

Задонченко Владимир Семенович

- 1966-1968 — м.н.с. проблемной кардиологической лаборатории под руководством П.Е. Лукомского
- 1968-1972 — ассистент
- В настоящее время — профессор, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины МГМСУ, Проректор по постдипломному образованию МГМСУ

КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Задонченко В.С.¹, Нестеренко О.И.¹, Погонченкова И.В.¹, Щикота А.М.¹, Холодкова Н.Б.¹, Малышев И.Ю.², Манухина Е.Б.², Круглов С.В.², Покидышев Д.А.², Земнина О.А.²

Московский государственный медико-стоматологический университет¹, НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН², Москва

Резюме

У 100 пациентов с ХОБЛ, течение которой осложнилось формированием ХЛС, проводилось изучение особенностей эндотелиальной дисфункции и синтеза цитопротекторных стресс-белков HSP70 в зависимости от функционального состояния легочно-сердечной системы и оценка в течение 6 месяцев эффективности ИАПФ — периндоприла и квинаприла по сравнению со стандартной терапией. По мере прогрессирования ХЛС отмечается достоверное увеличение степени эндотелиальной дисфункции и угнетение синтеза цитопротекторных стресс-белков HSP70. На основании проведенного исследования установлено, что включение ИАПФ в комплексную терапию ХОБЛ, осложненной ХЛС приводит к улучшению функционального состояния эндотелия, положительно влияет на клиническое течение заболевания, показатели центральной гемодинамики, особенно у пациентов с декомпенсированным ХЛС, и не оказывает отрицательного действия на ФВД. Впервые продемонстрирован новый возможный механизм защитного действия квинаприла — восстановление защитной системы — HSP70 у больных ХЛС.

Ключевые слова: хроническое легочное сердце, эндотелиальная дисфункция, периндоприл, квинаприл, оксид азота, цитопротекторные стресс-белки HSP70.

Вопросы ранней диагностики и адекватной терапии хронического легочного сердца (ХЛС) остаются актуальными и по настоящее время. Число больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) составляет от 5% до 20% взрослого населения, а ХЛС по частоте летальных исходов прочно занимает третье место после острого инфаркта миокарда и гипертонической болезни [7, 9]. Основные трудности возникают при диагностике начальных проявлений ХЛС, когда изменения правого сердца могут быть обратимы. Присоединение сердечной недостаточности значительно ухудшает прогноз заболевания. Поэтому существует необходимость совершенствования фармакотерапевтических подходов к ле-

чению ХЛС с учетом новых знаний о его патогенезе и поиска новых дополнительных предикторов неблагоприятного исхода ХЛС.

В последние годы большое значение уделяется роли эндотелия легочных сосудов в регуляции легочного кровообращения, формировании легочной гипертензии и сердечной недостаточности у больных ХОБЛ, что объясняет необходимость и важность исследования функционального состояния эндотелия и проведения медикаментозной коррекции его дисфункции у данной категории больных [4,6,12]. Исследования последних лет показали, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) могут способствовать замедлению прогрессирования или да-

же обратному развитию эндотелиальной дисфункции [1,7,16,17].

Для оценки эндотелиальной функции разработано несколько различных методов. Одним из них является метод оценки оксид азота-синтезирующей функции эндотелия. Короткий полупериод жизни молекулы NO затрудняет его определение в организме человека. Методика прямого определения NO в организме производится с помощью избирательной ловушки комплексов двухвалентного железа с производными дитиокарбамата. В настоящее время метод широко используется во всем мире для прямого определения NO в организме животных и клеточных культурах. NO необратимо инактивируется реакцией с гемоглобином в просвете кровеносного сосуда, супероксидным радикалом в стенке кровеносного сосуда или кислородом в свободном растворе. Реакция NO с кислородом сопровождается образованием стабильных конечных продуктов — нитрита и нитрата, которые можно использовать в качестве косвенных маркеров концентрации NO в организме.

В настоящее время большое распространение получили тесты ультразвуковой оценки сосудистой реакции в ответ на такие стимулы как введение ацетилхолина или изменение объема кровотока. Кроме того, отражают функцию эндотелия и состояние микроциркуляции, и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, и активность фактора Виллебранда [20].

Особый интерес представляет изучение двух тесно взаимосвязанных эндогенных цитопротекторных механизмов, в частности, системы оксида азота (NO) и стресс-белков семейства HSP70. В ряде исследований было показано, что оценка состояния системы «NO — HSP70» может являться весьма информативным критерием прогноза острого инфаркта миокарда и осложнений сахарного диабета, а также может отражать эффективность проводимой терапии и использоваться для подбора адекватного лечения [5,10,13]. К настоящему времени получены данные, позволяющие предположить участие этой эндогенной системы в ограничении сосудистого, и в частности, эндотелиального повреждения [18]. Поскольку дисфункцию эндотелия следует рассматривать, как раннюю фазу сосудистого повреждения при любой сердечно-сосудистой патологии, в том числе при ХЛС, изучение эндогенных цитопротекторных механизмов представляется важным и весьма перспективным.

NO — зависимая активация HSP70 может быть важным механизмом антистрессовой защиты клеток [3,8]. Положительное действие HSP70 реализуется шаперонным механизмом, то есть, их способностью диссоциировать аномальные белок-белковые агрегаты, облегчать ресатурацию денатурированных белков, препятствовать передаче апоптотического сигнала с экстраклеточных рецепторов и митохондрий

[21]. Но не только оксид азота способен влиять на синтез HSP70, возможна и обратная реакция. HSP70 могут подавлять экспрессию индуцибельной синтазы оксид азота (iNOS) за счет снижения активности фактора транскрипции iNOS (NFkB). Смысл этого явления, по-видимому, состоит в ограничении гиперпродукции NO и его цитотоксического эффекта. Но, к сожалению, возможности HSP70 защищать клеточный материал не безграничны, так как работа шаперонного механизма энергозависима, как, впрочем, и все внутриклеточные процессы, включая и сам синтез стресс-белков [5].

Целью нашего исследования явилось изучение у больных ХОБЛ, осложненной ХЛС особенностей эндотелиальной дисфункции и синтеза цитопротекторных стресс-белков, микроциркуляции, реологии крови и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза в зависимости от функционального состояния легочно-сердечной системы и оценка эффективности ИАПФ — периндоприла и квинаприла у этой категории больных.

Материалы и методы

В исследование были включены 100 пациентов с ХЛС (с компенсированным — 37 больных, декомпенсированным — 63 пациента). Среди обследуемых было 18 женщин и 82 мужчины в возрасте от 41 до 75 лет. 97 больных (97%) курили, из них стаж курения более 40 лет был у 28 человек (29%), более 30 лет — у 66 человек (68%), более 10 лет — у 3 человек (3%).

В исследование не включались больные с другими заболеваниями, которые могли бы влиять на состояние системы NO-HSP70.

В зависимости от того, какой препарат группы ИАПФ был включен в терапию ХЛС соответствующую медико-экономическим стандартам все больные были разделены на сравнимые по полу, возрасту продолжительности ХОБЛ и тяжести ХЛС группы. Пациенты первой группы (30 больных) в комплексной терапии получали периндоприл в дозе 2-4 мг однократно в сутки. Пациенты второй группы (40 больных) в комплексной терапии получали квинаприл в дозе 5-10 мг однократно в сутки. Контрольную группу составили 30 больных ХЛС, не получавшие по медицинским показателям ИАПФ.

Терапию ИАПФ начинали с минимальной терапевтической дозы под контролем гемодинамики, во избежание развития эффекта первой дозы, с возможным последующим увеличением дозы до среднетерапевтической. Повторный комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования проводился через 6 месяцев, клиническое наблюдение осуществлялось постоянно. Базисная терапия ХОБЛ корректировалась в зависимости от состояния и самочувствия пациента на протяжении всего времени наблюдения.

Таблица

Содержание нитритов/нитратов и ФВб у больных ХЛС

Показатели	Компенсированное ХЛС	Декомпенсированное ХЛС	Δ%
Уровень нитритов/нитратов в плазме (мкМ)	17,8±2,3	38,0±3,6***	+113,7
Уровень нитритов/нитратов в выдыхаемом воздухе (мкМ)	19,7±3,3	47,6±5,1***	+141,6
Уровень ФВб (%)	114,9±4,1	134,9±5,3**	+17,4

Примечание: ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Нами применялся ряд методик, позволяющих оценить особенности функционального состояния эндотелия: определялся уровень конечных метаболитов NO — нитритов и нитратов в плазме и в конденсате выдыхаемого воздуха с использованием реакции Грисса, исследовался уровень стресс-белков — HSP70 методом вестерн-блот-анализа, содержание фактора Виллебранда (ФВб), изучались особенности микроциркуляции, реологии крови и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза.

У тех пациентов, у которых определяли уровень нитритов/нитратов, исключали случаи с предшествующей гипертермией и инсоляцией. За 3 дня до момента определения уровня метаболитов NO у больных исключался прием нитратов, пищевых продуктов, которые могут содержать нитраты и нитриты (корнеплоды, колбасные изделия и т.д.), рекомендовался полупостельный режим.

Исследование вентиляционной функции легких проводилось на бодиплетизмографе волюметрического типа «Master Lab» с регистрацией петли поток-объем с компьютерным расчетом показателей. Эхокардиографическое исследование проводили в двухмерном и М — модальном режимах.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета компьютерных программ Excel 2000, SPSS 11, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. При проведении параметрического анализа использовали парный критерий t Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

У всех больных ХЛС имела место высокая суммарная концентрация нитратов и нитритов в плазме, и соответственно гиперпродукция NO в организме, наиболее выраженная у больных с декомпенсированным ХЛС ($p < 0,001$).

Аналогичные достоверные отличия ($p < 0,001$) были выявлены и при оценке уровня нитритов и нитратов в конденсате выдыхаемого воздуха, что может свидетельствовать и о локальной гиперпродукции NO (табл.).

Изменения функционального состояния эндотелия, выявленные нами при анализе концентрации NO, сочетались и с изменениями содержания ФВб. Повышение данного показателя по мере прогресси-

рования заболевания и присоединения симптомов недостаточности кровообращения может свидетельствовать об увеличении степени дисфункции эндотелия [20,21].

Нами были выявлены значительные и достоверные различия в уровнях HSP70 в лимфоцитах периферической крови у пациентов с ХЛС. Так, у больных с компенсированным ХЛС имела место выраженная активация синтеза стресс-белков HSP70, исходный уровень которых составил — $3,5 \pm 0,7$ Нг/мкг, а у пациентов с декомпенсированным ХЛС базальное содержание их было резко снижено до $0,9 \pm 0,2$ Нг/мкг ($p < 0,01$). Таким образом, можно констатировать, что прогрессирование и декомпенсация ХЛС приводит к значительному угнетению синтеза защитных HSP70.

У пациентов с компенсированным ХЛС, по нашим данным, преобладали патологические: спастический (36%) и спастико-гиперемический (36%) гемодинамические типы микроциркуляции, что свидетельствует о преобладании у них нейрогенного компонента и соответственно явлений ангиоспазма, а у пациентов с декомпенсированным ХЛС чаще встречался спастико-стазический (53%) вариант, что свидетельствует о прогрессирующих нарушениях в системе периферической гемодинамики. Кроме того, в работе было установлено, что, по мере прогрессирования ХЛС, происходит снижение роли активных и увеличение роли пассивных механизмов регуляции микроциркуляции, уменьшение вазомоторной активности микрососудов и резерва капиллярного кровотока, нарастание признаков эндотелиальной дисфункции.

Нарушения реологических свойств крови у больных ХОБЛ на различных этапах формирования ХЛС рассматриваются исследователями как один из патогенетических механизмов его прогрессирования [9].

У больных с декомпенсированным ХЛС были выявлены, по сравнению с группой компенсированного ХЛС, увеличение среднего радиуса агрегатов на 13,5% ($p < 0,05$) при спонтанной агрегации тромбоцитов на 2 минуте, на 12,3% ($p < 0,05$) при $0,5 \mu\text{М}$ АДФ — индуцированной агрегации и на 13,1% ($p < 0,001$) при $5 \mu\text{М}$ АДФ — индуцированной агрегации тромбоцитов, что свидетельствует о подавлении у них функциональной активности тромбоцитов. У больных с компенсированным ХЛС значения вязкости крови находились на верхней границе нормы, незначительно

была повышена вязкость плазмы, а индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ) и индекс деформируемости эритроцитов в потоке (ИДЭ) не были изменены. При декомпенсации ХЛС повышение вязкости крови и плазмы сопровождалось повышением ИАЭ на 12,4% ($p < 0,05$) и снижением ИДЭ на 14,3% ($p < 0,001$).

У пациентов с декомпенсированным ХЛС наблюдались более выраженные изменения ФВД, как объемных показателей, характеризующих рестриктивные нарушения, так и скоростных, отражающих бронхиальную проходимость, по сравнению с группой больных с компенсированным ХЛС.

У всех пациентов было отмечено повышение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА), которое нарастало по мере декомпенсации ХЛС. Различия между двумя группами составило 28,6% ($p < 0,001$). Нами установлено, что нарушения гемодинамики, ведущие к формированию ХЛС, развиваются поэтапно. Обязательным условием формирования ХЛС является стабильная легочная гипертензия, которая ведет сначала к гипертрофии, а затем к дилатации правых камер сердца. Перегрузка правых камер сердца объемом приводит к нарушению диастолической функции правого желудочка (ПЖ), а при появлении нагрузки давлением происходит прогрессивное снижение и систолической функции ПЖ. Процессы ремоделирования правого и левого желудочков, на наш взгляд, связаны также с отрицательной динамикой функционального состояния эндотелия и изменением уровня HSP70, а также развитием патологических процессов в микроциркуляторном русле.

Оценивая результаты применения периндоприла и квинаприла в комплексном лечении больных ХОБЛ, можно сделать вывод, что ИАПФ хорошо переносятся у данной категории больных. В нашем исследовании мы не наблюдали ни одного случая появления или усиления кашля при применении периндоприла или квинаприла. У 1 пациента с декомпенсированным ХЛС на фоне приема 4 мг периндоприла была зарегистрирована аллергическая реакция по типу крапивницы, в связи с чем препарат был отменен, а клиническая эффективность была расценена как неудовлетворительная. У 2 пациентов на фоне приема 20 мг квинаприла была зарегистрирована гипотония, после коррекции дозы препарата артериальное давление нормализовалось, что позволило избежать отмены препарата. Наилучшие результаты получены у пациентов с декомпенсированным ХЛС при приеме периндоприла и квинаприла, по сравнению с контрольной группой. Наименьшая клиническая эффективность наблюдалась при проведении стандартной терапии. Различия в клинической эффективности двух ИАПФ были невелики.

На фоне приема квинаприла у пациентов компенсированным ХЛС отмечалось статистически значи-

мое снижение уровня нитритов и нитратов в плазме крови на 30,3% от исходного уровня ($p < 0,05$). При декомпенсированном ХЛС это снижение составило уже 43,2% ($p < 0,01$), что свидетельствует об ограничении общей гиперпродукции NO.

Аналогичные изменения были получены нами и при анализе уровня нитритов и нитратов в конденсате выдыхаемого воздуха: у пациентов с компенсированным ХЛС уровень конечных метаболитов NO снизился на 16,7%, что не было достоверно, а у больных с декомпенсированным ХЛС на 55,1% от исходного уровня ($p < 0,01$), то есть имело место и ограничение локальной гиперпродукции NO.

У пациентов с компенсированным ХЛС статистически достоверного снижения уровня ФВб удалось достичь только на фоне терапии ИАПФ: при назначении периндоприла – на 11,2% ($p < 0,05$), при назначении квинаприла – на 12,2% ($p < 0,05$), и он приблизился к нормальным значениям. У больных с декомпенсированным ХЛС, с изначально более высоким уровнем ФВб отмечалась и более выраженная динамика показателя на фоне лечения ИАПФ, при отсутствии таковой в контроле.

На фоне 6-месячной терапии квиленприлом произошло статистически достоверное увеличение уровня защитных HSP70 в лимфоцитах периферической крови – на 95,6% ($p < 0,05$) у пациентов с декомпенсированным ХЛС, а в группе больных с компенсированным ХЛС их уровень снизился на 40,3% от исходного, то есть, имело место корригирующее влияние ИАПФ на показатель.

У двух пациентов с декомпенсированным ХЛС и без улучшений в клинической картине заболевания после курса терапии, и у которых имела место гиперпродукция NO как в плазме, так и в конденсате выдыхаемого воздуха, уровень стресс-белков оставался на очень низком уровне – 0,52 Нг/мкг. Они скончались на 6 месяце наблюдения.

Таким образом, определение базального уровня HSP70 в лимфоцитах периферической крови у больных ХЛС, может использоваться для оценки цитопротективных свойств этих белков в условиях клиники как дополнительного критерия эффективности проводимой терапии: стойко сохраняющийся на фоне терапии угнетенный уровень стресс-белков говорит об истощении данной системы, и, следовательно, может быть маркером неблагоприятного исхода заболевания.

Положительным воздействием квинаприла на состояние эндотелия сосудистой стенки и уменьшением проявлений эндотелиальной дисфункции, вероятнее всего, можно объяснить достоверную динамику практически всех показателей микроциркуляции, наблюдавшуюся нами по сравнению с контрольной группой, в большей степени у пациентов с де-

компенсированным ХЛС, в том числе увеличение роли активных механизмов в регуляции перфузии крови, уменьшение ишемии тканей, регрессия застойных и реологических нарушений, восстановление вазомоторной активности сосудов микроциркуляторного русла. На фоне терапии периндоприлом динамика перечисленных показателей была менее выраженной.

При применении обоих препаратов происходило и улучшение реологических свойств крови, а также показателей тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, особенно при декомпенсированном ХЛС, когда эти изменения носят наиболее выраженный характер. В процессе лечения у больных ХЛС отмечалось статистически достоверное снижение вязкости плазмы ($p < 0,01$), индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ), ($p < 0,05$), а также увеличение индекса деформации эритроцитов (ИДЭ) в потоке. Уменьшилась величина относительного среднего радиуса агрегатов при спонтанной агрегации на 2 и 6 минуте ($p < 0,05$) и $0,5 \mu\text{М}$ АДФ — индуцированной агрегации тромбоцитов ($p < 0,001$), что является следствием снижения количества активно адгезирующих тромбоцитов и подавления их функциональной активности.

Положительная динамика показателей ФВД имела место при всех видах терапии. ИАПФ, будучи препаратами гемодинамического действия, не оказывают прямого влияния на улучшение показателей ФВД, а опосредованно через воздействие на центральную гемодинамику.

Оба препарата, по сравнению с группой контроля, оказали положительное влияние на внутрисердечную гемодинамику: статистически достоверно снизилось СрДЛА ($p < 0,05$), увеличилась фракция изгнания (ФИ) из левого желудочка ($p < 0,05$), показатели диастолической дисфункции правого и левого желудочков ($p < 0,001$). При анализе объемов и размеров полостей сердца более значимые результаты получены при лечении препаратом квинаприл. Вероятнее всего, это связано с уменьшением явления стаза в микроциркуляторном русле на фоне улучшения нейроэндокринной функции эндотелия, что ведет к снижению постнагрузки, а также устранению стимулирования ангиотензин-II (А-II) зависимого роста кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к замедлению процессов ремоделирования миокарда и расширения камер сердца.

При сравнении двух ИАПФ (квинаприла и периндоприла), несмотря на незначительные отличия в динамике показателей, надо отметить, что у пациентов, получающих квинаприл, отмечалась несколько более выраженная динамика показателей функционального состояния эндотелия. Вероятнее всего, это обусловлено тем, что квинаприлат (актив-

ный метаболит квинаприла) обладает наибольшей аффинностью к тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), по сравнению с периндоприлатом (активным метаболитом периндоприла).

Обсуждение

Нами были проанализированы результаты, полученные при комплексном исследовании функционального состояния эндотелия и медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции с помощью ингибиторов АПФ у больных ХЛС.

Полученные данные показали, что, по мере прогрессирования ХЛС, у больных ХОБЛ имеет место повышение, как общего, так и локального синтеза NO. Умеренное повышение уровня оксида азота у пациентов с компенсированным ХЛС, вероятно, направлено на расслабление спазмированной гладкой мускулатуры бронхов и сосудов малого круга кровообращения, а также активацию внутриклеточных защитных белков — в том числе HSP70, то есть носит компенсаторный характер. Нарастающая гиперпродукция NO при декомпенсации ХЛС может быть обусловлена активацией iNOS и снижением активности eNOS, что возможно связано с влиянием провоспалительных цитокинов и эндотоксинов. В итоге у таких больных может развиваться цитотоксический эффект оксида азота, при котором образуются токсичные пероксинитриты, страдает функция митохондрий, нарушается фрагментации ДНК и происходит активация апоптоза эндотелиальных и сосудистых клеток, угнетается синтез HSP70, и как следствие ускоряются темпы прогрессирования заболевания приводящие к неблагоприятному исходу. Кроме того, высокие концентрации NO могут оказывать прямое токсическое действие на миокард и легочную ткань, активировать процессы интерстициального фиброза, что усиливает отрицательное инотропное действие NO на миокард и способно вызывать изменения, ведущие к ремоделированию сердца [11,14,15,19]. Все вышеперечисленные факторы могут приводить к более быстрому прогрессированию недостаточности кровообращения, развитию рестриктивных изменений в легочной ткани у пациентов с декомпенсированным ХЛС.

На ранних этапах формирования ХЛС, компенсаторное усиление синтеза NO, очевидно, активирует внутриклеточную защитную систему стресс — белков, которые ограничивают как клеточное повреждение, так и саму гиперпродукцию NO и апоптотические механизмы. При декомпенсации ХЛС массивная гиперпродукция NO оказывая повреждающее действие на органы и ткани, может приводить к угнетению и истощению защитных систем организма, в том числе HSP70, и соответственно вести к ухудшению прогноза заболевания.

Полученные нами в результате комплексной

оценки функции эндотелия по уровню конечных метаболитов NO в плазме и в выдыхаемом воздухе, по содержанию ФВб данные подтверждают наличие эндотелиальной дисфункции у больных ХЛС, в большей степени при его декомпенсации. На фоне терапии ИАПФ происходило улучшение показателей функционального состояния эндотелия, что может служить дополнительным критерием эффективности лечения таких больных. Квинаприл эффективно воздействовал на синтез NO и, соответственно, корригировал нарушенную функцию эндотелия, что связано, по всей видимости, с его высокой аффинностью к тканевой (эндотелиальной) РААС.

В нашем исследовании также было продемонстрировано положительное влияние ИАПФ и на синтез внутриклеточных защитных белков системы HSP70. Назначение аккупро у пациентов с компенсированным ХЛС позволило предупредить индуцированную ХОБЛ гиперпродукцию HSP70, вероятнее всего, за счет уменьшения гиперпродукции активных метаболитов NO и улучшения функционального состояния эндотелия, а при декомпенсированном ХЛС достоверно увеличивался синтез защитных белков с последующим запуском цитопротективных механизмов.

Таким образом, в настоящем исследовании, наряду с известными ранее механизмами действия, нами был продемонстрирован новый возможный механизм защитного влияния ИАПФ, а именно регуляция синтеза не только NO, но и восстановление защитной системы — HSP70 у больных ХЛС.

Терапия ИАПФ приводила и к регрессии тяжелых форм нарушений микроциркуляции и к их трансформации в менее тяжелые формы. Оценивая влияние этого лечения на показатели микроциркуляции, можно сделать вывод, что как о препарате периндоприл, так и о квинаприле можно говорить, как о препаратах корригирующего действия, что связано с их способностью увеличивать перфузию и уменьшать ишемию тканей, приводить к регрессии застоя и капиллярного стаза.

У больных ХОБЛ, у которых исходно наблюдаются патологические нарушения тромбоцитарного гемостаза и реологии крови, на фоне применения ИАПФ, нами отмечена положительная динамика, особенно выраженная при декомпенсированном ХЛС, когда эти изменения более значимы. Это обусловлено, вероятно, корректирующим влиянием ИАПФ на эндотелиальную дисфункцию, посредством уменьшения продукции ангиотензина II и увеличением брадикинина [1,2].

Следовательно, применение периндоприла и квинаприла, предположительно, должно снижать риск

развития тромботических осложнений, поэтому раннее их включение в комплексное лечение больных ХОБЛ поможет замедлить развитие и прогрессивное ухудшение реологических нарушений на всех этапах формирования ХЛС.

Обобщая все вышеизложенное, можно сделать вывод, что полученные нами результаты могут послужить основой для разработки новых подходов к диагностике и лечению ХОБЛ, течение которой осложнилось формированием ХЛС, за счет направленного воздействия на системы регуляции NO и синтеза HSP70.

Выводы

1. У больных ХОБЛ, течение которого осложнилось формированием ХЛС, по мере его прогрессирования отмечается достоверное увеличение степени эндотелиальной дисфункции, что находит свое отражение в нарушении синтеза оксида азота, фактора Виллебранда, прогрессировании нарушений тромбоцитарного гемостаза и реологии крови, усугублении патологических процессов в системе микроциркуляции. Дисфункция эндотелия является одним из ведущих механизмов в прогрессировании легочно-сердечной недостаточности и отражает ее тяжесть.

2. У пациентов с компенсированным ХЛС имеет место умеренное повышение уровня NO, а у пациентов с декомпенсированным ХЛС — его выраженная гиперпродукция, способная приводить к цитотоксическому эффекту. Дисфункция эндотелия, выявляемая при анализе особенностей синтеза NO, подтверждается также повышением ФВб по мере прогрессирования заболевания и присоединения симптомов недостаточности кровообращения.

3. Нами установлено, что у больных ХЛС происходит активация в лимфоцитах периферической крови системы синтеза внутриклеточных защитных белков — HSP70. У больных с компенсированным ХЛС имеет место их выраженная активация, при декомпенсированном ХЛС — истощение их синтеза.

4. Терапия ИАПФ приводит к улучшению гуморальных показателей, отражающих функциональное состояние эндотелия, положительно влияет на клиническое течение заболевания, показатели центральной гемодинамики, особенно у пациентов с декомпенсированным ХЛС, и не оказывает отрицательного действия на функцию внешнего дыхания. Нами, возможно впервые, продемонстрирован новый механизм защитного действия ИАПФ — активации и восстановления защитной системы HSP70 — у больных ХЛС.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ИАПФ // *Cons. Medicum*. 2001. Т.3. №2. С.61-65.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция) // Москва. 2002. С.3-86.
3. Бувальцев В.И., Байда Л.А., Покидышев Д.А. и др. Состояние эндогенной защитной системы «NO – HSP70» у генетически гипертензивных и нормотензивных крыс и возможности ее модулирования современными бета – блокаторами // *Российский кардиологический журнал*. 2002. №6 (38). С.72 - 78.
4. Заволовская Л.И., Орлов В.А. Современный взгляд на патогенез легочной гипертензии, формирование хронического легочного сердца и некоторые аспекты терапии // *Пульмонология*. 1996. №1. С.62-67.
5. Задорожная О.О. Стресс – белки при инфаркте миокарда. // Дисс. канд. мед. наук // Москва. 2000. С.10-27.
6. Запруднова Е.А., Смирнов М.В., Головин М.Б. Оксид азота при воспалительных процессах дыхательных путей // Материалы II научной конференции студентов и молодых ученых «Роль оксида азота в физиологии и патологии» г. Иваново. 2000. С.5-6.
7. Корнейчук Н.Н., Буторов И.В., Вербитский О.Н. и др. Опыт длительного применения диуретона у больных хроническим обструктивным бронхитом, осложненным легочным сердцем // *Клиническая медицина*. 2002. №5. С. 53-57.
8. Манухина Е.Б., Покидышев Д.А., Маленюк Е.Ю., Малышев И.Ю., Ванин А.Ф. Защитный эффект окиси азота при тепловом шоке. // *Известия РАН. Серия биологическая*. 1997. №1. С.54-58.
9. Погонченкова И.В. Сравнительная эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных хроническим легочным сердцем // Дис. канд. мед. наук. Москва. 1999. С. 164.
10. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // *Бюлл. exper. биологии и медицины*. 2000. Т.130. С.437-441.
11. Adams V., Jiang H., Yu J. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance // *J. Am Coll Cardiol*. 1999. Vol.33. P.959-65.
12. Higgenbottom T. Lung disease and pulmonary endothelial nitric oxide // *Exp. Physiol*. 1995. Vol.80. № 5. P.855-864.
13. Hohfeld J., Cyr D.M., Patterson C. From the cradle to the grave: molecular chaperones that may choose folding and degradation // *EMBO Rep*. 2001. Vol.2. P.885-890.
14. Kapadia S.R., Oral H., Lee J. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor- α gene and protein expression in adult feline myocardium // *Circ. Res*. 1997. Vol.81. P.187-195.
15. Keith M., Geranmayegan A., Sole M. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure // *J. Am Coll. Cardiol*. 1998. Vol.31. P.1352-6.
16. Mahajan S., Sharma V., Thakral S. Effect of enalapril on renal profile and right ventricular dimensions in chronic cor pulmonale // *J. Assoc. Physicians India*. 1996. Vol.44. P.323-327.
17. Oosterga M., Voors A., Buikema H. et al. Angiotensin II formation in human vasculature after chronic ACE inhibition: a prospective, randomized, placebo-controlled study. // *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2000. Vol.14. P.55-60.
18. Peng H.B., Libby P., Liao J.K. Induktion and saturation of I kappa B alpha by nitric oxide mediates inhibition of NFkB // *J. Biol. Chem*. 1995. Vol.270. P.14214.
19. Rongen G.A., Smits P., Thien T. Endothelium and the regulation of vascular tone with emphasis on the role nitric oxide. Physiology, pathophysiology and clinical implications // *Neth J. Med*. 1994. Jan.44 (1). P.26-35.
20. Ruggery Z.M., Ware J. Von Willebrand factor // *J. FASEB*. 1993. Vol.52. №9120. P.1005-1011.
21. Snoeckx L.H., Conelussen R.N., Van Nieuwenhoven F.A., et al. Heat shock proteins and cardiovascular pathophysiology // *Physiol Rev*. 2001. Vol.81. P.1461-1497.