

## КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТА ПЕРИНДОПРИЛ У ПАЦИЕНТОВ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

*Р.Е. Калинин, И.А. Сучков*

Рязанский государственный медицинский университет, Рязань, Россия

## CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION WITH PERINDOPRIL IN PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE OF LOWER EXTREMITIES

*R.E.Kalinin, I.A.Suchkov*

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

© Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, 2012

В статье проведена оценка влияния периндоприла на функциональное состояние эндотелия. Доказана эффективность исследуемого препарата в стимуляции секреции оксида азота (II), коррекции функционального состояния эндотелия. Доказано, что периндоприл может быть использован в качестве эндотелиотропного препарата у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей для профилактики развития рестеноза зоны реконструкции после оперативного вмешательства. Сформулировано понятие эндотелиального резерва, которое заключается в возможности адекватного ответа эндотелия на стимулирующие факторы путём выработки оксида азота.

**Ключевые слова:** функциональное состояние эндотелия, периндоприл, коррекция эндотелиальной дисфункции.

The article represents evaluation of perindopril's effect on functional state of endothelium. Its efficacy in stimulation of nitric oxide (II) secretion and correction of functional state of endothelium has been proven. Perindopril may be used for prophylaxis of restenosis of reconstruction zone following operative treatment in patients with peripheral arterial occlusive disease. The article introduces the concept of endothelial reserve, representing the possibility of adequate response of endothelium to stimulating factors through production of nitric oxide.

**Key words:** functional state of endothelium, perindopril, correction of endothelial dysfunction.

### Введение

Функциональному состоянию эндотелия придаётся большое значение в изучении этиологии, патогенеза облитерирующего атеросклероза, прогрессирования заболевания, развитии осложнений [1–3]. Основным активным метаболитом, определяющим функциональное состояние эндотелия, большинством авторов признаётся оксид азота (II) (NO), обладающий широким спектром биологических эффектов [3, 4]. Считается, что снижение уровня NO у пациентов является фактором риска прогрессирования атеросклероза, рестеноза зоны реконструкции после хирургического лечения, между тем доказано, что повышение уровня NO имеет благоприятный прогностический признак [5]. Таким образом, ключевые роли играют процессы синтеза оксида азота.

NO-зависимая релаксирующая реакция находится в норме в состоянии равновесия с кон-

стрикторными эффектами ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [6, 7]. Однако в процессе развития атеросклероза начинает преобладать РАС. Так, ангиотензин II (АТ-2) обладает прямыми повреждающими эндотелий эффектами. В частности, он расщепляет брадикинин на неактивные продукты, ингибируя тем самым выработку NO. Кроме того, АТ-2 способствует выработке активного кислорода, вызывая «окислительный стресс», который также нейтрализует уже выработанный NO. Ангиотензин II через рецептор воздействует на универсальный фактор транскрипции (NFkB), который способствует выработке провоспалительных веществ: молекул адгезии, цитокинов, хемоаттрактантов, что является одним из основных повреждающих эффектов в развитии и прогрессировании атеросклероза [8].

Возможный путь коррекции дисбаланса между NO и АТ-2 – это прием препаратов группы

ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ), который подтвержден в экспериментальных работах [9]. Ингибируя действие фермента, эти препараты соответственно противостоят двум точкам приложения энзима. С одной стороны, это собственно ингибирование выработки АТ-2, а с другой – ингибирование разложения брадикинина, который, как уже говорилось, обладает сосудорасширяющей активностью. Исходя из этого, можно предположить, что ИАПФ должны блокировать этот механизм, проявляя тем самым антиатеросклеротическое действие. Таким образом, ИАПФ способны улучшать или, по крайней мере, восстанавливать функциональное состояние эндотелия [9, 10]. За счет увеличения содержания брадикинина происходит нарастание экспрессии генов эндотелиальной NO-синтазы. С другой стороны, уменьшается окислительный стресс. В итоге происходит повышение образования NO и уменьшение его патологического разрушения.

Согласно данным различных авторов, распространенность гипертонической болезни у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) составляет от 42 до 74% [1, 3], поэтому появляется возможность длительно проводить эндотелиотропную терапию ИАПФ в течение необходимого периода времени.

**Цель исследования:** изучить эффективность коррекции эндотелиальной дисфункции приемом препарата периндоприл у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

### Материалы и методы

Работа поддержана грантом Президента РФ №МД-2536.2011.7. В рамках работы проведено лечение 85 пациентов.

Первую группу составили 25 пациентов, которым выполнялись реконструктивные операции на артериях нижних конечностей (бедренно-подколенное протезирование, аортобедренное протезирование), страдающих IIб–III стадиями ОААНК по классификации Фонтена – Покровского.

Вторую группу составили 30 пациентов, страдающих IIа–III стадиями ОААНК по классификации Фонтена – Покровского, которые получали консервативную терапию и препарат периндоприл с целью коррекции эндотелиальной дисфункции.

Третью группу составили 30 человек, страда-

ющих IIа–III стадиями ОААНК, которые получали традиционную консервативную терапию, включающую препараты, улучшающие реологию крови, микроциркуляцию, дезагреганты, гипохолестеринемические средства, внутривенную лазеротерапию, магнитотерапию.

Контрольную группу составили здоровые добровольцы, у которых проводили однократное определение исследуемых показателей.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям и терапии.

Всем пациентам проводилась комплексная оценка биохимического статуса путем определения показателей, отражающих ФСЭ (оксид азота (II) (NO), эндотелин-1 (Э-1), С-реактивный белок (СРБ), супероксиддисмутаза (СОД)), интегральная оценка перекисного окисления липидов (ПОЛ), глутатионпероксидаза (ГП)). Забор крови у пациентов осуществляли при поступлении в стационар до начала лечения, после операции и через 1, 3, 6 месяцев лечения.

Также всем пациентам выполнялось определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), расстояние безболевой ходьбы, которые мониторировались до начала лечения и через 1, 3, 6 месяцев лечения.

Для коррекции функционального состояния эндотелия (ФСЭ) и профилактики рестеноза зоны реконструкции применялся периндоприл (престариум® А, «Servier», Франция) в дозе 5, 10 мг в сутки в зависимости от выраженности гипертонической болезни в течение всего срока наблюдения. Дозирование данных препаратов осуществлялось согласно рекомендациям кардиолога.

### Результаты и их обсуждение

Полученные результаты представлены ниже в виде диаграмм и таблиц.

Исходный биохимический статус пациентов различных групп, оценивали до начала терапии или операции, который представлен в таблице 1. В первой группе мы повторно проводили определение исследуемых показателей после операции, чтобы оценить влияние операции на ФСЭ.

Как видно из табл. 1, базальный уровень секреции оксида азота у пациентов 1 группы ниже, чем у пациентов других групп. Анализируя состав групп, мы выявили, что в первой группе преобладали пациенты со IIб–III стадией заболевания по Фонтену – Покровскому, а в других группах были пациенты с IIа стадией и практически отсутствовали пациенты с III стадией заболевания. Очевидно, что стадия заболе-

вания влияет на ФСЭ и уровень секреции NO. Однако во всех группах уровень NO был значительно ниже, чем у здоровых добровольцев (контрольная группа), то есть у всех пациентов с ОААНК имеет место эндотелиальная дисфункция, причем чем выше стадия заболевания, тем больше она выражена.

Через 10 дней после операции, у пациентов 1 группы мы повторно провели определение биохимического статуса и выявили, что хирургическое вмешательство влияет на ФСЭ (рис. 1.).

Из представленной диаграммы видно, что в ответ на операционную травму развивается воспалительная реакция, способная в условиях вазоконстрикции способствовать гиперплазии интимы в зоне реконструкции, что нашло своё отражение в колебании СРБ. Уровень СРБ до операции равен  $10,57 \pm 1,96$  г/л, после операции возрос до  $60,12 \pm 12,94$  г/л (568,77%), а через месяц после операции снижается до  $17,33 \pm 5,11$  г/л.

К 6 месяцу наблюдения исследуемым показателем равен  $7,16 \pm 1,22$  г/л.

Колебания СРБ у пациентов 2 и 3 групп были незначительными и укладывались в диапазон физиологической нормы (до 10 г/л).

Возможный эндотелиотропный эффект периндоприла также направлен и на нивелирование влияния воспалительной реакции на развитие гиперплазии интимы зоны сосудистой реконструкции.

Также после операции наблюдается активация системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы (АОС). Во многих работах, в том числе и наших [2], доказана активация прооксидантной системы в послеоперационном периоде, когда продукты ПОЛ потенцируют гибель клеток [4]. Активизация антиоксидантной системы направлена на стабилизацию ФСЭ и восстановление равновесия систем ПОЛ-АОС.

Таблица 1

Значения изучаемых показателей до начала лечения,  $M \pm m$ 

| Изучаемые показатели | 1 группа (n = 25)       | 2 группа (n = 30)   | 3 группа (n = 30)   | Контроль (n = 10) |
|----------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| NO, мкМ              | $4,28 \pm 0,41^*$       | $7,0 \pm 1,56^*$    | $6,29 \pm 0,68^*$   | $28,35 \pm 4,5$   |
| Э-1, фмоль/мл        | $0,5 \pm 0,05$          | $0,86 \pm 0,29$     | $0,72 \pm 0,12$     | $0,43 \pm 0,22$   |
| СОД, Ед/мл           | $0,37 \pm 0,11^{**}$    | $0,16 \pm 0,05^*$   | $0,15 \pm 0,04^*$   | $0,54 \pm 0,15$   |
| ГП, нг/мл            | $115,14 \pm 7,70^*$     | $126,85 \pm 2,64^*$ | $166,45 \pm 2,83^*$ | $74,0 \pm 9,60$   |
| ПОЛ, мкмоль/л        | $761,17 \pm 22,39^{**}$ | $873,18 \pm 13,72$  | $853,18 \pm 23,82$  | $611,72 \pm 23,4$ |
| СРБ, г/л             | $10,57 \pm 1,96^*$      | $7,0 \pm 1,29$      | $6,0 \pm 1,56$      | $5,0 \pm 1,2$     |

Примечание: \* – значимое отличие от группы контроля ( $p < 0,05$ ); \*\* – различия достоверны в сравнении с 2 группой ( $p < 0,05$ ).

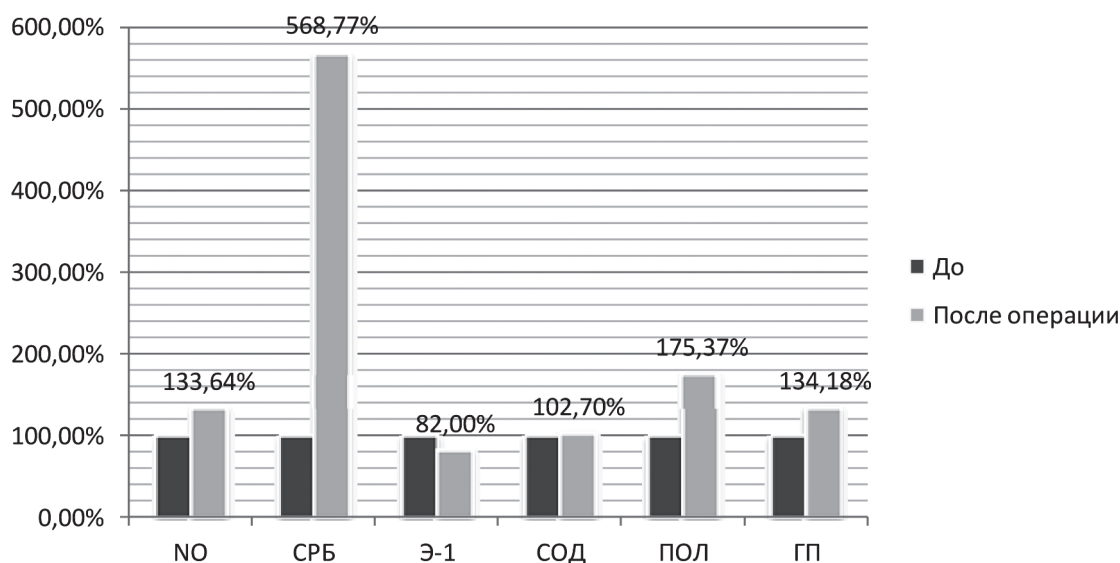
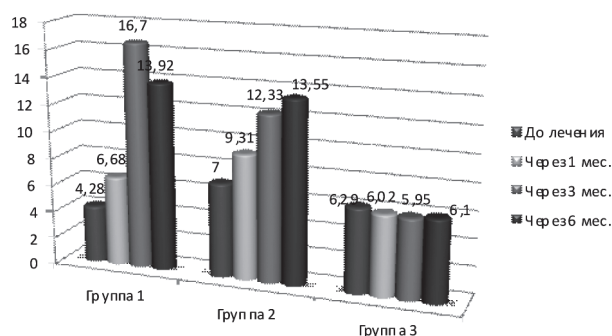


Рис. 1. Изменения биохимического статуса пациентов 1 группы до и после операции (уровень показателей до операции принят за 100%)

На рис. 2 представлено колебание оксида азота в различных группах на фоне приёма периндоприла.



**Рис. 2.** Динамика NO на фоне приёма периндоприла в различные сроки лечения

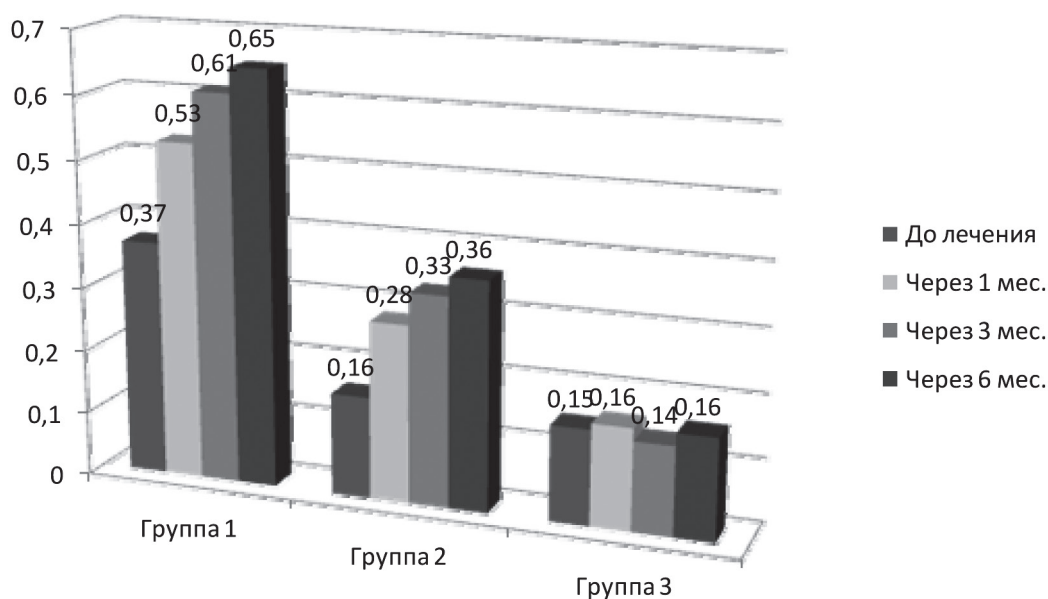
Как видно из диаграммы, на фоне приёма периндоприла существенно увеличивается секреция оксида азота (II), что благотворно сказывается на ФСЭ, ведёт к увеличению безболезненно проходимого расстояния и снижает риск развития рестеноза зоны реконструкции у оперированных пациентов.

Наряду с этим уровень СОД в первой группе пациентов также возрастает на 102,7%, 143,24%, 164,86% и 175,67%, соответственно, сразу после операции и через 1, 3, 6 месяцев (рис. 3).

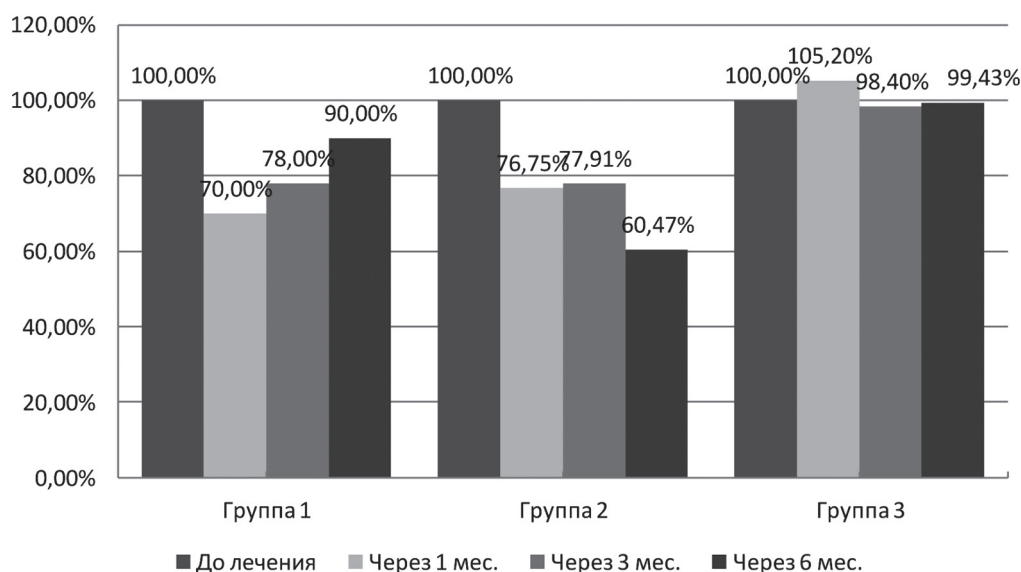
Как видно из диаграммы, на фоне приёма периндоприла отмечается увеличение концентрации СОД в течение всего периода наблюдения. В группе пациентов № 3, которые не принимали исследуемый препарат, колебание СОД статистически недостоверно.

Супероксиддисмутаза является важным компонентом антиоксидантной системы. СОД катализирует реакцию превращения супероксида в  $H_2O_2$ . Оксид азота (II) и СОД конкурируют за супероксид-анион. При высокой активности СОД происходит её взаимодействие с супероксид-анионом и не образуется пероксинитрит. При ингибировании активности СОД у пациентов с ОААНК весьма вероятно активное образование высокотоксичного для клеток пероксинитрита ( $ONOO^-$ ), который образуется при взаимодействии оксида азота (II) и супероксид-аниона. Колебания СОД, выявленные в исследовании, доказывают, что приём периндоприла ведёт к увеличению активности СОД и уменьшает вероятность реализации токсических эффектов NO.

Анализируя колебания эндотелина-1 в группе № 1, можно отметить следующую динамику (рис. 4): до операции –  $0,5 \pm 0,05$  фмоль/мл (100%), после операции – 82%, через 1 месяц после операции – 70%, через 3 и 6 месяцев после операции уровень Э-1 составил 78% и 90% соответственно.



**Рис. 3.** Динамика СОД на фоне приёма периндоприла в различные сроки лечения



**Рис. 4.** Динамика уровня эндотелина-1 на фоне приёма периндоприла в различные сроки лечения (исходный уровень равен 100%)

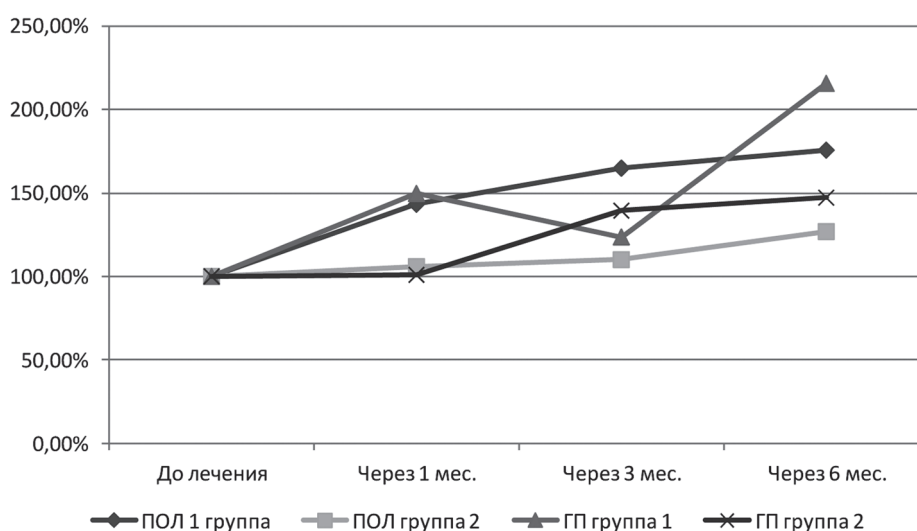
Во второй группе динамика снижения Э-1 наблюдается в течение всего периода наблюдения. Это очень актуально, учитывая снижение или отсутствие проходимости магистральных артерий у пациентов данной группы, и уменьшение вазоконстрикторного эффекта эндотелина-1 позволяет улучшить функционирование коллатеральной сети и добиться желаемого клинического эффекта.

У пациентов группы 1 после операции происходит улучшение магистрального кровотока, поэтому изменения коллатерального русла не так актуально. Вместе с тем, снижение уровня Э-1 в течение первых 3 месяцев терапии должно благоприятно влиять на профилактику ресте-

ноза зоны реконструкции. А уровень Э-1 через 6 месяцев наблюдения, равный 90% от исходного, может говорить о нормализации функционального состояния эндотелия.

Таким образом, согласно полученным данным, можно отметить, что периндоприл способен улучшать или, по крайней мере, восстанавливать ФСЭ.

Анализируя уровень глутатионпероксидазы и интегральной оценки ПОЛ (рис. 5.) можно отметить, что колебание указанных маркеров ФСЭ, так же как и ранее рассмотренных, подтверждает благоприятный эффект от приёма периндоприла на биохимический статус пациентов с ОААНК.



**Рис. 5.** Динамика уровня глутатионпероксидазы и интегральной оценки ПОЛ на фоне приёма периндоприла у пациентов 1 и 2 групп в различные сроки лечения (исходный уровень равен 100%)

Высокая концентрация глутатионпероксидазы (ГП) в сыворотке крови пациентов с ОА-АНК говорит об активности антиоксидантной системы, высоком содержании глутатиона, восстановленного в клетках, и низкой вероятности проявлений токсических эффектов пероксинитрита ( $\text{ONOO}^-$ ), который образуется при взаимодействии NO с супероксид-анионом. Данный эффект обусловлен обезвреживающим действием СОД и ГП на перекись водорода и супероксид-анион, которые разлагаются до воды и атомарного кислорода.

Колебания компонентов системы ПОЛ (см. рис. 5) говорят о том, что на фоне активации антиоксидантной системы, на фоне приёма периндоприла организм больного стремится восстановить равновесие систем ПОЛ-АОС и нормализации ФСЭ. Умеренное колебание компонентов перекисного окисления липидов снижает вероятность токсического влияния указанных процессов на клетку.

В ходе исследования мы оценивали динамику лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). В 1 группе существенное увеличение ЛПИ (180% от дооперационного уровня) связано с улучшением магистрального кровотока за счёт удачной реконструкции. Существенных изменений в ЛПИ у пациентов других групп (103,17% от исходного уровня) не наблюдалось. Так как структурной основой для реализации эффекта от консервативной терапии и эндотелиотропной стимуляции является не столько стенозированный (тем более окклюзированный сосуд) магистральный сосуд, сколько предшествующая ему или сформированная коллатеральная сеть, которая не оказывает существенного влияния на ЛПИ, а реализация клинических эффектов осуществляется за счёт действия на микроциркуляторное русло.

Учитывая различный ответ эндотелия на стимуляцию выработки оксида азота в зависимости от стадии заболевания, можно предположить, что с повышением стадии заболевания секреторные возможности эндотелия по выработке NO снижаются [11]. Данное наблюдение позволяет нам сформулировать теоретические основы понятия эндотелиального резерва (с позиции продукции NO).

Эндотелиальный резерв – возможность адекватного ответа эндотелия на стимулирующие факторы путём выработки оксида азота [11].

Причем на поздних стадиях заболевания (III, IV стадии) у ряда пациентов ответная реакция на эндотелиотропную стимуляцию мо-

жет быть резко снижена или утрачена вовсе при отсутствии мутаций по генам NO-синтазы. Данное состояние является предиктором прогрессирования заболевания и одной из причин неудовлетворительных результатов, как консервативной терапии, так и реконструктивных операций.

Выявленные эффекты периндоприла обусловлены прямым эндотелиотропным действием препарата, так как основная часть ангиотензинпревращающего фермента расположена на мембране эндотелиальных клеток, одним из мощнейших вазоконстрикторов которого является эндотелин-1.

### Выводы

1. Приём периндоприла способствует стимуляции секреции оксида азота (II) и ведет к коррекции ФСЭ, что отражается на уровне всех биохимических эндотелиальных маркеров.

2. Возможность длительного приёма периндоприла позволяет проводить эндотелиотропную терапию в течение необходимого периода времени, что особенно актуально учитывая большую распространенность гипертонической болезни у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

3. Повышение уровня оксида азота в крови является механизмом положительного клинического эффекта, проявившегося в увеличении дистанции, пройденной без боли.

4. Выявлены плеiotропные эффекты периндоприла, проявляющиеся в увеличении секреции NO и СОД, снижении уровня Э-1.

### Литература

1. *Клиническая ангиология: руководство*: в 2 т. / под ред. А.В. Покровского. – М.: ОАО Медицина, 2004. – 1400 с.

2. Швальб, П.Г. Антиоксидантная защита и функциональное состояние эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после оперативного лечения / П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин // Хирургия. – 2009. – № 1. – С. 53–55.

3. Затевахин, И.И. Реконструктивная хирургия поздней реокклюзии аорты и периферических артерий / И.И. Затевахин, Г.В. Говорунов, И.И. Сухарев. – М.: Медицина, 1993. – 157 с.

4. Брюне, Б. Апоптотическая гибель клеток и оксид азота: механизмы активации и антагонистические сигнальные пути (Обзор) / Б. Брюне, К. Сандау, А. фон Кнетен // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 966–975.

5. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов (Обзор) / Ж.К. Стокле [и др.] // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 976–983.

6. Механизмы передачи сигнала оксидант – оксид азота в сосудистой ткани (Обзор) / М.С. Волин [и др.] // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 958–965.

7. Пальцев, М.А. Межклеточные взаимодействия / М.А. Пальцев, А.А. Иванов, С.Е. Северин. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2003. – 288 с.

8. *Angiotensin II AT1 receptor antagonists inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release* / L. Kalinowski [et al.] // Hypertension. – 2002. – Vol. 40, № 4. – P. 521–527.

9. Лутай, М.И. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и воз-

можные пути коррекции. Часть 2. Дисфункция эндотелия ключевое звено патогенеза сердечно-сосудистой патологии и возможные пути ее коррекции (роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) / М.И. Лутай, В.А. Слободской // Укр. Кардіол. журн. – 2001. – № 4. – С. 91–96.

10. Hornig, B. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans / B. Hornig, C. Kohler, H. Drexler // Circulation. – 1997. – Vol. 95. – P. 1115–1118.

11. Калинин, Р.Е. К вопросу об эндотелиальном резерве у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников // Вестн. национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т. 7, №2. – С. 14–17.

---

И.А. Сучков  
e-mail: Suchkov\_med@mail.ru