



УДК: 616.12-008.46-036.1

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ВАЗОДИЛАТАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

С.А. ЛАЗАРЕВА¹
О.И. ШУШЛЯПИН¹
О.А. ЕФРЕМОВА²
Д.В. ОЛЬХОВСКИЙ¹
Н.Г. РЫНДИНА¹
Д.С. АРТЕМОВ³

¹Харьковский национальный
медицинский университет,
Украина

²Белгородский государственный
исследовательский национальный
университет

³ 27 городская клиническая
больница, г. Харьков, Украина

e-mail: oleg_shu@rambler.ru

В работе представлены результаты обследования 134 больных крупноочаговым инфарктом миокарда, 36 больных стабильной стенокардией, 16 больных нестабильной стенокардией и 28 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной недостаточностью кровообращения. Определялись активность калликреина, кининазы, общей N-бензоил-L-аргинин-этилового эфира (БАЭЭ)-эстеразной активности сыворотки крови, конденсация брадикининогена и брадикинина у больных различными формами ИБС. В результате обследования установлена активация калликреин-кининовой системы при инфаркте миокарда и его осложнениях, а также при разных формах стенокардий. Установлено повышение калликреинообразования при лечении ИБС под влиянием лечения эналаприлом. Изучение функции эндотелия проводили, используя пробу с реактивной гиперемией при лечении эналаприлом, которые свидетельствовали об улучшении скорости кровотока и диаметра плечевой артерии, как доказательства улучшения эндотелийзависимой вазодилатации.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда, ангиотензин II, калликреин-кининовая система, ингибиторы АПФ, эндотелийзависимая вазодилатация.

Решающая роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса была охарактеризована как «сердечно-сосудистый эндокринный орган» и дисфункция эндотелия является обязательным компонентом всех сердечно – сосудистых (атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и др.) и других заболеваний, таких как аутоиммунные процессы, сахарный диабет, тромбоз, сепсис, злокачественные опухоли и др. [1, 2].

Выделяют несколько факторов, вызывающих «гормональный» ответ эндотелия – это изменение скорости кровотока (увеличение напряжения сосудистой стенки), тромбоцитарные медиаторы (серотонин, тромбин, АДФ и др.) и циркулирующие нейрогормоны (брадикинин, вазопрессин, ацетилхолин, гистамин, катехоламины, эндотелин и др.). Все эти эффекты реализуются через специфические рецепторы или/и действуют непосредственно через клеточную мембрану.

В ответ на подобную «гормональную агрессию» включаются вещества, способные расслаблять гладкомышечные клетки сосудистой стенки, в частности, оксид азота (NO) и его производные, называемые как эндотелиальные факторы релаксации, которые не ограничиваются дилатацией локального участка. Они также оказывают антипролиферативный эффект, блокируют агрегацию тромбоцитов, препятствуют окислению липопротеидов низкой плотности и блокируют экспрессию молекул адгезии, а также «прилипание» моноцитов и тромбоцитов к стенке сосудов, снижают продукцию эндотелина. Простаглицлин, как конечный продукт метаболизма арахидоновой кислоты, образующийся в эндотелии сосудов под воздействием гипоксии, ингибирует агрегацию тромбоцитов [3, 4, 5, 6-8], а также эндотелийзависимый фактор гиперполяризации, связанный с открытием калиевых каналов, выделяемый под действием некоторых медиаторов – брадикинина, ацетилхолина и др., обуславливая регуляцию сосудистого тонуса [9]. Натрийуретический пептид С-типа (А-тип – предсердный, В-тип – мозговой натрийуретический пептид) – образуется в основном в эндотелии и в некоторых клетках крови и участвует в локальной регуляции сосудистого тонуса, вызывает релаксацию сосудов и угнетает пролиферацию гладкомышечных волокон [10, 11]. Адреномодулин – вазоактивный пептид, действующий как прямой вазодилататор на гладкомышечные клетки также увеличивается при спазме сосудов [12].



Важнейшим фактором эндотелиальной дисфункции является активация ренин-ангиотензиновой системы. Повышение ангиотензина II (АП) приводит к усилению окислительного стресса, продукты которого снижают активность NO (оксида азота). Другой механизм, связанный с эндотелиальной дисфункцией, обуславливает деградацию брадикинина.

Один из реальных путей воздействия на эндотелиальную дисфункцию связан с восстановлением метаболизма брадикинина. Блокада тканевого ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) достигается применением ингибиторов АПФ (ИАПФ), приводя не только к уменьшению синтеза АП, но и к замедлению деградации брадикинина.

Механизм положительного влияния ИАПФ может быть обусловлен нормализацией других рецепторных систем, в частности мускариновых рецепторов, посредством которых осуществляется вазодилатирующий эффект ацетилхолина [13].

При применении ИАПФ в эндотелии сосудов происходит накопление вазодилатирующих субстанций и снижение вазоконстрикторных агентов, которые предотвращают дисфункцию эндотелия недоокисленными липопротеидами низкой плотности, уменьшают потребление миокардом кислорода, стабилизируют атеросклеротическую бляшку, объясняя этим их антиишемический эффект [14, 15].

Следующее перспективное направление коррекции эндотелиальной функции – применением статинов. Окисленный холестерол липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) повреждает эндотелий, продуцирует продукцию моноцитами интерлейкина-1, который с некротизирующим фактором опухоли альфа-1 играют важную роль в формировании каркаса атеросклеротической бляшки, при этом в поврежденном эндотелии сосудов формирование атеросклеротических бляшек происходит быстрее [16].

Гиполипидемические мероприятия, способствующие снижению уровня в крови атерогенных липидов, положительно влияют на эндотелийзависимый фактор расслабления – L-аргининовый дериват окиси азота. Гиполипидемическая терапия позволяет предотвратить спастические реакции, вызванные серотонином. Обнаружено восстановление периферических артерий и артериол в результате 6-24-месячной терапии симвастатином [17, 18].

Таким образом, гиполипидемическая терапия способна уменьшать дисфункцию измененного эндотелия, способствовать восстановлению способности коронарных сосудов к дилатации и тем самым предотвращать коронарораспазм и образование тромбоцитарных агрегатов.

Одним из патогенетических звеньев, включающимся в механизм регуляции коронарного и периферического сосудистого тонуса является калликреин-кининовая система, действие которой реализуется путем освобождения вазоактивного полипептида – брадикинина. В экспериментах ишемия миокарда, вызванная стенозом коронарной артерии и симпатической стимуляцией, сопровождается увеличением кининов в плазме. Брадикинин уменьшает ишемическое реперфузионное повреждение и, стимулируя эндотелиальные клетки, вызывает увеличение в цитозоле кальция, который является кофактором для повышения активности NO-синтетазы, приводящей к повышению продукции NO и PG 12.

Эндотелиальная дисфункция у больных с нестенозирующим коронарным атеросклерозом может вызывать ишемию миокарда. Брадикинин устраняет влияние ангиотензина II, действуя через NO (эндотелиальный расслабляющий фактор). ИАПФ предотвращают эндотелиальную дисфункцию через брадикининзависимый механизм [14, 19, 20]

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния калликреиновой системы при ИБС, как показателя эндотелиального фактора релаксации.

Характеристика больных и методы исследования. Для анализа активности калликреин-кининовой системы определяли активность калликреина, киназазы, общей N-бензоил-L-аргинин-этилового эфира (БАЭЭ)-эстеразной активности сыворотки крови, концентрацию брадикининогена и брадикинина у больных различными формами ишемической болезни сердца (ИБС).

Под нашим наблюдением находились 134 больных крупноочаговым инфарктом миокарда, 36 больных стабильной стенокардией напряжения, 16 больных нестабильной стенокардией. Нами обследованы 28 больных (18 мужчин и 1 женщина) с ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью, в возрасте от 43 до 73 лет (в среднем 58 ± 15 лет), клинико-функциональное состояние которых соответствовало II-IV функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН). ЭКГ-документированный Q-инфаркт миокарда перенесли ранее 7 больных. У 8 больных наблюдалась постоянная форма фибрилляции предсердий. Стандартная терапия для лечения ХСН включала диуретик и ингибитор АПФ, кроме того больные получали дигоксин. Больные были разделены на 3 группы: 1 – 14 чел., получавшие эналаприл в дозе 10-20 мг/сут., 2-я группа, получавшие эналаприл+сустак-форте, 3-я группа – контрольная, не получавших эти препараты (плацебо-группа).



Нами были использованы специальные биохимические методики: определение калликрейна сыворотки специфическим хроматографическим методом Т.С.Пасхиной и Г.Я. Яровой. Общая БАЭЭ – эстеразная активность сыворотки определялась спектрофотометрическим методом I. Trautshold и E. Werle; активность карбоксипептидазы N определялась спектрофотометрическим методом Т.С. Пасхиной и С.С. Трапезниковой; содержание брадикинина определяли радиоиммунологическим методом.

Изучение функции эндотелия проводили, используя пробу с реактивной гиперемией. Плечевая артерия лоцировалась с помощью доплер-УЗИ в продольном сечении на 2 см выше локтевого сгиба. Исследование начинали после 10-минутного пребывания пациента в горизонтальном положении. В ходе исследования диаметр плечевой артерии измеряли в покое, затем вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра и накачивали ее до давления, на 50 мм рт.ст. превышавшего систолическое АД. Продолжительность фазы окклюзии составляла 5 мин. Через 90 с. после снятия манжеты измеряли диаметр плечевой артерии. Во всех случаях рассчитывали потокзависимую дилатацию как характеристику эндотелийзависимого ответа, равную отношению изменения диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии к диаметру артерии в покое, выраженному в процентах к исходному диаметру. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать ее дилатацию на фоне реактивной гиперемии более, чем на 10% от исходного диаметра. Меньшее ее значение или вазоконстрикцию расценивали как патологическую реакцию.

Данные обрабатывали методом вариационной статистики на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ «Statistica» с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Изменение активности калликреин-кининовой системы у больных крупноочаговым инфарктом миокарда характеризовалось ее повышением, начиная с первого дня болезни, что выражалось повышением активности калликрейна до $175,25 \pm 10,03$ мКЕ/мл и карбоксипептидазы N до $1,26 \pm 0,14$ мкмоль/мин/мл; уровень брадикининогена плазмы был снижен до $2,21 \pm 0,14$ мкг/мл. Максимального уровня активность указанных показателей достигали в остром периоде инфаркта миокарда и зависели от длительности болевого синдрома. Так, острая левожелудочковая недостаточность проявлялась резким повышением активности калликрейна и резким снижением уровня брадикининогена в плазме крови.

По мере нарастания хронической недостаточности кровообращения у больных с более тяжелым классом декомпенсации отмечалась более выраженная активация калликреин-кининовой системы. Наиболее значительная активация калликреин-кининовой системы наблюдалась у больных в первый день развития кардиогенного шока, когда БФЭЭ–эстеразная активность сыворотки крови достигала 87,8%.

У больных ИБС при стабильной и нестабильной стенокардии содержание брадикинина было выше, чем в контрольной группе, $p < 0,001$.

Проведенный анализ содержания брадикинина в плазме крови в зависимости от уровня общего холестерина показал, что при I ФК содержание общего холестерина менее 250 мг/дл не имело статистических различий по сравнению с контрольной группой, при II ФК концентрация брадикинина составила 8,2 pg/ml, при III ФК – 7,49 pg/ml, при IV ФК – 8,57 pg/ml, $p < 0,20$.

При концентрации общего холестерина больше 250 мг/дл отмечалось почти 3-х кратное увеличение брадикинина во всех группах исследуемых. Этот факт может быть объяснен с позиций выраженности болевого синдрома, превалируя у больных со стенозирующим коронарным атеросклерозом и сопутствующей выраженной гиперхолестеринемией.

Таким образом, при прогрессировании атеросклероза происходит нарушение вазорелаксирующих факторов, проявляющееся тенденцией к снижению брадикинина, что свидетельствует об уменьшении эндотелиального фактора релаксации с развитием эндотелиальной дисфункции.

Проведенные исследования являются основанием применения ИАПФ, действие которых обусловлено не только их влиянием на гемодинамические эффекты, но и угнетающим деградацию брадикинина, тем самым повышая эндотелийзависимую релаксацию коронарных сосудов. Последнее обстоятельство делает их важными в лечении не только ИБС: стенокардии напряжения и покоя, но и нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда.

Дополнение базовой терапии нитратами в сочетании с ИАПФ – эналаприлом обеспечивают более выраженное нормализующее действие на функцию эндотелия. Установлено, что при стенокардии наблюдалось более выраженное уменьшение ангинозных приступов и числа принимаемых таблеток нитроглицерина в сутки. Преимущество ИАПФ заключалось в снижении артериального давления с уменьшением потребности миокарда в кислороде.

Эффект успешного клинического применения ИАПФ частично можно объяснить их синергическим эффектом с нитратами, которые реализуют свое действие благодаря трансформации в NO. Общность механизма действия двух групп препаратов позволяет преодолеть толерантность к нитратам, усиливая клинический эффект от применения нитратов и ИАПФ.



При лечении больных хронической ИБС эналаприлом отмечалось более выраженное повышение брадикинина в крови с $8,71 \pm 2,9$ пг/мл до $10,58 \pm 2,3$ пг/мл, а также повышение активности калликреина с $0,49 \pm 0,02$ мкмоль/мин/мл до $0,59 \pm 0,01$ мкмоль/мин/мл со снижением калликреиногена с $0,49 \pm 0,02$ мкмоль/мин/мл до $0,40 \pm 0,01$ мкмоль/мин/мл.

Изучение функции эндотелия проводили, используя пробу с реактивной гиперемией с применением эналаприла, свидетельствовали об улучшении скорости кровотока и диаметра плечевой артерии.

Показатели диаметра и скорости кровотока в плечевой артерии в покое и в фазу реактивной гиперемии у больных обследуемых групп представлены в таблице. Как видно из таблицы, в состоянии покоя обследуемые группы больных не отличались по размеру среднего диаметра плечевой артерии.

В фазу реактивной гиперемии наблюдалось достоверное увеличение диаметра плечевой артерии в группе больных, получавших эналаприл: ΔD см ($0,09 \pm 0,03$ см) и $\Delta D\%$ ($20,9 \pm 7,96\%$), $p < 0,04$, $p < 0,03$, соответственно, по сравнению с контрольной группой больных, не получавших эналаприл.

В фазу реактивной гиперемии во всех 2-х группах обследуемых по сравнению с контрольной наблюдали повышение скорости кровотока в плечевой артерии. Скорость кровотока в плечевой артерии V_2 также превосходила средние показатели в группе больных, получавших статины ($64,38 \pm 30,98$ см/с) по сравнению с контрольной группой ($39,46 \pm 6,73$ см/с).

Таблица

Показатели эндотелийзависимой дилатации в покое и в фазу реактивной гиперемии у больных ишемической болезнью на фоне лечения эналаприлом ($M \pm m$)

Показатели			Группы обследуемых			
			Общая	Получавшие эналаприл	Получавшие эналаприл+нитраты	Контрольная группа
Диаметр плечевой артерии в покое, см	D1	M	0,45	0,691	0,73	0,36
		m	0,07	0,09	0,05	0,07
		P	0,74	0,036	0,97	0,36
Фаза реактивной гиперемии	D2	M	0,63	0,73	0,66	0,54
		m	0,06	0,09	0,043	0,092
		P	0,53	0,62	0,73	0,67
	ΔD , см	M	0,091	0,12	0,09	0,05
		m	0,041	0,06	0,07	0,04
		P	0,057	0,86	0,41	2,56
	ΔD , %	M	20,92	23,05	17,83	11,74
		m	7,96	7,53	9,96	3,95
		P	*0,046	0,77	0,46	2,41
Скорость кровотока в покое	V_1 см/с	M	63,01	78,44	33,28	39,43
		m	24,54	25,39	17,68	9,24
		P	0,35	1,63	0,14	-1,06
Скорость кровотока в фазе реактивной гиперемии	V_2 см/с	M	65,38	74,90	39,09	40,44
		m	30,98	31,06	11,09	6,78
		P	*0,12	1,89	0,16	-1,85

Примечание: $p < 0,05^*$ достоверность различий между показателями общей группы больных, получавших эналаприл и контрольной группой

Выводы:

1. Установлена активация калликреин-кининовой системы при инфаркте миокарда и его осложнениях, а также при разных формах стенокардий.
2. Установлено повышение калликреинообразования при лечении ИБС под влиянием лечения эналаприлом и эналаприл+сустак-форте.



3. При использовании пробы с реактивной гиперемией при лечении эналаприлом установлено усиление скорости кровотока и увеличение диаметра плечевой артерии, как доказательства улучшения эндотелийзависимой вазодилатации.

4. Показано улучшение функции эндотелия под влиянием ИАПФ – эналаприла со способностью коронарных сосудов к дилатации, предотвращение коронарораспазма с улучшением клинического течения ИБС.

5. У больных с коронарогенной ХСН отмечается незначительный прирост периферической эндотелийзависимой вазодилатации ($11,74 \pm 3,95\%$) в ответ на повышение «напряжения сдвига» во время пробы с реактивной гиперемией.

6. Под влиянием лечения эналаприлом наблюдается достоверное повышение эндотелийзависимой вазодилатации ($20,9 \pm 7,96\%$) в сравнении с контрольной группой.

7. При сравнении между группами больных, получавших эналаприл и плацебо, отмечен прирост эндотелийзависимой вазодилатации у больных, леченных эналаприлом и эналаприлом+сустак-форте.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология – 2001 – №5 – С. 100-104.
2. Furchgott V., Zavadzki L., Badimon J. et al. The obligatory role of endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature – 1980 – № 288 – P. 373-376.
3. Nazario B., Hu R.M., Pedram A. et al. Atrial and brain natriuretic peptides stimulate the production and secretion of C-type natriuretic peptide from bovine aortic endothelial cells // J. Clin. Investigation – 1995 – № 95 – P.1151 – 1157.
4. Kader K.N., Akella R., Ziats N.P, et al. NOs-overexpressing endothelial cells inhibit platelet aggregation and smooth muscle cell proliferation in vitro // Tissue England – 2000 – № 6 (3) – P.241-251
5. Kibbe M., Billiar T., Tzend E. Inducible nitric oxide synthase and vascular injury // Cardiovasc. Res. – 1999 – № 43 (3) – 650-657
6. Vanhoutte R.M. Other endothelium-derived vasoactive factors // Circulation, 1993- № 87 (Suppl.V) – P. V9-V17.
7. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis //Eur. Heart J. -1997 – №18 (Suppl/ E) – P. E19-E29.
8. Vanhoutte P.M., Boulanger C.M., Illiano S.C. et al. Endothelium-dependent effects on converting enzyme inhibition // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1993 – № 22 (Suppl.2) –P. S6-S13.
9. Зарейщикова А.А., Зарейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология – 1998 – № 9 – С. 68-80.
10. Igaki T., Iton H., Suga S. et al. Insulin suppresses endothelial secretion of C-type natriuretic peptide? A novel endothelium-derived relaxing peptide // Diabetes – 1996 – № 45 (Suppl.3) P. S62-64.
11. Suugiyama S., Kugiyama K., Matsura H. et al. Lipoproteins regulate C-type natriuretic peptide from cultured vascular endothelial cells // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol – 1995 – №15 – P. 1968-1974.
12. Ishihara T., Kato J., Kimura K. et al. Production adrenomedulin in human vascular endothelium cells // Life Sci – 1997 – № 6 – P. 1763-1769.
13. Bonner G., Preis S., Schunk U. Hemodynamic effect of bradykinin on systemic and pulmonary circulation in healthy and hypertensive humans // J. Cardiovascular Pharmacol. – 1990 – №15 (Suppl. 6) P. 45-46
14. Berkenboom G., Langer I., Carpentier Y. Hemodynamic effects of bradykinin on systemic and pulmonary circulation in healthy and hypertensive humans // J/ Cardiovascular Pharmacol – 1990 – №15 (Suppl.6) – P 45-56.
15. Шафер М.Ж., Мареев В.Ю. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении больных ИБС, стабильной стенокардией с сохраненной функцией левого желудочка // Кардиология – 1999 – № 1 – С. 75-84
16. Fuster V., Badimon L., Badimon J. et al The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes (first of two parts) // New England J. Med. – 1992 – № 326 – P. 310-318.
17. Giannattasio C., Mangoni A.A., Failla M. et al. Unpaired radial artery compliance in normotensive subjects with familiar hypercholesterolemia // Atherosclerosis -1996 – № 124 – P. 249-260.
18. Rutschmann B., Ruiz M.J., Hayo Z.D. et al. Postischemic dilatation in the forearm: the reduced blood flow of hypercholesterolemic patients is restored to normal by simvastatin treatment //Circulation -1992 – № 86 (Suppl.I) p. 618.
19. Busse R., Lomantagne D. Endothelium-derived bradykinin is responsible for the increase in calcium produced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in human endothelial cells // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol – 1991 – № 344 – P. 126-129.
20. Ferrari R., Bachetti T., Guardigli G. et al. Bradykinin and coronary artery disease // Eur. Heart J., № 2 (Suppl.H) – P. H14-H19.



COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE KALLIKREIN-KININ SYSTEM AND VASODILATION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE UNDER THE INFLUENCE OF THERAPY ACE INHIBITOR

S.A. LASAREVA¹
O.I. SHUSHLYAPIN¹
O.A. EFREMOVA²
D.V. OLCHOV'SKIY¹
N.G. RYNDINA¹
D.S. ARTEMOV³

*¹Kharkov National
Medical University*

*²Belgorod National
Research University*

*³ 27 City Hospital, Kharkov,
Ukraine*

e-mail: oleg_shu@rambler.ru

The results of inspection are in-process presented 134 patients by the heart attack of myocardium, 36 patients by a stable stenocardia, 16 patients by an unstable stenocardia and 28 patients of IHD, by the complicated insufficiency of circulation of blood. For the analysis of activity of components of the system determined activity of kallikrein, kininase, general BFEE-esteraznoy activity of whey of blood, concentration of bradykininogen and bradykinin at patients by the different forms of IHD. As a result of inspection, activating of the kallikrein-kinins system is set at the heart attack of myocardium and his complications, and also at the different forms of stenocardias. The increase of kallikreinogenforming is set at treatment of IHD under influence of treatment of enalapril. The study of function of endothelium was conducted, utilizing a test with reactive hyperemia at treatment of enalapril, which testified to the improvement of speed of blood stream and diameter of humeral artery, as proofs of improvement of endotheliumdependent vasodilatation.

Keywords: atherosclerosis, IHD: stenocardia, heart attack of myocardium, angiotensin II, kallikrein-kinins system, inhibitors of ACE, endotheliumdependent vasodilatation.