдвое.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента приводят к снижению периферической ар-

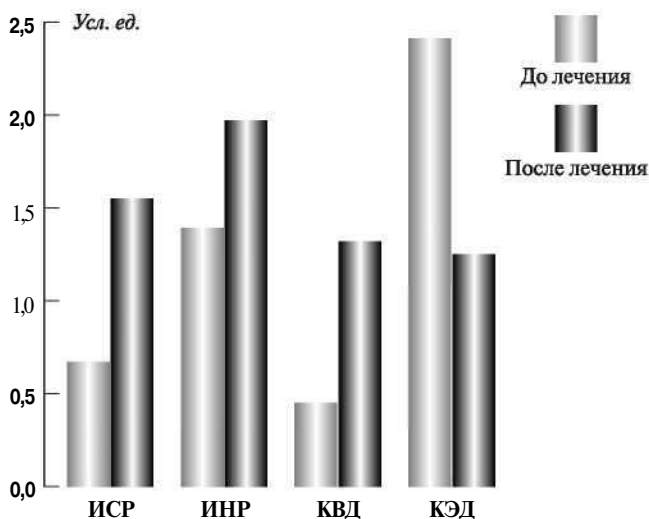


Рис. Динамика интегральных индексов у больных гипертонической болезнью на фоне лечения квинаприлом. ИСР - индекс сосудистой реактивности, ИНР - индекс нитроксидергической реактивности, КВД - коэффициент вазомоторного дисбаланса, КЭД - коэффициент эндотелиальной дисфункции.

Таблица 3

Динамика показателей атромботических свойств сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью при лечении квинаприлом

Показатель	До лечения	После лечения	p
Плазменный анти-тромбин исходно, %	102,61±7,11	101,53±6,39	>0,05
Плазменный анти-тромбин — проба, %	91,43±6,26	111,85±6,71	<0,05
Индекс атромбогенности, у.е.	0,88±0,06	1,11±0,09	<0,05

териальной резистентности у больных гипертонической болезнью, что обусловлено некоторыми терапевтическими эффектами, присущими этим лекарственным средствам. Во-первых, блокирующим действием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на превращение неактивного декапептида ангиотензина I в активное соединение ангиотензин II, обладающее мощным сосудосуживающим действием и стимулирующим выработку альдостерона. Во-вторых, имеет место вмешательство в дегенерацию вазодепрессорного пептида — брадикинина и простагландина E₂, вызванное идентичностью ангиотензинпревращающего фермента брадикиназе, что способствует продуцированию эндотелиальными клетками оксида азота, вазодилатирующих простагландинов и тем самым определяет релаксацию сосудистых гладких мышц, подавление пролиферации гладкомышечных клеток и снижение агрегации тромбоцитов [11, 13, 15]. Кроме того, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента могут центрально (за счет преганглианарного эффекта) и не центрально (снижение уровня ангиотензина II), уменьшать влияние норадреналина и одновременно снижать возможность вазоконстрикторного ответа сосудистой стенки. К тому же квинаприл обладает высокой аффинностью к тканям за счет своей липофильности, поэтому блокирует не только циркулирующую, но и тканевую ренин-ангиотензиновую систему [12].

Оценивая эффективность квинаприла по показателям функционального состояния эндотелия, можно отметить существенное повышение степени эндотелийзависимой вазодилатации, снижение толщины комплекса «интима — медиа» и вазоконстрикции. При лечении квинаприлом увеличивается плазменное содержание метаболитов оксида азота и реактивность нитроксидпродуцирующей системы сосудистого эндотелия, на фоне еще более выраженного снижения уровня эндотелина-1 в плазме крови и лабильности эндотелиальной системы, отвечающей за синтез данного вазоконстриктора. Кроме того, через 12 недель указанной антигипертензивной терапии происходит повышение антикоагуляционного потенциала эндотелиальных клеток. Изменения значений интегральных индексов функциональной активности сосудистого эндотелия отражают позитивное влияние квинаприла на регуляцию эндотелием сосудистого тонуса.

Литература

1. Бувальцев В.И. // *Международный медицинский журнал*. - 2001. - №3. - С. 202-209.
2. Гельцер Б.И., Котельников В.Н. *Суточные ритмы артериального давления при артериальной гипертензии: патофизиологические и хронотерапевтические аспекты*. — Владивосток : Дальнаука, 2002.
3. Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Савченко СВ. // *Тер. архив*. - 2002. - № 12. - С. 34-37.
4. Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Савченко СВ., Плотникова И.В. *Способ комплексной оценки вазомоторной функции сосудистого эндотелия*. — Патент на изобретение № 2209587 Россия, МПК6 А61В5/02 (Заявлено 13.06.2001 г. № 2001116265, зарегистрировано 10.11.2003 г.).
5. Гельцер Б.И., Савченко СВ., Котельников В.Н., Плотникова ИВ. // *Кардиология*. - 2004. - №4 - С. 24-29.

6. Гогин Е.Е. *Гипертоническая болезнь*. — М.: Медицина, 2001.
7. Гомазков О.А. // *Кардиология*. - 2001. — № 2. — С. 50-58.
8. Давидович ИМ., Паршина Т.А., Ушакова О.В. // *Клин, фармакол. и тер.* - 1999. - №8(2). - С. 87-88.
9. Затеищиков Д. А., Минушкина ДЮ., Кудряшова О.Ю. и др. // *Кардиология*. - 2001. - № 6. - С. 14-17.
10. Cardillo C, Campia U., Kilcoyne CM. et al. // *Circulation*. - 2002. - No. 105. - P. 452-455.
11. Cloux J. // *J. Am. Col. Cardiol.* - 2000. - No. 1. - P. 67-70.
12. Culy C.R., Jarvis B. // *Drugs*. - 2002. - No. 62 (2). - P. 339-342.
13. Dzau V., Bernstein K, Celermajer D. et al. // *Am. J. Cardiol.* - 2001. - No. 88, Suppl. L. - P. 1-20.
14. McEniery CM.; Wilkinson I.B.; Jenkins D.G. et al. // *Hypertension*. - 2002. - No. 40. - P. 202-210.
15. Taddei S., Ghiadoni L., Virdis A. et al. // *Curr. Pharm. Des.* - 2003. - No. 9(29). - P. 2385-2402.

Поступила в редакцию 08.07.2006.

FUNCTIONAL CONDITION OF THE ENDOTHELIUM AT HYPERTONIC PATIENTS AT QUINAPRIL TREATMENT

S. V. Savchenko, P.A. Luk'anov, B.I. Geltser, A. V. Tyrtysnikova, E.F. Romanchenko
Vladivostok State Medical University, Pacific institute of bioorganic chemistry (Vladivostok)

Summary — The changes in functional condition of vascular endothelium at 30 hypertonic patients are investigated at Quinapril treatment. During the treatment the increase of endothelial-dependent vasodilatation, decrease in vasoconstriction, increase in the plasma metabolites of the nitrogen oxide and reactivity of the nitroxid-ergic system, big reduction in a level of the endothelin1 in plasma and liability endothelin1-producing system, the increase in atrombogenic properties of the endothelium cells has been marked. The changes of values of integrated indexes of functional activity of vascular endothelium confirm endothelium modulating effect of Quinapril.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 2, p. 45-48.

УДК 616.12-008.331.1:614.2:167.2

СВ. Юрлова, Л.Е. Кривенко

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, качество жизни.

В последние десятилетия значительно возрос интерес к изучению качества жизни (КЖ). Важность данного понятия отмечена во многих исследованиях. Основным методом оценки здесь является анкетирование. Существует множество методик, которые различаются как по объему, так и по спектру охвата компонентов КЖ. Все они представляют собой ан-

кеты, заполняемые либо самим пациентом, либо при участии специально обученного персонала. К опросникам предъявляют строгие требования. Они должны быть универсальными (охватывать все параметры здоровья), надежными, чувствительными, воспроизводимыми, простыми в использовании, краткими, стандартизованными (предлагается единый вариант стандартных вопросов и ответов для всех групп респондентов), оценочными (давать количественную оценку параметров здоровья) [1, 4, 6].

Большое количество исследований КЖ проведено в кардиологии, где использовались различные методики, и только единичные статьи за последние 5 лет посвящены исследованию КЖ при гипертонической болезни (ГБ) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и без нее.

Важным аспектом для оценки КЖ в данной области является определение функциональных воз-