

улучшение сохранялось у 85 % оперированных и лишь у 25 % больных, лечившихся консервативно; ухудшение состояния – у 1 % хирургической группы и 32 % контрольной группы. За период катamnестического наблюдения 9 больных (11 %), лечившихся консервативно, умерли от повторного инсульта, и только 1 больной (0,8 %) в группе оперированных больных умер вследствие развившегося стволового инсульта. 65 % оперированных больных продолжали трудиться по сравнению с 25 % больных, лечившихся консервативно. 78 (60 %) оперированных больных на протяжении 12 лет оказались неврологически асимптомными и только 6 (7,5 %) больных контрольной группы.

На анализе результатов хирургического лечения больных с различными формами патологии ПА у 130 больных с аномалиями, деформациями, стенозирующими процессами и 80 больных группы сравнения доказана возможность значительного повышения гемодинамического резерва путем проведения реконструктивных операций на ветвях дуги аорты.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сравнительная оценка хирургического и медикаментозного методов лечения показала эффективность хирургического лечения при изолированном виде аномалии ПА (гипоплазия ПА, латеральное смещение устья) или

деформации одной ПА у больных молодого возраста. Подтверждением значимости операций по поводу аномалий ПА является их эффективность: у 85 % оперированных больных после операции исчезли или уменьшились ТИА, регрессировала очаговая неврологическая симптоматика.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С.* Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. – М.: Медицина, 1997. – 250 с.
2. *Куперберг Е.Б., Гайдашев А.Э., Лаврентьев А.В.* и др. Клиническая доплерография окклюзирующих поражений артерий мозга и конечностей. – М., 1997. – 250 с.
3. *Метелкина Л.П.* Хирургия аномалий и деформаций позвоночной артерии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 24 с.
4. *Митрошин Г.Е., Антонов Г.И., Миклашевич Э.Р.* // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2002. – Т. 3. – № 2. – С. 74–77.
5. *Одинак М.М., Вознюк И.А.* // Вестн. воен.-мед. акад. – 2001. – Т. 2, № 6. – С. 16–19.
6. *Пирихалаишвили З.К.* Хирургическое лечение проксимальных поражений позвоночной артерии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 24 с.
7. *Спиридонов А.А., Грозовский Ю.Л., Куперберг Е.Б.* // Грудная хирургия. – 1988. – № 4. – С. 19–25.
8. *Спиридонов А.А., Тутов Е.Г., Лаврентьев А.В.* и др. // Анналы хирургии. – 1999. – № 1. – С. 28–35.

УДК 616.13–08+612.12:616.12–008.331.1

## ВЛИЯНИЕ КВИНАПРИЛА НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ АРТЕРИЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

С.В. Воробьев, Е.В. Мишина, Ю.В. Сирицына, З.Р. Гусова, Н.А. Егорова  
Ростовский государственный медицинский университет

## EFFECT OF QUINAPRIL ON ENDOTHELIAL DISFUNCTION OF ARTERIES AND FUNCTIONAL CONDITION OF CALLICREINE-KININE SYSTEM IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

S.V. Vorobiov, E.V. Mishina, J.V. Siritzina, Z.R. Gusova, N.A. Egorova

*Abstract.* The effect of quinapril on endothelial dysfunction of arteries and functional condition of callicreine-kinine system in 38 patients with arterial hypertension was shown in the study. It was demonstrated that in patients with arterial hypertension endothelial dysfunction is related to the changes in the system of the enzymatic cascade of bradikinine accumulation. The combined effect of studied indices on the developing endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension was significant. Estimation of prognostic value of changes in the callicreine-kinine system components in patients with arterial hypertension revealed that a decrease of precallcreine concentration in endothelial lesions is the most significant factor. In patients with arterial hypertension changes of vasodilating endothelium function were associated with the restoration of activity of callicreine-kinine system.

*Key words:* arterial hypertension, callicreine-kinine system, endothelium-dependent vasodilatation, quinapril.

В XXI веке артериальная гипертензия (АГ) является сложнейшей проблемой человечества. При этой патологии сосуды утрачивают способность к достаточному расширению. Структурно-

функциональное моделирование артерий, которое изначально обусловлено адаптацией сосудов к повышению артериального давления (АД), становится ведущим механизмом хронизации ги-

пертонии к гиперактивности сосудов [3]. Однако механизмы этих изменений и граница физиологической нормы и патологии к настоящему моменту полностью не раскрыты, особенно на уровне взаимодействия эндотелия сосудов и протеолитических систем организма [5].

Среди антигипертензивных средств, способных корректировать эндотелиальную дисфункцию, целесообразным видится использование ингибиторов АПФ. Изучение сочетанной динамики эндотелий-зависимого вазодилатационного резерва сосудов и активности калликреин-кининовой системы в процессе лечения позволит выделить те лабильные компоненты, влияя на которые можно корректировать эндотелиальную дисфункцию при АГ.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить состояние эндотелия сосудов и функциональные возможности калликреин-кининовой системы у больных АГ.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 38 пациентов в возрасте от 48 до 65 лет, среди них 20 женщин и 18 мужчин, у всех больных имела место АГ длительностью от 5 до 8 лет. Уровень систолического артериального давления (САД) находился в рамках "мягкой" и умеренной АГ в соответствии с критериями ВОЗ – 140–179 мм рт. ст. Уровень диастолического АД (ДАД) также не превышал верхнего предела умеренной АГ – не выше 109 мм рт. ст. Многие пациенты до включения в исследование регулярно не лечились антигипертензивными препаратами и лишь во время проведения этого исследования стали регулярно принимать квинаприл в дозе 20–40 мг/сут. в течение 12 недель. В двух случаях дополнительно назначалась мочегонная терапия индапамидом 1,5 мг/сут. также в течение 12 недель. Контрольную группу составили 18 практически здоровых лиц, средний возраст – 40±2,9 года.

Клиническая характеристика исследуемых пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

#### Клиническая характеристика исследуемых пациентов

Степень АГ			Стадия АГ			Группа стратификационного риска				Сопутствующие заболевания	
1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	ИБС	Ожирение
13	25	0	11	27	0	9	12	16	1	9	15
Больные АГ – n = 38											
Средний возраст больных АГ – 52±3											
Средняя длительность заболевания АГ – 6±1,2											

Для определения сосудодвигательной функции плечевой артерии исследовались параметры

изменения диаметра и линейной скорости кровотока в условиях проведения окклюзионной пробы [2].

Диаметр и кровоток артерий изучали в режиме двухмерного ультразвукового сканирования. Кроме того, у больных в сыворотке крови определяли активность калликреина (КК) и содержание прекалликреина (ПК), общую N- $\alpha$ -бензоил-L-аргинин-этилового эфира (БАЭЭ)-эстеразную активность, активность  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha_1$ -ПИ) и  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $\alpha_2$ -МГ) по стандартной методике [4].

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ "Statistica 5.0".

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Антигипертензивный эффект 12-недельного применения квинаприла у больных АГ был прослежен по результатам суточного мониторирования АД.

Сравнительный анализ показателей суточного мониторинга АД после лечения выявил статистически значимое изменение следующих показателей:

снижение суточного систолического АД на 7,6 %, а диастолического АД – на 17,2 %;

снижение дневного систолического АД на 11,6 %, а диастолического АД – на 10,9 %;

снижение вариабельности дневного систолического и диастолического АД на 30,3 и 32,3 % соответственно;

снижение нагрузки давлением днем за счет повышения систолического и диастолического АД на 11,4 и 11,7 % соответственно;

снижение ночного систолического АД на 5,5 %, а диастолического АД – на 6,2 %;

снижение вариабельности ночного систолического АД на 23,4 %, а диастолического АД на 23,9 %;

снижение нагрузки давлением ночью за счет повышения систолического и диастолического АД на 11,4 и 11,7 % соответственно;

повышение суточного индекса систолического АД на 7,1 % и диастолического АД на 7,3 % соответственно;

снижение утреннего подъема систолического АД на 11,6 %, а диастолического АД – на 16,4 %;

снижение скорости утреннего подъема систолического АД на 13 %, а диастолического АД – на 20,6 %.

Итак, у больных прием квинаприла в течение 12 недель сопровождался снижением среднего, дневного и ночного систолического и диастолического АД, вариабельности показателей, нагрузки повышенным давлением, более выраженным снижением систолического и диастолического АД ночью. Следовательно, квинаприл способствовал снижению АД и нормализации суточного профиля АД.

Изменения эндотелий-зависимой вазодилатационной функции плечевой артерии на фоне приема квинаприла отражены в табл. 2.

Таблица 2

**Показатели эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных артериальной гипертензией при окклюзионной пробе до и после лечения квинаприлом**

Показатели	До лечения (n = 38)	После лечения (n = 38)
Исходный диаметр плечевой артерии до пробы, мм	3,7±0,02	3,7±0,06
Диаметр плечевой артерии после пробы, мм	4,0±0,01	4,2±0,05
Эндотелий-зависимая вазодилатация, %	8,1±0,01	13,5±0,15*
Исходная линейная скорость кровотока, см/с	38,9±0,2	39,2±0,5
Линейная скорость кровотока после пробы, см/с	74,7±0,83	89,6±1,16*
Реактивная гиперемия, %	92,2±0,79	128,6±1,24*

\* – достоверность различий показателей ( $p < 0,05$ ) до и после лечения.

У больных АГ лечение квинаприлом способствовало повышению параметра эндотелий-зависимой вазодилатации с 8,1 % до 13,5 % ( $p < 0,05$ ), реактивной гиперемии с 92,2 % до 128,6 % ( $p < 0,05$ ). Следовательно, у больных АГ квинаприл способствовал повышению эндотелий-зависимой вазодилатирующей функции артерий.

Активность калликреин-кининовой системы отражает вазодилатирующие функции эндотелия и повышает секрецию эндотелием NO. Несмотря на многочисленные исследования калликреин-кининовой системы при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, малоизученным остается ее реактивность при нагрузочных пробах. В связи с этим исследовано исходное состояние и реактивность калликреин-кининовой системы при окклюзионной пробе.

У больных АГ и здоровых людей контрольной группы исходное состояние калликреин-кининовой системы отражено в табл. 3.

По результатам данных табл. 2, у больных АГ активность калликреина была выше значений контрольной группы в 3,1 раза ( $p < 0,05$ ). Содержание прекалликреина (228,9±8,5 Мед/мл) было ниже аналогичного показателя у здоровых людей контрольной группы (357,9±9,1 Мед/мл) на 36 % ( $p < 0,05$ ). Показатели общей протеолитической активности крови у пациентов сравниваемых групп достоверно не отличались друг от друга. Специфические ингибиторы калликреина –  $\alpha_2$ -макроглобулин и  $\alpha_1$ -протеиназный ингибитор были выше контрольных значений соответственно на 36,8 % ( $p < 0,05$ ) и 44,0 % ( $p < 0,05$ ). Так, активность  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора при АГ имела значение 39,9±0,8 ИЕ/мл, а в группе контроля – 27,7±1,2 ИЕ/мл.

**Показатели активности калликреин-кининовой системы крови и ее ингибиторного звена у больных артериальной гипертензией и у лиц контрольной группы**

Показатель	Клиническая группа	
	больные АГ (n = 38)	контрольная (n = 18)
Активность калликреина, Мед/мл	51,1±2,7*	16,64±3,5
Содержание прекалликреина, Мед/мл	242,3±8,5*	357,9±9,1
БАЭЭ-эстеразная активность, Мед/мл	200,9±12,1	225,2±11,9
Активность $\alpha_2$ -МГ, ИЕ/мл	5,8±0,4*	4,24±0,2
Активность $\alpha_1$ -ПИ, ИЕ/мл	39,9±0,8*	27,7±1,2

\* – достоверность различий показателей ( $p < 0,05$ ) между сравниваемыми группами.

Итак, значительный прирост калликреина, способствующего накоплению активных кининов в крови, можно рассматривать как компенсаторную реакцию, ведущую к накоплению вазодилатирующих веществ. Однако, учитывая трехкратный прирост калликреина в крови, можно считать данную реакцию чрезмерной по выраженности. Одновременное повышение активности ингибиторов калликреина при снижении предшественника калликреина – прекалликреина – можно считать адаптивной реакцией, ограничивающей активное кининообразование.

Для оценки реактивности калликреин-кининовой системы, определения ее резервных возможностей было предпринято изучение динамики компонентов калликреин-кининовой системы в процессе выполнения окклюзионной пробы [2].

У пациентов контрольной группы повышение калликреина в среднем происходило на 29 % при незначительном снижении прекалликреина на 4,3 %. То есть калликреин, способствующий образованию брадикинина – мощного вазодилатирующего вещества, в процессе выполнения окклюзионной пробы возрастал. При этом преобладающая форма калликреина – прекалликреин – незначительно снижалась ввиду активного перехода в калликреин. В процессе выполнения пробы статистически значимо на 21,4 % ( $p < 0,05$ ) снижался  $\alpha_1$ -ПИ. При окклюзии снижение в крови специфического блокатора калликреина –  $\alpha_1$ -ПИ – можно рассматривать как реакцию, способствующую накоплению калликреина. Изменение при временной ишемии  $\alpha_2$ -МГ было недостоверным.

В результате у больных АГ были установлены два типа реагирования калликреин-кининовой системы крови на временную ишемию.

При первом типе реагирования у пациентов отмечали статистически значимое повышение содержания прекалликреина и калликреина относительно исходного уровня при выполнении

пробы одновременно с повышением диаметра и линейной скорости кровотока в плечевой артерии в диапазоне, близком к норме (10 %). При втором типе реагирования уровни калликрейна относительно исходного уровня снижались в сочетании с недостаточной по вазодилатации либо вазоконстрикторной сосудистой реакцией при окклюзионной пробе. Первый тип реагирования организма на нагрузку считали благоприятным, а второй – неблагоприятным, так как он свидетельствовал о низких потенциях сосудов к расширению при нагрузке.

Благоприятный тип реагирования калликреин-кининовой системы у больных АГ наблюдался у 24 человек (63,2 %), а неблагоприятный – у 14 пациентов (36,8 %). У 16 человек группы контроля был зарегистрирован первый тип реагирования калликреин-кининовой системы. У здоровых людей контрольной группы неблагоприятный тип реагирования имел место у 2 человек (6,5 %). У одного наблюдаемого (3,2 %) калликреин и прекаликреин при борьбе практически не изменялись. Итак, у больных АГ истощение резервных возможностей калликреин-кининовой системы способствовало развитию эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся снижением вазодилатации в ответ на потокиндуцируемое воздействие при окклюзионной пробе.

Сдвиги активности компонентов калликреин-кининовой системы крови у больных артериальной гипертензией после приема квинаприла отражены в табл. 4.

После 12-недельного приема препарата уровень калликрейна снизился с  $51,1 \pm 2,7$  Мед/мл до  $22,8 \pm 3,1$  Мед/мл ( $p < 0,05$ ), приближаясь к значениям у здоровых людей. Содержание прекаликрейна при этом возрастало с  $242,3 \pm 8,5$  Мед/мл до  $349,2 \pm 7,2$  Мед/мл ( $p < 0,05$ ). Активность ингибиторов калликрейна снизилась на 17,2 % ( $p < 0,05$ ) и 24,3 % ( $p < 0,05$ ) по отношению к исходному уровню.

Таблица 4

**Показатели активности калликреин-кининовой системы крови и ее ингибиторного звена у больных артериальной гипертензией до и после лечения квинаприлом**

Показатели	До лечения (n = 38)	После лечения (n = 38)
Активность калликрейна, Мед/мл	$51,1 \pm 2,7$	$22,8 \pm 3,1^*$
Содержание прекаликрейна, Мед/мл	$242,3 \pm 8,5$	$349,2 \pm 7,2^*$
БАЭЭ-эстеразная активность, Мед/мл	$200,9 \pm 12,1$	$206,4 \pm 10,7$
Активность $\alpha_2$ -МГ, ИЕ/мл	$5,8 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,3^*$
Активность $\alpha_1$ -ПИ, ИЕ/мл	$39,9 \pm 0,8$	$30,2 \pm 1,1^*$

\* – достоверность различий показателей ( $p < 0,05$ ) до и после лечения.

Таким образом, у больных АГ лечение квинаприлом способствовало изменению активности калликреин-кининовой системы, что выразилось в ограничении чрезмерного накопления калликрейна, повышении его неактивного предшественника – прекаликрейна и снижении ингибиторов калликрейна. Следовательно, у больных АГ применение квинаприла способствовало нормализации баланса между ферментами-антагонистами в калликреин-кининовой системе не за счет активного перехода прекаликрейна в калликреин, а за счет снижения ингибиторного звена при сохранении резервных возможностей изучаемой гуморальной системы. Данный факт можно объяснить тем, что ингибитор АПФ, уменьшая содержание АПФ в крови, способствует снижению разрушения брадикинина и его накоплению в крови. В результате по механизму обратной связи снижалась интенсивность ферментативного перехода прекаликрейна в калликреин.

После лечения у больных I тип реагирования на окклюзионную пробу с благоприятными изменениями калликреин-кининовой системы наблюдался в большем проценте случаев (81,6 % против 63,2 %), а II тип реагирования имел место в меньшем проценте наблюдений (18,4 % против 36,8 %).

После лечения при I типе реагирования накопление калликрейна после окклюзионной пробы было более выраженным, угнетение ингибиторов калликрейна менее выраженным. При II типе реагирования снижение активности калликрейна в крови было менее выраженным, а усиление ингибиторного звена было выражено меньше.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, у больных АГ дисфункция эндотелия обусловлена изменением системы ферментативного каскада накопления брадикинина. При изучении совместного влияния исследуемых нами показателей были выявлены значимые изменения, приводящие к формированию эндотелиальной дисфункции у больных АГ. Исследование прогностической значимости изменений компонентов калликреин-кининовой системы крови у больных АГ выявило, что в повреждение эндотелия наибольший вклад вносит снижение концентрации прекаликрейна. У больных АГ изменение вазодилатирующей функции эндотелия сосуда сочеталось с перестройкой активности калликреин-кининовой системы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Алидшанова Х.Т. и др. // Тер. архив. – 1998. – № 4. – С. 15–19.
2. Воробьев С.В., Микашинович З.И., Черноубова Е.А. и др. Способ определения эндотелиальной дисфункции. Подана заявка на патент № 2005102377; Приоритет от 01.02.2005 г.
3. Гогин Е.Е. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 4. – С. 5–7.
4. Пасхина Т.С., Доценко В.Я., Блинникова Е.И. Биохимия. – 1973 – Т. 38. – С. 420–423.
5. Ferrari R. EUROPA: perindopril's action on markers of thrombosis, inflammation, and endothelial dysfunction in coronary artery disease. Oral presentation // 26 ESC Congress. – 2004. – Munich. – August 31.