



УДК 616-08-035: 616-002.2: 615.035.1

## ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

**В.А. КАПУСТНИК<sup>1</sup>**  
**И.Ф. КОСТЮК<sup>1</sup>**  
**Б.А. ШЕЛЕСТ<sup>1</sup>**  
**В.Т. ПОЛИЩУК<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Харьковский национальный  
медицинский университет*

<sup>2</sup>*Военно-медицинский клинический  
центр северного региона ГВМУ МОУ*

*e-mail:*  
*shelestb@ua.fm*

Вопрос о наиболее эффективных воздействиях на эндотелиальную дисфункцию при хронической болезни почек с артериальной гипертензией остается не до конца изученным. Цель – сравнение эффективности лизиноприла с кандесартаном в отношении динамики фактора Виллибранда и S-нитрозотиолов у пациентов с хронической болезнью почек с артериальной гипертензией. Первая подгруппа получала лизиноприл 10 мг/сут, вторая – получала кандесартан по 8 мг/сут. Уровень S-нитрозотиолов при лечении лизиноприлом увеличился на 7,69% ( $p > 0,1$ ). Применение кандесартана приводило к повышению содержания метаболитов оксида азота (S-нитрозотиолов) на 11,1% ( $p > 0,1$ ). Лизиноприл и кандесартан в течение двух месяцев приводили к снижению уровня фактора Виллибранда и повышению S-нитрозотиолов, таким образом улучшая функцию эндотелия у обследованных больных. Одним из механизмов действия лизиноприла и кандесартана является способность уменьшать содержание фактора Виллибранда в крови, причем более выраженная у лизиноприла.

Ключевые слова: эндотелиальная функция, фактор Виллибранда, S-нитрозотиолы, лизиноприл, кандесартан, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия.

В развитии артериальной гипертензии (АГ) у больных хронической болезнью почек (ХБП) – основным фактором, определяющим прогрессирование заболевания, является избыток натрия и воды в организме, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем, увеличение синтеза эндотелиальных вазопрессорных субстанций, бивалентных ионов и паратиреоидного гормона [1]. К независимым факторам прогрессирования АГ относят возраст старше 50 лет, гипертриглицеридемию, выраженную протеинурию и сахарный диабет [2]. Такое многофакторное влияние определяет сложность их медикаментозной коррекции. Артериальная гипертензия характеризуется развитием функциональных изменений эндотелия, тромбогенности сосудистой стенки, участия в воспалительных реакциях, реактивности сосудов к вазопрессорным и вазодилатирующим субстанциям [3].

Особое значение для оценки функции эндотелия играет фактор Виллибранда и оксид азота, который образуется из L-аргинина. Позже была продемонстрирована прямая корреляция между уровнем метаболитов оксида азота с артериальным давлением (АД) и повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, то есть поражение эндотелия стало идентифицироваться как один из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и объектом терапевтических вмешательств [4, 5].

В экспериментальных и клинических исследованиях (EUCLID, REIN, BRILLIANT) показана способность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) вызывать значимый антигипертензивный и антипротеинурический эффекты, то есть оказывать кардио- и ренопротекцию путем восстановления функции эндотелия [6].

В тоже время результаты других рандомизированных контролируемых исследований показали, что БРА II (лозартан, термисартан, ирбесартан, кандесартан, эпросартан) способны также обеспечивать ренопротекторный и антигипертензивный эффекты, не уступающие ИАПФ, вызывая корригирующее влияние на скорость клубочковой фильтрации и антипротеинурическое действие [7]. Нефропротекторный эффект БРА II изучен в основном для лозартана и ирбесартана. В исследовании IRMA, IDNT ирбесартан снижал степень микроальбуминурии, риск терминальной ХПН, смертность. В исследовании RENAAL было продемонстрировано нефропротекторное действие лозартана у больных с СД 2-го типа. В исследованиях MARVAL, DROP, SMART, включавших пациентов с диабетической микроальбуминурией, показан нефропротекторный эффект валсартана [8]. Наряду с этим отсутствуют четкие представления о том, какой класс или конкретный препарат предпочтительнее для лечения АГ у пациентов с ХБП.



Какой препарат более эффективен при 3-4 недельной терапии в плане нормализации эндотелиальной функции.

Существуют современные данные, подтверждающие развитие эндотелиальной дисфункции, нарастающей по мере прогрессирования заболевания, – уменьшается эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) и увеличивается содержание эндотелина-1. [9].

Исходя из того, что уровень циркулирующих факторов функции эндотелия является отражением скорости их образования и поступления в кровь, а степень дисфункции эндотелия, в целом, имеет значение для формирования патологии, разработка наиболее оптимальных методов нормализации функции эндотелия является важнейшей клинической задачей.

**Цель.** Сравнительная оценка влияния терапии кандесартаном или лизиноприлом на показатели эндотелиальной дисфункции у пациентов ХБП с АГ.

**Материалы и методы.** Обследовано 67 больных – 36 (53,7%) мужчин и 31 (46,3%) женщин в возрасте от 35 до 68 лет (средний возраст  $51,5 \pm 8,4$  лет) со II-III стадиями ХБП. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц (8 мужчин и 12 женщин), сопоставимых с исследуемыми больными по полу и возрасту.

Больные были разделены на следующие группы: первая – 36 пациентов (53,7%) с хронической болезнью почек II-III стадий и артериальной гипертензией, из них 19 мужчин и 17 женщин; вторая группа 31 пациент (46,3%) – больные хронической болезнью почек II-III стадий без артериальной гипертензии, из них 17 мужчин и 14 женщин. Больные находились под наблюдением в течение 8 недель.

В зависимости от терапии больные были рандомизированы на две подгруппы. Первую подгруппу составили 37 пациентов, получавших на фоне базисной терапии лизиноприл 10 мг/сут. В эту подгруппу были включены 21 (31,34%) пациент с ХБП и АГ и 16 больных (23,88%) с ХБП без АГ. Вторая подгруппа – это больные (30 человек), которым дополнительно к основной терапии назначили кандесартан по 8 мг/сут. Среди данной подгруппы было 15 больных (22,39%) с ХБП и АГ и 15 пациентов (22,39%) с ХБП без АГ.

Диагноз ХБП был установлен на основании комплекса клинико-лабораторных исследований. Критериями включения больных в исследование были наличие у них клинических признаков ХБП, подтвержденных данными дополнительных методов обследования. Из исследования были исключены пациенты с сопутствующими острыми воспалительными, инфекционными, онкологическими, иммунными заболеваниями и хроническими заболеваниями в фазе обострения, с ревматическими заболеваниями. Стадию ХБП устанавливали на основании расчета СКФ по формуле Cockcroft – Gault.

Для оценки состояния эндотелиальной функции определяли фактор Виллибранда ристомициновым (Sigma chemical Co<sup>o</sup>, USA) агрегометрическим методом («Биола»-Москва). Кроме того, функция эндотелия оценивалась путем изучения динамики кровотока в плечевой артерии при реактивной гиперемии на ультразвуковом аппарате HD11XE (фирма «Philips», USA) линейным датчиком 7,5 МГц (разрешение 0,01 мм) по D.Celermajer и соавт., 1992. Определение S-нитрозотиолов проводилось спектрофотометрическим методом по Marzinzin M., et al., 1997 в модификации Ковалевой О.Н. и соавт., 2007 [10].

Поскольку распределение количественных величин во всех сравниваемых группах, оцененное визуально, было приближено к нормальному, применены параметрические методы. Критической величиной уровня значимости  $p$  выбрана 0,05. Во время выборочного анализа качественные и количественные показатели оценивали с помощью абсолютных и относительных (в процентах) частот, центральную закономерность и вариабельность количественных показателей вычисляли и приведением среднего арифметического значения ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ), результаты представляли в виде выражения:  $M \pm SD$ . Статистическую гипотезу об отличии различий между двумя сравниваемыми группами (по средним со стандартными отклонениями, процентными частотам, коэффициентам корреляции) проверяли с использованием соответствующего варианта критерия Стьюдента (для зависимых или независимых выборок). Математические расчеты производились в Statsoft Statistica 6.0

Работа проведена в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 18.03.1986), положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, директивы Совета Европейского экономического общества по защите позвоночных животных (Страсбург, 24.11.1986), Устава Украинской ассоциации по биоэтике и норм GCP (1992 г.), соответствии с требованиями и нормами ИПН GCP (2002 г.), типовых положений по вопросам этики МЗ Украины № 66 от 13.02.2006. Все испытуемые выразили информированное согласие на принятие участия в исследовании. Пациенты были полностью осведомлены о методах и объеме исследования.

**Результаты и обсуждение.** До лечения обе группы обследованных характеризовались развитием эндотелиальной дисфункции, что подтверждалось повышением содержания

фактора Виллибранда и снижением метаболитов оксида азота (S-нитрозотиолов) в сравнении с контролем. При сравнительном изучении характера эндотелиальной дисфункции у больных I и II групп, нами было установлено, что у пациентов с ХБП и АГ более выраженное повышение содержания в крови фактора Виллибранда.

До начала лечения лизиноприлом больных ХБП с АГ САД было повышено в сравнении с контрольной группой на 29,4%, а ДАД – на 25,85%. Под влиянием лизиноприла (табл.) САД снизился на 16,81% (с 162,4±9,6 мм рт.ст. до 135,1±10,7 мм рт.ст.,  $p < 0,05$ ), а ДАД – на 12,5% (с 98,8 ± 6,5 мм рт.ст. до 86,4±4,1 мм рт. ст.).

До лечения БРА II кандесартаном больных ХБП с АГ уровень САД и ДАД также был повышен в сравнении с контрольной группой на 31,15% и 26,87%. Под влиянием кандесартана систолическое АД снизилось на 16,23% – с 164,6 ± 12,5 мм рт.ст. до 137,9 ± 11,7 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ), а АД – на 11,95% с 99,6 ± 5,3 мм рт.ст. до 87,7 ± 4,9 мм рт.ст. Таким образом, под влиянием как кандесартана, так и лизиноприла САД и ДАД снижались сопоставимо.

Установлено, что на фоне снижения артериального давления у больных первой подгруппы снизилось содержание фактора Виллибранда. Так, если исходный уровень фактора Виллибранда был повышен в сравнении с контролем на 43,32% ( $p < 0,01$ ) и составил в среднем 158,37±6,79%, то на фоне проводимой в течение 8-х недель терапии лизиноприлом содержание фактора Виллибранда снизилось на 10,5% и составило в среднем 141,75±5,75% ( $p < 0,01$ ).

Лечение кандесартаном больных ХБП с АГ характеризовалось аналогичными изменениями. До назначения кандесартана уровень фактора Виллибранда у больных составил в среднем 165,57±6,57%, и был на 49,83% выше уровня контрольной группы ( $p < 0,01$ ). После проведенной терапии кандесартаном в течение 8-х недель уровень фактора Виллибранда снизился на 8,61% ( $p < 0,05$ ), и составил в среднем 151,33±5,12% ( $p < 0,05$ ).

Изменение другого вазоактивного вещества в крови больных под влиянием лечения как кандесартаном, так и лизиноприлом характеризовалась следующим. Содержание метаболитов оксида азота (S-нитрозотиолов) до лечения лизиноприлом было снижено на 40,91% и составило в среднем 0,13±0,038 ммоль/л. После лечения этот показатель увеличился на 7,69%, составив в среднем 0,143±0,04 ммоль/л. В подгруппе пациентов принимавших кандесартан исходный уровень метаболитов оксида азота (S-нитрозотиолов) также был снижен в сравнении с контрольной группой на 34,56%, и составил в среднем 0,144±0,027 ммоль/л ( $p < 0,05$ ). После лечения он повысился на 11,1%, составив в среднем – 0,16±0,04 ммоль/л.

Таблица 1

**Влияние лизиноприла и кандесартана на уровень АД  
и функцию эндотелия у больных ХБП с АГ**

Показатели	Контроль ная группа	Лизиноприл		Кандесартан	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САД (мм рт.ст.)	125,5±6,25	162,4±9,6*	135,1±10,7**	164,6±12,5*	137,9±11,7**
Δ			- 16,81		- 16,23
ДАД (мм рт.ст.)	78,5±2,6	98,8±6,5*	86,4±4,1**	99,6±5,3*	87,7±4,9**
Δ			- 12,56		- 11,95
Фактор Виллибранда (%)	145,82±4,18	158,37±6,79*	141,75±5,75**	165,57±6,57*	151,33±5,12**
Δ			- 10,5		- 8,61
S-нитрозотиолы (ммоль/л)	0,22±0,04	0,13±0,038*	0,143±0,04	0,144±0,027*	0,16±0,04
Δ			+ 7,69		+ 11,1

*Примечание:* \* –  $p < 0,05$  – в сравнении с контрольной группой; \*\* –  $p < 0,05$  – в сравнении показателей после лечения; Δ – процент увеличения (+)/уменьшения (-) в сравнении с величинами до лечения.

Выявленное снижение фактора Виллибранда под влиянием лизиноприла и кандесартана уменьшает вазоспастическое состояние эндотелия. Вместе с тем, заслуживает внимания увеличение содержания метаболитов оксида азота (S-нитрозотиолов) как индикаторов функционирования вазодилататорных механизмов клеточных взаимодействий. Последнее можно рассматривать как компенсаторное усиление вазодилататорной активности в ответ на снижение действия фактора Виллибранда

У больных с ХБП без АГ, в подгруппе терапии лизиноприлом, определяли аналогичную динамику изменений в содержании фактора Виллибранда и метаболитов оксида азота (S-нитрозотиолов).



Происходило снижение содержания фактора Виллибранда после курса лечения лизиноприлом на 7,73 % до уровня в среднем  $143,27 \pm 5,68$  % и повышение метаболитов оксида азота (S-нитрозотиолов) на 9,7 %, в среднем до  $0,147 \pm 0,042$  ммоль/л.

В группе больных с ХБП без АГ терапия кандесартаном приводила к снижению уровня фактора Виллибранда в сравнении с исходным на 8,91% ( $p < 0,05$ ), составив в среднем  $148,24 \pm 5,07$  %, и повышению метаболитов оксида азота (S-нитрозотиолов) на 10,06%, в среднем до  $0,164 \pm 0,043$  ммоль/л.

Можно предположить, что у больных с хронической болезнью почек преобладает активность вазопрессорных механизмов, связанных с эндотелиальной дисфункцией на фоне активации симпатoadренальной системы [11, 12]. При этом имеет место недостаточность функционирования механизмов, обусловленных снижением активности оксида азота. Влияние ИАПФ (лизиноприла) и БРА II (кандесартана) направлено в первую очередь на нормализацию функции эндотелия, что проявилось снижением содержания в крови фактора Виллибранда и повышением образования метаболитов оксида азота.

Если рассматривать изменения содержания фактора Виллибранда как характерный биохимический маркер участия эндотелия в процессах регуляции сосудистого тонуса, то можно утверждать, что ХБП с АГ сопровождается более выраженным увеличением образования пресорных факторов и недостаточной продукцией эндотелий-связанного расслабляющего фактора – оксида азота, что подтверждается снижением у больных содержания его метаболитов, в частности S-нитрозотиолов.

Существенное уменьшение содержания фактора Виллибранда под влиянием кандесартана при ХБП с АГ свидетельствует о большем влиянии ИАПФ на синтез фактора Виллибранда. Более значительное снижение уровня фактора Виллибранда в крови под влиянием лизиноприла, возможно, зависит от предположительного повышения местного образования ангиотензина II.

Это подтверждает положение о том, что одним из механизмов действия модуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы лизиноприла является способность снижать эндотелиальную дисфункцию, уменьшать содержание фактора Виллибранда в крови.

#### **Выводы.**

- Установлено, что при ХБП с АГ определяется более существенное нарушение эндотелиальной функции в сравнении с группой пациентов с ХБП без АГ.
- В группе больных, которым назначался ИАПФ лизиноприл, определялось более существенное снижение концентрации фактора Виллибранда в крови, в то время как при использовании кандесартана эти изменения были менее значимыми.
- Отмечены сопоставимые изменения уровней метаболитов оксида азота (S-нитрозотиолов) в обеих подгруппах: лизиноприла и кандесартана.
- Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – лизиноприл – может служить препаратом выбора для коррекции эндотелиальной дисфункции при хроническом заболевании почек с артериальной гипертензией.

Дальнейшая разработка методов медикаментозного воздействия на степень дисфункции эндотелия представляется перспективной и позволит улучшить качество терапии и, возможно, прогноз для пациентов с ХБП с артериальной гипертензией.

#### **Литература**

1. Kimura, G. Hypertension and chronic kidney disease / G. Kimura // J. Japan. Soc. Intern. Med. – 2011. – Vol. 100. – P. 784-788.
2. Ritz, E. World Kidney Day Organising Committee. World Kidney Day: hypertension and chronic kidney disease / E. Ritz // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 1157-1158.
3. Активность воспалительно-деструктивных изменений в процессе формирования нестабильной атеросклеротической бляшки / Ю.Н. Рагино [и др.] // Кардиология – 2007. – № 9. – С. 62-66.
4. Бондарь, Т.Н. Система L-аргинин, оксид азота и иммунитет / Т.Н. Бондарь // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2009. – № 3. – С. 4-8.
5. Галявич, А.С. Влияние антигипертензивных средств на некоторые гуморальные показатели функции эндотелия / А.С. Галявич, А.Р. Хамидулина, Р.А. Галявич // Кардиология. – 2009. – № 5. – С. 30-33.
6. Галявич, А. С. Современная фармакотерапия пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений: в фокусе ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / А. С. Галявич // Медицинский совет. – 2012. – № 12. – С. 10-17.
7. Сравнительная гипотензивная и нефропротекторная эффективность трехкомпонентной терапии при хронических формах гломерулонефрита / О.С. Сняченко [и др.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2006. – № 1 (8). – С. 8-13.
8. К 110-летию открытия ренина. Битва титанов: ингибиторы апф и сартаны / Л. Н. Малай [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – № 4. – С 85-92.



9. Endothelial dysfunction and apoptosis at early stage of chronic kidney disease / A.V. Smimov [et al. ] // Ter. Arkh. – 2012. – Vol. 84(6). – P. 9-15.

10. Ковальова, О.М. Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пулоксиду азоту (методичні рекомендації) / О.М. Ковальова, Г.В. Демиденко, Т.В. Горбач. – Київ, 2007. – С. 12-16.

11. Scalera, F. Effect of Telmisartan on Nitric Oxide – Asymmetrical Dimethylarginine System / F. Scalera [et al] // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 696-711.

12. Нибиерадзе, Д.В. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии / Д. В. Нибиерадзе, Р. Г. Органов. – Москва: Универсум Паблишинг, 2005. – 270 с.

## THE DYNAMICS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION UNDER THE THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE WITH HYPERTENSION

Increased vasoconstrictor reactions are the most important ever present mechanisms of chronic kidney disease and are developed due to the formation of endothelial dysfunction. The most effective therapeutic influences on endothelial dysfunction in CKD with hypertension remains an under-researched. The purpose is to estimate the effectiveness of candesartan vs lisinopril regarding the dynamics Willebrand factor and S-nitrosothiols in patients with chronic kidney disease and hypertension. The first subgroup was prescribed lisinopril 10 mg/day, the second one – took candesartan 8 mg/day. The level of S-nitrosothiols increased on 10.03% ( $p>0.1$ ) to  $0,139\pm 0,038$  mg/dL in patients with chronic kidney disease and hypertension on lisinopril treatment. Usage of candesartan caused an increase in nitric oxide (S-nitrosothiols) to 12.23% ( $p>0.1$ ). Treatment by lisinopril and candesartan for 2 months resulted in lower levels of von Willebrand factor and increased S-nitrosothiols, thereby improving endothelial function in the patients examined. One of the mechanisms of action of candesartan and lisinopril is the ability to reduce the content of von Willebrand factor in the blood.

Key words: endothelial function, von Willebrand factor, S-nitrosothiols, lisinopril, candesartan, chronic kidney disease, hypertension.

**V.A. KAPUSTNIC<sup>1</sup>**

**I.F. KOSTUC<sup>1</sup>**

**B.A. SHELEST<sup>1</sup>**

**V.T. POLISHYC<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Kharkov National Medical University*

*<sup>2</sup>Military Medical Clinical Centre of North Region, Ministry of Defence of Ukraine*

*e-mail:  
shelestb@ua.fm*