

УДК: 616.127-004-092:611-018.74

## СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНГИБИТОРАМИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

В.Г. Псарева

Харьковская медицинская академия последипломного образования

### РЕЗЮМЕ

Автором представлены данные изучения у 69 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), обусловленной ишемической болезнью сердца (ИБС), показателей характеризующих функцию эндотелия. Изучалось содержание в периферической крови эндотелина-1, циклических аденозинмонофосфата и гуанозинмонофосфата (цАМФ и цГМФ) и метаболита простаглицина, 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub>. У больных ХСН наблюдается прогрессирующее по мере её уразвития повышение содержания эндотелина-1 и цАМФ, достигающее наибольшего уровня при IV функциональном классе ХСН и снижение уровня цГМФ. Модуляторы ренин-ангиотензиновой системы, эналаприл и лозартан, существенно уменьшают уровень эндотелина-1 в крови, что более значимо при лечении ингибитором ангиотензин-превращающего фермента эналаприлом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая сердечная недостаточность, дисфункция эндотелия, эндотелин-1

Постановка проблемы в общем виде. Важнейшим звеном в разработке новых направлений лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) явилось осознание ключевой роли периферического вазоспазма и увеличения циркулирующего объема крови, как главных механизмов поддержания адекватного перфузионного давления в жизненно важных органах в условиях снижающегося сердечного выброса. Однако длительно существующая повышенная пост-, а затем и преднагрузка на сердце (артериовенозная вазоконстрикция) со временем сами становятся причиной и патогенетическим механизмом последующего повреждения сердечной мышцы и прогрессирования ХСН [4,6].

Эта теоретическая предпосылка обусловила применение для лечения декомпенсированных больных различных групп периферических вазодилататоров и сконцентрировала внимание исследователей на изучении нейрогуморальных систем, ответственных за системную вазоконстрикцию и особенно ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В свою очередь это привело к созданию нового класса лекарственных препаратов модулирующих активность РААС – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА-II) [5].

Обязательным механизмом развития ХСН можно считать повышение вазоконстрикторных реакций за счет усиления взаимодействий эндотелия с гладкомышечными компонентами сосудистой стенки в сочетании с пролиферацией и образованием внеклеточного вещества гладкомышечными клетками [1]. Последнее свидетельствует в

пользу концепции, что дисфункция эндотелия имеет важное значение для создания отрицательных влияний в сосудистой стенке и нарушения функции гладкомышечных и других клеток сосудистой стенки при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Связь проблемы с важными научными или практическими заданиями. Работа выполнена в соответствии с комплексной научно-исследовательской работой кафедры терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования «Состояние морфофункциональных характеристик сердца, нейрогуморальных систем и липидного обмена у больных хронической сердечной недостаточностью и их коррекция», № госрегистрации 0102U002553.

Анализ последних исследований и публикаций. Регуляция сосудистого тонуса эндотелием осуществляется путем образования и высвобождения эндотелиальными клетками вазодилаторных и вазоконстрикторных субстанций, в частности, эндотелина-1, эндотелин-зависимого расслабляющего фактора, простаглицина и других [1, 3]. Эндотелин-зависимый расслабляющий фактор и простаглицин, вырабатываемые эндотелием, вызывают релаксацию гладкомышечных клеток путем стимулирования образования циклического гуанозинмонофосфата. Эндотелин-1 в фармакологических и патофизиологических концентрациях действует за счет связывания со специфическими рецепторами гладкомышечных клеток сосудов и вызывает системную, почечную и коронарную вазоконстрикцию [2, 9]. Эндотелин-1 обладает также митогенной активностью, действуя как ростовой фактор при заболеваниях, характеризующихся вазоспастическими реак-

циями и усилением митогенной активности отдельных клеточных популяций, таких как гладкомышечные клетки и моноциты [2, 8, 9]. Последнее, имеет важное значение при ремоделировании сердечно-сосудистой системы у больных ХСН [9]. Фармакологические эффекты эндотелина-1 усиливаются ангиотензином II и катехоламинами, что позволяет говорить о синергизме фармакодинамических влияний и возможности влиять на состояние вазопрессорных систем в целом за счет парциального воздействия на одну из систем [9].

Увеличение вазоконстрикторной реакции с одной стороны может быть обусловлено снижением образования эндотелин-зависимого расслабляющего фактора, а с другой – результатом увеличенного высвобождения эндотелина-1 эндотелием сосудов [8].

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. С этой точки зрения изучение содержания эндотелина-1 (Э-1) и других гуморальных факторов регуляции сосудистого тонуса и медикаментозная коррекция выявленных нарушений представляет важное направление в изучении проблемы сердечной недостаточности [3]. Все вышеизложенное и легло в основу целей и задач целенаправленного исследования роли дисфункции эндотелия, составляющей основу её развития. В настоящее время такой подход к проблеме патогенеза сердечной недостаточности привлекает большое число сторонников, так как может стать основанием для разработки новых концептуальных направлений лечения.

Целью исследования явилось изучение влияния модуляторов РААС, эналаприла и лозартана, при ХСН на основании изучения содержания в крови факторов, характеризующих эндотелиальную функцию: эндотелина-1, метаболита простациклина, 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub>, циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в зависимости от выраженности ХСН.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились больные ХСН, обусловленной ишемической болезнью сердца. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и функциональный класс (ФК) ХСН определяли по Нью-Йоркской клинической классификации (NYHA).

Обследование проведено у 69 больных хронической ишемической болезнью сердца, из которых ХСН установлена у 51 больного, у 18 – ХСН отсутствовала. Мужчин – 45 и женщин 24, в возрасте от 42 до 68 лет, сред-

ний возраст (52±6,7) лет. Контрольная группа состояла из 21 здорового лица без сопутствующей ХСН соответствующей возрастной группы. Из общего количества больных с ХСН в соответствии с классификацией NYHA I функциональный класс (ХСН-I) установлен у 19, II ФК – 14, III ФК – у 9 больных и IV ФК – у 9 больных. Из 69 обследованных больных 30 принимали эналаприл (ренитек) 20 мг/сут и 37 лозартан (козаар) 100 мг/сут.

Исследование эндотелиальной функции проводилось путем определения содержания в крови эндотелина-1 иммунологическим методом (фирма DRG, США), циклического гуанозинмонофосфата, циклического аденозинмонофосфата и метаболита простациклина, 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub>, иммуноферментными методами. Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами параметрической и непараметрической статистики на персональном компьютере IBM с использованием стандартного пакета «Statistica 2000».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение с контролем полученных данных показало (табл. 1), что у больных с хронической ишемической болезнью сердца и отсутствием ХСН имеет место повышение содержания цАМФ в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ), снижение содержания цГМФ на 13,5% и повышение содержания эндотелина-1 на 26,8% ( $p < 0,05$ ) при содержании 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> на уровне здоровых лиц. При возникновении ХСН-I уровень цАМФ был также увеличен в 2,5 раза по сравнению с контролем при еще более сниженном содержании цГМФ (на 31,1%;  $p < 0,01$ ), увеличенном содержании эндотелина-1 (на 19,6%;  $p < 0,05$ ) и некотором увеличении 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> до (100,8±24,7) пмоль/л норма (84,4±11,6) пмоль/л. ХСН-II характеризовалась высоким уровнем цАМФ в крови, некоторым увеличением цГМФ до (7,9±1,78) нмоль/л, в контроле (7,4±1,3) нмоль/л, повышенным уровнем эндотелина-1 на 27,8% ( $p < 0,01$ ) и 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> на 38,4% ( $p < 0,05$ ). При ХСН-III изменение содержания нейрогуморальных и клеточных факторов были аналогичны предыдущим. При этом уровень цАМФ был увеличен в 2,8 раза и понижено содержание цГМФ на 10,8% при некотором увеличении содержания 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> на 19,2%. Существенно увеличился уровень эндотелина-1, на 75% (по сравнению с контролем и на 42% по сравнению с предыдущей группой ХСН-II). Максимальных изменений уровень эндотелина-1 достиг у больных ХСН-IV. Он увеличился до (24,0±6,73) пг/мл, превышая как уровень кон-

трольной группы, так и содержание у больных с ХСН меньшей степени. При этом имело место высокое (на 61% по сравнению с контролем;  $p < 0,001$ ) повышение содержания цАМФ по сравнению с контролем, низкий уровень цГМФ и незначительно увеличенный 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> (на 17,4%).

Изменение содержания этих веществ под влиянием лечения модуляторами РААС, эналаприлом и лозартаном, характеризовались следующим образом (табл. 1). Уровень цАМФ увеличился при всех ФК ХСН, в то время как содержание цГМФ существенно не изменилось, а содержание 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> незначительно увеличилось при всех ФК ХСН. Во всех группах больных снизился

уровень Э-1. При отсутствии ХСН он уменьшился на 2,8%, при ХСН-I – на 3%, ХСН-II – на 3,5%, ХСН-III – на 12,2% ( $p < 0,05$ ) и особенно ХСН-IV – на 58,8% ( $p < 0,001$ ). Сравнительная оценка влияния эналаприла и лозартана (табл. 2) на уровень цАМФ, цГМФ, Э-1, 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> показала, что как эналаприл, так и лозартан приводили к повышению содержания цАМФ на 28,5% ( $p < 0,05$ ) и 8,0% соответственно, незначительному снижению цГМФ и отсутствию изменения содержания 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub>. Уровень Э-1 при этом снизился при лечении эналаприлом на 24,8% ( $p < 0,01$ ) и лозартаном на 4% по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 1

## Клеточно-эндотелиальные факторы у больных с хронической ХСН при ИБС (M±SD)

| ФК ХСН   | ЦАМФ, нмоль/л |               | цГМФ, нмоль/л |               | Э-1, пг/мл |               | 6-кето-ПГФ <sub>1α</sub> , пмоль/л |               |
|----------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------|---------------|------------------------------------|---------------|
|          | До лечения    | После лечения | До лечения    | После лечения | До лечения | После лечения | До лечения                         | После лечения |
| 0        | 28,4±4,65*    | 32,9±8,15     | 6,4±1,17*     | 5,8±1,37*     | 7,1±1,65*  | 6,9±1,48*     | 85,7±21,3                          | 96,2±18,4     |
| I        | 27,1±7,13*    | 28,9±6,18     | 5,1±1,37*     | 6,2±1,49*     | 6,7±1,57*  | 6,5±1,49      | 100,8±24,7                         | 102,8±23,29   |
| II       | 21,7±4,18*    | 28,0±4,37     | 7,9±1,78      | 7,3±1,86      | 6,9±1,59*  | 6,4±1,53      | 118,5±32,6*                        | 125,5±21,8*   |
| III      | 31,4±6,11*    | 34,3±6,93     | 6,6±1,96      | 6,0±1,24*     | 9,8±1,84*  | 8,6±1,57*     | 101,8±29,8                         | 103,5±23,3    |
| IV       | 18,2±4,12*    | 23,4±5,79     | 6,1±1,75*     | 4,5±1,12*     | 24,0±6,73* | 9,9±2,13*     | 100,6±22,14*                       | 129,4±22,2*   |
| Контроль | 11,3±2,6      | -             | 7,4±1,3       | -             | 5,6±1,5    | -             | 85,4±11,6                          | -             |

\*  $p < 0,01$  по сравнению с контролем

Таблица 2

Содержание цАМФ, цГМФ, Э-1 и 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> у больных хронической ХСН под влиянием лечения модуляторами РААС эналаприлом и лозартаном (M ± SD)

| Препарат  | ЦАМФ, нмоль/л |               | цГМФ, нмоль/л |               | Э-1, пг/мл |               | 6-кето-ПГФ <sub>1α</sub> , пмоль/л |               |
|-----------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------|---------------|------------------------------------|---------------|
|           | До лечения    | После лечения | До лечения    | После лечения | До лечения | После лечения | До лечения                         | После лечения |
| Лозартан  | 21,4±6,3      | 27,5±7,2*     | 6,8±1,96      | 6,4±1,79*     | 7,6±2,76*  | 7,3±2,16*     | 95,5±23,5                          | 92,6±26,9     |
| Эналаприл | 17,4±4,7      | 18,8±1,1      | 6,1±2,17      | 5,7±1,84*     | 6,1±1,96   | 5,2±1,37*     | 104,8±29,4                         | 104,2±28,9    |

\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходным

Если рассматривать изменения содержания эндотелина-1, 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> и цГМФ, как характерные биохимические признаки участия эндотелия в процессах регуляции сосудистого тонуса, то можно утверждать, что ХСН характеризуется увеличением образования прессорного фактора – эндотелина-1 и недостаточной продукцией эндотелий-связанного расслабляющего фактора – оксида азота, что подтверждается снижением содержания цГМФ у больных.

Вместе с тем имеет место тенденция к увеличению синтеза простаглицлина, действие которого направлено противоположным образом и призвано, в какой-то мере, уменьшить вазопрессорные влияния избыточной продукции эндотелина-1 и недостатка образования оксида азота. Возможно, лечение ингибитором ангиотензин-превращающего фермента эналаприла и блокатором рецепторов ангиотензина II лозартаном при-

водит к уменьшению синтеза и влияния эндотелина-1 за счет снижения его содержания в крови и увеличение синтеза простаглицлина. При этом влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента, эналаприла, более значимо. Об этом свидетельствует более значимое снижение концентрации эндотелина-1 в крови, в то время как при использовании лозартана эти изменения весьма незначительны. Умеренное снижение содержания эндотелина-1 в крови больных ХСН-I-II ФК указывает все же на ограниченное влияние этих групп лекарственных средств на механизмы высвобождения эндотелина-1 на ранних стадиях ХСН. Существенное снижение содержания эндотелина-1 при ХСН-III и особенно ХСН-IV свидетельствуют с одной стороны о большем влиянии ИАПФ на высвобождение эндотелина-1 при тяжелой степени ХСН, а с другой стороны о более значительном вкладе РААС в механизмы вы-

свободження ендотеліна-1. Більше значиме зниження рівня ендотеліна-1 в крові під впливом еналаприла, можливо, залежить від посилення місцевого утворення ангіотензину II, його тканевого походження.

ХСН характеризується не тільки зниженням адекватного рівня гемодинаміки, но і перерозподілом регіонарного кровотоку в користь коронарного, мозгового і ниркового за рахунок висцерального і кожного [5, 6, 7]. В цих процесах важливе значення належить симпатическій нервовій і ренін-ангіотензін-альдостеронової системі і судинному ендотелію з його здатністю синтезувати вазорелаксуючі і вазоконстрикторні речовини [1, 8, 9].

Зниження адекватного серцевого викиду призводить до посилення функціонування компенсаторних механізмів, направлених на збільшення об'єму циркулюючої крові, затримку натрію і води, активації ренін-ангіотензін-альдостеронової системи [1]. Одним із синергістів дії РААС і симпатико-адреналової системи є ендотеліна-1 [8, 9], фізіологічна роль якого пояснюється дією як місцевого паракринного фактора, так і циркулюючого гормону, який бере участь в реалізації дії цих систем в умовах хронічного зменшення серцевого викиду. В експериментальних моделях серцевої недостатності була виявлена підвищене утворення місцевого тканевого ендотеліна-1 в серці, легенях, аорті, нирках [8, 9]. Підвищення рівня циркулюючого ендотеліна-1

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев Ю.В. // Серд. недостат. 2000. Т.1. № 4. С. 6-13.
2. Белоусова А.К. // Успехи совр. биологии. 1999. Т. 119. № 4. С. 345-358.
3. Визир В.А., Березин А.Е. // Укр. кардіол. журнал. 1999. № 4. С. 53-56.
4. Воронков Л.Г. // Укр. кардіол. журнал. 1999. № 6. С. 7-14.
5. Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.H. et al. // Circulation. 2001. Vol. 104. P. 2996-3007.
6. Mann D.L. // Circulation. 1999. Vol. 100/ № 9. P. 999-1008.
7. Remme W.J., Swedberg K // Eur. Heart J. 2001. Vol. 22. P. 1527-1560.
8. Gibbons G.H. // Am.J.Cardiol. 1997. Vol. 79. № 5. P. 3-8.
9. Haynes W.G., Webb D.J. // J. Hypertension. 1998. Vol. 16. № 8. P. 1081-1098.

## СТАН ЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ПРИ ЛІКУВАННІ ІНГІБІТОРАМИ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ

*В.Г. Псарьова*

Харківська медична академія післядипломної освіти

#### РЕЗЮМЕ

Нами обстежено 69 хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН), яка обумовлена ішемічною хворобою серця (ІХС). Вивчалися чинники, які відображають функцію ендотелію, такі як вміст ендотеліну-1, циклічних аденозін- та гуанозинмонофосфату (цАМФ, цГМФ) та метаболіту простагліну, 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub>. Встановлено, що для ХСН є властивим підвищення рівня ендотеліну-1, який досягає максимального рівня при IV функціональному класі ХСН, та зменшення рівня цГМФ. Модулятори

уючого ендотеліна-1 являється проявленням того, що ендотеліна-1, являясь первичним локальним паракринним фактором, відображає збільшення рівня синтезу і секреції в крові ендотеліна-1 при ХСН, а надмірна вазопресорна активність ендотеліна може ефективно коррегироватися медикаментозними засобами.

#### ВЫВОДЫ

1. ХСН, обусловленная ИБС, характеризуется наличием эндотелиальной дисфункции, основные проявления которой представлены повышением содержания эндотелина-1 и снижением цГМФ, как показателя активности образования оксида азота.
2. Максимального повышения содержания в крови уровень эндотелина-1 достигает при ХСН-IV ФК.
3. Одним из механизмов действия модуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эналаприла и лозартана, является способность уменьшать содержание эндотелина-1 в крови, более выраженная у эналаприла.

Перспектива дальнейших исследований в данном направлении. Дальнейшая разработка методов медикаментозного воздействия на степень дисфункции эндотелия и снижение обнаруженного увеличения эндотелина-1 позволит нормализовать эндотелиально-тканевые взаимоотношения и сформировать новое направление лечения ХСН.

ренін-ангіотензинової системи еналаприл та лозартан істотно зменшують рівень ендотеліну-1 в крові, що більш притаманне інгібітору ангіотензин-перетворюючого ферменту, еналаприлу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічна серцева недостатність, дисфункція ендотелію, ендотелін-1

## **THE STATE OF ENDOTHELIAL PROCESSES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE UNDER TREATMENT OF INHIBITORS OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM**

*V.G. Psarheva*

The Medical Postgraduate Academy of Kharkov

---

### **SUMMARY**

We examined 69 patients with chronic heart failure (HF) caused by ischemic heart disease. It was examined endothelial function such as endothelin-1, cAMP, cGMP and 6-keto-PGF<sub>1α</sub> contents. It was determined that HF has high endothelin-1 level, wich is most in HF IV functional classes, and has low cGMP level. Enalapril and losartan inhibit the activity of RAAS function.

**KEY WORDS:** chronic heart failure, disfunction of endothelium, endothelin-1