

## КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

**О. Солдатова**, кандидат медицинских наук,  
**Ю. Щукин**, доктор медицинских наук, профессор,  
**А. Рябов**, кандидат медицинских наук  
 Самарский государственный медицинский университет  
**E-mail:** oxanasold@mail.ru

*Проведенное исследование продемонстрировало улучшение при приеме периндоприла аргинина вазомоторной функции эндотелия у больных, перенесших инфаркт миокарда в сочетании с артериальной гипертензией, имеющих хроническую сердечную недостаточность различной степени тяжести.*

**Ключевые слова:** периндоприл А, эндотелиальная функция, перенесенный инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, компьютерная сфигмография.

В настоящее время все чаще эндотелиальная дисфункция рассматривается в качестве «промотора» кардиоваскулярной патологии (в том числе такой распространенной, как атеросклероз, артериальная гипертензия – АГ, хроническая сердечная недостаточность – ХСН) и представляет собой ключевое звено сердечно-сосудистого континуума. Следовательно, теоретически устранение нарушений в деятельности эндотелия позволит предотвратить развитие данных заболеваний или, по крайней мере, значительно снизить риск связанных с ними осложнений, сопряженных с высокой летальностью. Таким образом, восстановление функции эндотелия можно считать одной из основных стратегических задач превентивной кардиологии.

В этой связи первоначальным этапом, безусловно, является устранение, по возможности, всех корригируемых факторов риска. Однако в повседневной клинической практике этой меры, к сожалению, часто недостаточно или ее не удается реализовать в полной мере, в связи с чем встает вопрос о необходимости медикаментозной коррекции.

В настоящее время на позиции эндотелиопротекторов закрепилась группа ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Однако лишь у некоторых представителей этого класса препаратов имеется убедительная доказательная база. Так, периндоприл подтвердил способность улучшать функцию эндотелия после завершения курсовой терапии у больных с ИБС, АГ и ХСН [1–3]. Для пациентов со стабильными формами ИБС и при отсутствии клинических признаков ХСН этот факт подтвержден в исследовании PERTINENT [4] в рамках крупномасштабного исследования EUROPA. При этом оптимизация потокзависимой вазодилатации после однократного приема периндоприла продемонстрирована преимущественно на коронарном русле [5–7]. Хотя в некоторых клинических ситуациях быстрая наступления эндотелиопротективного эффекта имеет принципиальное значение (например, острый коронарный

синдром или острое нарушение мозгового кровообращения), механизмы, лежащие в основе данного эффекта, трактуются неоднозначно и нуждаются в уточнении. Кроме того, в настоящее время недостаточно сведений о влиянии на функцию эндотелия периндоприла аргинина (А).

Нашей целью было оценить воздействие периндоприла А на функцию эндотелия у пациентов с АГ, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и имеющих ХСН различной степени тяжести.

Обследованы 48 пациентов (все – мужчины) с первичной АГ 1–3-й степени (по классификации ВОЗ, Международного общества по артериальной гипертензии, 1999), перенесших ИМ. В зависимости от тяжести ХСН обследуемые были разделены на 2 группы: 1-ю составили 25 пациентов с ХСН I стадии II функционального класса (ФК), 2-ю – 23 пациента с ХСН IIА стадии II ФК. В качестве группы контроля использованы результаты исследования 22 здоровых мужчин.

Клиническая характеристика наблюдавшихся пациентов приведена в табл. 1 (цифровые данные здесь и в последующих таблицах представлены в виде медиан). Критериями исключения из исследования являлись: предшествующая терапия ИАПФ, антагонистами кальция, антагонистами рецепторов к ангиотензину-II за 7–14 дней до исследования, наличие у обследуемого нарушений ритма сердца и проводимости, пороков сердца, хронической обструктивной бронхолегочной патологии, вторичной гипертензии, облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, стеноза сонных артерий, декомпенсированного сахарного диабета.

Вазомоторную функцию эндотелия исследовали с помощью компьютерной сфигмографии при пробе с реактивной гиперемией. С этой целью пациентам в нижней трети плеча накладывали манжету тонометра и нагнетали давление, на 50 мм рт. ст. превышавшее САД, в течение 5 мин создавая временную компрессию плечевой артерии. Затем компрессию устраняли, выпуская воздух из манжеты. Возникающее в этих условиях ускорение постокклюзионного кровотока активирует сосудодвигательную функцию эндотелия.

Оценивали показатели биомеханики *a. radialis* в покое, а затем через 30 и 60 с – после депневматизации манжеты. Сфигмограммы регистрировали на полиграфе «Элон» датчиком давления с постоянной времени 1,3 с. Аналоговый выход полиграфа был соединен с платой аналогово-цифрового преобразователя PCL 712, находящегося в одном из слотов расширения персональной ЭВМ. По сглаженным значениям

Таблица 1  
Клиническая характеристика групп наблюдения

Показатель	Контроль	1-я группа	2-я группа
Возраст, годы	47	54	57
Стадия и ФК ХСН	–	I стадия II ФК	IIА стадия II ФК
ФВ, %	72	54,3*	50*,**
САД, мм рт. ст.	122,3	164,3*	162,75*,**
ДАД, мм рт. ст.	84,4	95,2*	92,1*,**

**Примечание:** ФВ – фракция выброса левого желудочка; САД – систолическое; ДАД – диастолическое АД. Здесь и в последующих таблицах: \* $p < 0,05$  по сравнению с контролем; \*\*с 1-й группой приема периндоприла. Цифровые данные представлены в виде медиан.

амплитуд вычисляли 1 и 2-ю производные сфигмограммы. Физический смысл 1-й производной функции перемещения – это скорость ее изменения, 2-й производной – ускорение. Поэтому 1 и 2-ю производные мы использовали для количественной характеристики скорости и ускорения перемещения сосудистой стенки.

С помощью ППП Puls, разработанного сотрудниками кафедры А. Германовым и А. Бухваловой под руководством профессора В. Фатенкова [8], в автоматизированном режиме выделяли фазы сосудистого цикла и рассчитывали основные параметры биомеханики (см. рисунок) в фазы периода притока (характеризуется преобладанием притока крови над оттоком под датчиком в момент прихода пульсовой волны) и периода оттока (в продолжение которого превалирует отток крови над притоком в области расположения датчика): среднюю скорость ( $V_{cp}$ ) и среднее ускорение ( $a_{cp}$ ). Затем рассчитывали относительные изменения скорости и ускорения движения артериальной стенки ( $\Delta V_{cp}$ ,  $\Delta a_{cp}$ ) на 60-й секунде реактивной гиперемии. Анализировали модули полученных показателей:

$$\Delta V_{cp} = (V_{cp60} - V_{cp0}) / V_{cp0} \cdot 100,$$

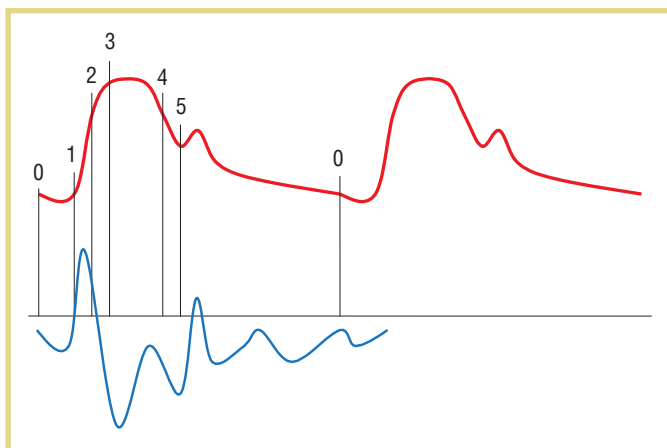
$$\Delta a_{cp} = (a_{cp60} - a_{cp0}) / a_{cp0} \cdot 100,$$

где  $V_{cp0}$ ,  $a_{cp0}$  – соответственно исходная средняя скорость и среднее ускорение перемещения артериальной стенки;  $V_{cp60}$ ,  $a_{cp60}$  – те же показатели на 60-й секунде реактивной гиперемии.

Влияние на эндотелиальную функцию периндоприла А (Престариум А фирмы Servier) изучали у пациентов с АГ в условиях острого лекарственного теста. Эндотелийзависимые изменения  $\Delta V_{cp}$  и  $\Delta a_{cp}$  регистрировали в исходном периоде (соответственно  $\Delta V_{cp,исх}$  и  $\Delta a_{cp,исх}$ ) и на фоне максимального действия препарата после однократного приема периндоприла А в дозе 5 мг ( $\Delta V_{cp,п}$  и  $\Delta a_{cp,п}$ ).

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 6.0 при использовании непараметрических методов (критерий Вилкоксона). При оценке достоверности результатов исходили из 5% уровня значимости.

Результаты компьютерной сфигмографии, полученные при пробе с реактивной гиперемией через 6 ч после однократного употребления периндоприла, продемонстрировали улучшение вазодилатирующей функции эндотелия. Об этом



Сфигмограмма сонной артерии и ее 2-я производная. Период притока: 1–2 – фаза быстрого притока (БП); 2–3 – фаза медленного притока (МП). Период оттока: 3–4 – фаза эластического компонента оттока (ЭКО); 4–5 – фаза мышечного компонента оттока (МКО)

# ЭВОЛЮЦИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ...

## ПРЕСТАРИУМ® А от 5 до 10 мг

ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН

1 раз в день



## Престариум А - гарантия доказанной эффективности

свидетельствовала оптимизация динамики средних значений силовых характеристик движения артериальной стенки в период, отражающий активную работу сосуда по перемещению крови (табл. 2, 3).

Под влиянием периндоприла у пациентов 1-й группы модуль  $\Delta V_{\text{ср}}$  увеличился по сравнению с показателем на фоне реактивной гиперемии до приема препарата в фазу МКО на 13,3% ( $p=0,028$ ; см. табл. 2), а модуль  $\Delta a_{\text{ср}}$  при сопоставлении с показателями вазомоторной функции эндотелия в отсутствие воздействия препарата возрос в фазу ЭКО на 44% ( $p=0,04$ ) и МКО – на 18,5% ( $p=0,038$ ; см. табл. 3).

Во 2-й группе также отмечалась положительная тенденция в изменении параметров, характеризующих степень релаксации сосудистой стенки, под влиянием периндоприла в фазы преобладания оттока над притоком в месте наложения датчика (см. табл. 2, 3). Степень снижения средней скорости на фоне действия препарата возросла в фазу ЭКО на 30% ( $p=0,036$ ) и МКО – на 22,7% ( $p=0,039$ ), измерения ускорения в эти же фазы составили соответственно 10% ( $p=0,02$ ) и 11% ( $p=0,018$ ).

Несмотря на явную положительную динамику под воздействием периндоприла, все показатели реактивности сосудистой стенки у больных оставались пониженными по сравнению с контролем. Тем не менее изменения перечисленных параметров на фоне максимального действия ИАПФ были более выражены у пациентов 2-й группы, что по-видимому, указывает на зависимость эффекта данного препарата от степени нарушения функции эндотелия.

Наши результаты согласуются с данными ряда авторов [9, 10], но в большинстве исследований эффект оценивали после курсовой терапии, причем обосновывался он в основном длительной блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) сосудистой стенки (с учетом высокой тканеспецифичности периндоприла). Выявленное нами улучшение сосудодвигательной функции эндотелия под влиянием однократной дозы периндоприла обусловлено, скорее, его непосредственным или опосредованным (через активацию синтеза брадикинина) влиянием на брадикининовые рецепторы, чем блокадой локальной или плазменной РААС. Данную точку зрения высказывали и другие исследователи [11, 12].

В некоторых работах, посвященных изучению функции эндотелия под влиянием периндоприла, проведенных с использованием манжеточной пробы, но при помощи ультразвука высокого разрешения, достоверных ее изменений не обнаружено. Так, в наблюдении PERFECT [13], являющемся наряду с PERTINENT [4] частью крупномасштабного исследования EUROPA, увеличение эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии на фоне продолжительной терапии периндоприлом по сравнению с показателем у пациентов, не получавших препарат, было недостоверным. А.Г. Плисюк и соавт. [14] также не выявили достоверного прироста индуцированного кровотоком расширения плечевой артерии после 12 нед терапии периндоприлом у лиц со стабильной ИБС и АГ без выраженной ХСН.

Такие противоречивые результаты показывают, что необходимо комплексное изучение функции эндотелия, ибо

ни один из известных сегодня методов нельзя считать совершенным. Разработка новых способов исследования эндотелиальной функции продолжает оставаться актуальной проблемой современной медицины [15]. В качестве одного из таких методов может быть использована компьютерная сфигмография, основанная на изучении силовых и скоростных характеристик сосудистых стенок.

Следует учитывать также, что не все аспекты воздействия периндоприла на функцию эндотелия, включая механизм влияния, время наступления и продолжительность эффекта, изучены до конца, что подтверждает, на наш взгляд, необходимость дальнейших научных исследований.

Таким образом, периндоприл А в дозе 5 мг оказывает благоприятное влияние на эндотелийзависимую вазодилатацию у пациентов с АГ, перенесших ИМ, с ХСН различной степени тяжести уже после однократного приема, что проявляется возрастанием модулей относительного изменения средней скорости и среднего

Таблица 2  
Изменения средней скорости *a. radialis* на фоне реактивной гиперемии под воздействием периндоприла А, %

Показатель	Контроль		1-я группа		2-я группа	
	$\Delta V_{\text{ср.к}}$	$\Delta V_{\text{ср.исх}}$	$\Delta V_{\text{ср.п}}$	$\Delta V_{\text{ср.исх}}$	$\Delta V_{\text{ср.п}}$	$\Delta V_{\text{ср.п}}$
БП	-3	-1	-1,3	-0,5	-0,7	
МП	-4	-1,3	-2,3	-0,4	-1,0	
ЭКО	-8	-4,8*	-5,4*	-3*	-3,9*, ***	
МКО	-21	-15*	-17*, ***	-11*, **	-13,5*, ***	

**Примечание.** ЭКО – эластический компонент оттока; МКО – мышечный его компонент;  $\Delta V_{\text{ср.к}}$  – изменение средней скорости на фоне реактивной гиперемии в контроле;  $\Delta V_{\text{ср.исх}}$  – до приема периндоприла А;  $\Delta V_{\text{ср.п}}$  – через 6 ч после его приема; здесь и в табл. 3: \*\*\* $p<0,05$  после приема периндоприла А по сравнению с исходным состоянием в соответствующей группе.

Таблица 3  
Изменения среднего ускорения *a. radialis* после манжеточной пробы под воздействием периндоприла А, %

Показатель	Контроль		1-я группа		2-я группа	
	$\Delta a_{\text{ср.к}}$	$\Delta a_{\text{ср.исх}}$	$\Delta a_{\text{ср.п}}$	$\Delta a_{\text{ср.исх}}$	$\Delta a_{\text{ср.п}}$	$\Delta a_{\text{ср.п}}$
БП	-11	-6	-6,5	-4,3	-4,7	
МП	-7	-5,5	-5,8	-2	-2,7	
ЭКО	-26	-12*	-17*, ***	-4**	-10*, ***	
МКО	-33	-13*	-15,4*, ***	-8*, **	-11*, ***	

**Примечание.**  $\Delta a_{\text{ср.к}}$  – изменение среднего ускорения в ходе манжеточной пробы в контроле;  $\Delta a_{\text{ср.исх}}$  – до приема периндоприла А;  $\Delta a_{\text{ср.п}}$  – через 6 ч после приема периндоприла А.



ускорения перемещения артериальной стенки в период оттока по данным компьютерной сфигмографии.

Эффект воздействия препарата на функцию эндотелия, возможно, определяется степенью ее нарушения, которая, в свою очередь, связана с тяжестью ХСН.

## Литература

1. Кириченко Л.Л., Ярыгина М.А., Королев А.П. и др. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла на функцию эндотелия артериальных сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией // Кардиология. – 2004; 10: 54–6.
2. Ghiardoni L., Magagna A., Versari D. et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function // Hypertension. – 2003; 41: 1281–6.
3. Cockcroft J. Perindopril: the reasonable choice in patients with coronary artery disease // Int. J. Clin. Pract. – 2005; 59: 600–4.
4. Ceconi C., Fox K., Remme W. et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT // Cardiovasc. Res. – 2007; 73 (1): 237–46.
5. Antony I., Lerebours G., Nitenberg A. Angiotensin-converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold pressor test-induced dilations in coronary arteries of hypertensive patients // Circulation. – 1996; 94 (12): 3115–22.
6. Antony I., Lerebours G., Nitenberg A. Restoration of normal coronary vasomotricity after intravenous infusion of angiotensin converting-enzyme inhibitor (perindoprilat) in hypertensive patients // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. – 1995; 88 (8): 1125–8.
7. Watanabe S., Tagawa T., Yamakawa K. et al. Inhibition of the rennin-angiotensin system prevents free fatty acid-induced acute endothelial dysfunction in humans // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005; 25: 2376–80.
8. Фатенков В.Н., Рябов А.Е., Солдатова О.А. Оценка функции артерий при ремоделировании их на фоне хронической сердечной недостаточности // Сб. статей VII Межрегионального кардиол. Форума / Н. Новгород, 2003; с. 34–6.  
Якименко О.Н., Гомазков О.А., Эктова Т.В. и др. Уровень эндотелийзависимой вазодилатации и активность ангиотензинпревращающего фермента как критерии терапии больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией // Кардиология. – 2005; 2: 15–9.
9. Joannides R., Bizet-Nafeh C., Costentin A. et al. Chronic ACE inhibition enhance the endothelial control of arterial mechanics and flow-dependent vasodilatation in heart failure // Hypertension. – 2001; 38: 1446–50.
10. Nitenberg A., Antony I. Acute effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary vasomotion in hypertensive patients // Eur. Heart J. – 1998; 19 (Suppl. J): J45–J51.
11. Маколкин В.И., Бранько В.В., Вахляев В.Д. и др. Влияние каптоприла и периндоприла на показатели центральной и периферической гемодинамики при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. – 1999; 4: 42–7.
12. Bots M., Remme J., Lüscher T. ACE Inhibition and Endothelial Function: Main Findings of PERFECT, a Sub-Study of the EUROPA Trial // Cardiovasc. Drugs. Ther. – 2007; 21 (4): 269–79.
13. Плисюк А.Г., Арзамасцева Н.Е., Кулев Б.Д. и др. Влияние ингибитора АПФ зофеноприла и периндоприла на показатели окислительного стресса и эндотелиальную функцию у пациентов со стабильной ишемической болезнью и артериальной гипертензией // Сердце. – 2008; 6 (44): 367–70.
14. Chiardony L., Versari D., Giannarelli C. et al. Non-invasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction // Curr. Pharm. Des. – 2008; 14 (35): 3715–22.

## CORRECTION OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH PRIOR MYOCARDIAL INFARCTION

**O. Soldatova**, Candidate of Medical Sciences; Professor **Yu. Shchukin**, MD;  
**A. Ryabov**, Candidate of Medical Sciences  
Samara State Medical University

*The performed trial has demonstrated perindopril arginine-induced improvement in endothelial vasomotor function in hypertensive patients who have experienced myocardial infarction and have varying degrees of chronic heart failure.*

**Key words:** perindopril A, endothelial function, prior myocardial infarction, arterial hypertension, chronic heart failure, computed sphygmography.

## ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

**В. Подзолков**, доктор медицинских наук,  
**Л. Васильева, В. Матвеев**, кандидат медицинских наук  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
**E-mail:** vlubv@mail.ru

*Методом лазерной доплеровской флоуметрии с использованием окклюзионной пробы анализируются гендерные особенности микроциркуляции у здоровых лиц.*

**Ключевые слова:** гендерные особенности, микроциркуляция.

Как известно, сосуды микроциркуляции (МЦ) являются не только структурно-функциональной единицей системы кровообращения, в которой происходит обмен между кровью и тканями, но и важнейшим источником информации о состоянии тканевого кровотока, органов и организма в целом [6, 15]. В связи с тем, что расстройства МЦ играют важную роль в патогенезе многих заболеваний, объективная регистрация микроциркуляторных нарушений может дать достаточно данных для более глубокого понимания патогенетических механизмов развития ряда заболеваний, оказать помощь в более дифференцированном подборе медикаментозной терапии [7, 14, 15] и, возможно, станет базой для персонализированной медицины.

Нормальное функционирование как органов и систем, так и организма в целом в конечном счете определяется состоянием отдельных звеньев и регуляторных механизмов тканевой перфузии. МЦ играет одну из ключевых ролей в процессах системной гемодинамики, а расстройства капиллярного звена кровотока занимают ключевое место в генезе различных заболеваний. Исследование регуляторных механизмов МЦ – важная проблема, от решения которой зависит выяснение ряда вопросов, имеющих большое значение для теории и практики физиологии и медицины. Прежде всего это относится к закономерностям микрогемодинамики и транскапиллярного обмена таких жизненно важных органов, как сердце, головной мозг, легкие и др. [7, 14].

Анализ данных литературы свидетельствует о существовании большого количества методов исследования микроциркуляторного русла (МЦР) [1, 2, 11], которые можно подразделить на прямые и косвенные, инвазивные и неинвазивные, макро- и микроскопические, методы исследования кожного, тканевого кровотока и коронарной МЦ.

Наиболее удобный, неинвазивный, легковоспроизводимый и необременительный для пациента и исследователя метод – лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), которая является сравнительно новым методом исследования МЦ, позволяющим не только оценить общий уровень периферической перфузии, но и выявить особенности состояния и регуляции кровотока в МЦР, что особенно важно для дифференцированного подбора терапии. Многие авторы [8, 16] указывают, что этот метод – объективный, точный благодаря