

*Н.А.Кароли, А.П.Ребров*

## **ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА**

Саратовский государственный медицинский университет

### **CHANGES OF ENDOTHELIUM FUNCTIONAL STATUS IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS UNDER THE THERAPY WITH ANGIOTENSIN-CONVERTING FACTOR INHIBITORS**

*N.A.Karoli, A.P.Rebrov*

#### **Summary**

The aim of this work was to assess an effect of angiotensin-converting factor (ACF) inhibitors on the anti-thrombogenic and vasoregulating activity of vascular wall in bronchial asthma (BA) patients. This opened, controlled and randomized study involved severe steroid-dependent bronchial asthma patients. Two patients' groups were separated using the randomization method. Captopril, which is an angiotensin-converting factor inhibitor, was applied in a complex therapy of 25 steroid-dependent bronchial asthma patients (the 1st group). The 2nd group patients (25 persons) did not receive angiotensin-converting factor inhibitors. Antithrombogenic (anti-aggregating, anti-coagulating, fibrinolytic) and vasoregulating activities of vascular walls were investigated. It was found that the treatment with captopril improved antithrombogenic, mainly anti-aggregating, endothelium activity, increased the blood anti-thrombin reserve and reduced a severity of a skin hemorrhagic syndrome. After 2-week therapy with Capoten the vasoregulating activity of the vascular wall did not improve significantly. The difference in a rate of solving the antithrombogenic and vasoregulating endothelium functions disorders in bronchial asthma patients received and did not receive Capoten proves the administration of ACF inhibitors to be reasonable in a complex therapy of severe bronchial asthma patients under long-term use of systemic corticosteroids, especially when steroid vasculitis develops.

#### **Резюме**

Целью работы явилась оценка влияния ингибиторов АПФ на состояние антитромбогенной и вазорегулирующей активности стенки сосудов у больных бронхиальной астмой (БА). В открытое контролируемое рандомизированное исследование включены больные с тяжелой стероидозависимой БА. Методом рандомизации было выделено 2 группы пациентов. В комплексной терапии 25 пациентов со стероидозависимой астмой (1-я группа) использовали ингибитор АПФ каптоприл. Больным 2-й группы (25 пациентов) ингибитор АПФ не назначали. Изучали антитромбогенную (антиагрегационную, антикоагулянтную, фибринолитическую) и вазорегулирующую активности стенки сосудов. Установлено, что на фоне терапии каптоприлом улучшается антитромбогенная, преимущественно антиагрегационная, активность эндотелия, повышается антитромбиновый резерв крови, уменьшается выраженность кожного геморрагического синдрома. Не выявлено значимого улучшения вазорегулирующей активности сосудистой стенки на фоне двухнедельной терапии капотеном. Выявленные различия в темпе устранения нарушений антитромбогенной и вазорегулирующей функции эндотелия у больных БА, принимающих и не принимающих капотен, свидетельствуют о целесообразности применения ингибиторов АПФ в комплексной терапии больных тяжелой астмой, при длительном печении системными глюкокортикостероидами (ГКС), особенно при развитии стероидного васкулита.

Эндотелий является высокоспециализированным метаболически активным монослоем клеток, выстилающим все сосуды организма человека. Эндотелиальные клетки, специфически реагируя на различные молекулярные сигналы, генерирующие как локально, так и дистантно, выполняют многообразные функции, в том числе транспортные, барьерные; участву-

ют в метаболизме внеклеточного матрикса, биосинтезе разнообразных цитокинов, ангиогенезе; регулируют процессы свертывания крови и агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус и иммуновоспалительные реакции. Активация и/или повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов. Очевидно, что

оценка состояния эндотелия имеет важное клиническое значение. При бронхиальной астме (БА) вследствие влияния таких факторов, как гипоксия, повышение содержания различных биологически активных веществ, включая цитокины, лейкотриены и др., складываются "благоприятные" условия для развития эндотелиальной дисфункции. В литературе имеются указания на изменения состояния микроциркуляторного русла у больных БА, которые носят распространенный характер, затрагивают все отделы микроциркуляторной системы и обнаруживаются на ранних стадиях заболевания [2,17–19]. В современной клинике нашли широкое применение ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), многофакторное действие которых до конца не раскрыто. В то же время существуют данные об их благоприятном влиянии на функциональное состояние эндотелиоцитов, что проявляется в ослаблении вазомоторной дисфункции эндотелия и повышении его антитромбогенного потенциала. Основанием для клинического применения ингибиторов АПФ как препаратов, влияющих на функциональную активность стенки сосудов, послужили данные о механизмах их действия, а также результаты исследований их влияния на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [3,9,31–33]. Потенциальные вазопротективные эффекты ингибиторов АПФ включают антипролиферативное и антимигранционное влияние на гладкомышечные клетки, нейтрофилы и макрофаги, модифицирующее воздействие на функцию эндотелия, антиагрегационные эффекты, действие на систему фибринолиза. Исследование влияния терапии ингибиторами АПФ на функцию эндотелия *in vivo* представляет особый интерес. До сих пор данные по этому вопросу недостаточны, вероятно, из-за того, что количественное определение эндотелиальной функции требует использования инвазивных исследований. Неинвазивные методы исследования (например, использование ультразвука высокого разрешения) пока еще используются достаточно редко как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Изучению влияния этой группы препаратов на эндотелиальную дисфункцию посвящен ряд клинических исследований, часть из которых указывает на их положительное влияние на эндотелийзависимую регуляцию сосудистого тонуса, уменьшение структурных изменений стенки сосудов [3,4,6,10,23,32]. В то же время существуют работы, которые не показали значимого улучшения вазорегулирующей функции эндотелия при использовании ингибиторов АПФ [25,27,28]. Большинство работ, описывающих влияние ингибиторов АПФ на эндотелиальную дисфункцию, посвящены исследованию влияния препаратов на вазорегулирующую активность сосудистой стенки у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, артериальная гипертензия). Недостаточно работ, посвященных клиническому изучению влияния ингибиторов АПФ на систему ге-

мостаза и, в частности, на антитромбогенную активность сосудистой стенки и функциональное состояние тромбоцитов [8,14,31].

Цель работы — оценить влияние ингибиторов АПФ на состояние антитромбогенной и вазорегулирующей активности стенки сосудов у больных БА.

В открытое контролируемое рандомизированное исследование включены больные БА, поступившие в пульмонологическое отделение стационара, в возрасте от 20 до 60 лет. Критериями исключения являлись клинические проявления атеросклероза (ИБС, инсульт, атеросклероз сосудов нижних конечностей), наличие тяжелой артериальной гипертензии (АД диастолическое более 105 мм рт. ст.), сахарного диабета, хронической почечной и печеночной недостаточности, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы в фазе обострения, прием контрацептивов.

Методом рандомизации были выделены 2 группы пациентов. В комплексной терапии 25 пациентов со стероидозависимой астмой (1-я группа) использовался ингибитор АПФ каптоприл ("Капотен", АО "Акрихин", Россия). Суточная доза препарата подбиралась индивидуально. Начальная доза составляла 12,5 мг/сут. Через 3 дня при удовлетворительной переносимости и АД систолическом не менее 110 мм рт.ст. доза препарата увеличивалась в 2 раза. При сохранении удовлетворительного самочувствия дальнейшего увеличения дозы не проводили. Средняя суточная доза капотена составила  $24,70 \pm 1,95$  мг. В комплексной терапии 25 пациентов (2-я группа) ингибитор АПФ не применялся. Как видно из табл.1, клиническая характеристика и тяжесть состояния больных в группах при поступлении в стационар были одинаковыми.

Все больные получали базисную терапию пероральными системными глюкокортикостероидами (ГКС). В первые 3 дня проводилась также внутривенная инфузионная терапия преднизолоном в дозе 60–120 мг/сут и эуфиллином в дозе 240 мг/сут. Обследование проводили в первые 3 дня при поступлении пациентов в стационар (фаза обострения) и через 14–16 дней перед выпиской (период стихающего обострения).

Контрольную группу составили 29 практически здоровых добровольцев в возрасте от 24 до 45 лет с нормальным АД, не страдающих сахарным диабетом, не имеющих сосудистых заболеваний в анамнезе, без отягощенной наследственности по ИБС, аллергическим заболеваниям, с концентрацией общего холестерина плазмы менее 5,5 ммоль/л.

Для оценки системы гемостаза использовали следующие методы: определение резистентности (ломкости) капилляров с помощью "манжеточной" пробы, вариант *Borchgrevink* (1971), изучение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов по методу Борна, в модификации О'Брайна (1966) с использованием самopiшущего агрегометра "*Tromlite*", активность ан-

титромбина III (*R.Marbet, Winterstein, 1959*), активность активаторов пламиногена (*T.Astrup, S.Mullertz, 1952*). Для оценки антитромбогенной (антиагрегационная, антикоагулянтная, фибринолитическая) активности стенки сосудов использовали метод создания кратковременной локальной ишемии, которая ведет к высвобождению из эндотелия здоровых людей в кровь простациклина, антитромбина III, активаторов пламиногена ("манжеточная" проба) [11]. Антитромбогенную активность стенки сосудов определяли как частное от деления показателя до наложения манжеты на показатель после наложения манжеты (антиагрегационная активность) или как частное от деления показателя после наложения манжеты на показатель до наложения манжеты (антикоагулянтная и фибринолитическая активности).

Для изучения вазорегулирующей функции эндотелия проводили пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Для получения изображения правой плечевой артерии (ПА), измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали систему *ACUSON 128 XP/10*, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Использовалась стандартная, описанная в литературе, методика пробы с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая дилатация) и пробы с нитроглицерином 0,05 мг (эндотелийнезависимая дилатация) [7].

Результаты исследования были обработаны при помощи пакета статистических программ "*Microsoft Excel*".

В фазе обострения БА не выявлено значимых различий показателей антитромбогенной активности со-

судистой стенки у больных, которым в дальнейшем проводилась терапия капотеном, и у пациентов, в терапии которых этот препарат не использовался (табл.2). У больных обеих групп отмечено снижение антиагрегационной (АААСС), антикоагулянтной (АКАСС) и фибринолитической (ФАСС) активности эндотелия по сравнению с аналогичными показателями у здоровых.

При стихании обострения у больных, получавших терапию капотеном, установлена нормализация индексов АААСС и ФАСС. Антикоагулянтная активность эндотелия практически не изменяется, оставаясь ниже, чем у лиц группы контроля ( $1,05 \pm 0,01$  и  $1,09 \pm 0,01$  соответственно;  $p < 0,05$ ). Однако при этом значительно увеличивается антитромбиновый резерв крови, о чем свидетельствует повышение активности антитромбина III на фоне терапии капотеном. Она становится выше, чем у здоровых лиц ( $13,1 \pm 0,3$  и  $12,0 \pm 0,3$  соответственно;  $p < 0,01$ ) и у больных, не получавших терапию ингибитором АПФ ( $13,1 \pm 0,3$  и  $11,8 \pm 0,4$  соответственно;  $p < 0,01$ ).

У больных, не принимавших капотен, при повторном обследовании не выявлено достоверных изменений в показателях антиагрегационной и антикоагулянтной активности эндотелия. Напротив, отмечена даже тенденция к их снижению. Индекс антикоагулянтной активности стенки сосудов у больных, не получавших терапию капотеном, становится ниже, хоть и недостоверно, аналогичного показателя у пациентов, получавших ингибитор АПФ. Как и у больных, принимавших капотен, у пациентов этой группы происходит восстановление индекса фибриноли-

Таблица 1

#### Клиническая характеристика больных

| Показатель                                          | С ИАПФ<br>n=25                          | Без ИАПФ<br>n=25                       | p              |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|----------------|
| Возраст, годы                                       | 43,34±1,87                              | 41,70±2,20                             | >0,05          |
| Пол: м.                                             | 7                                       | 5                                      | >0,05          |
| ж.                                                  | 18                                      | 20                                     | >0,05          |
| Длительность терапии ГКС, годы                      | 5,26±1,14                               | 5,10±1,22                              | >0,05          |
| Поддерживающая доза ГКС, мг/сут                     | 15,26±1,44                              | 12,84±1,48                             | >0,05          |
| Доза пероральных ГКС<br>в период обострения, мг/сут | 28,95±2,11                              | 26,00±1,29                             | >0,05          |
| Индекс тяжести, усл. ед.                            | 36,7±2,1 <sup>◇◇◇</sup><br>28,2±2,3     | 36,3±1,5 <sup>◇◇◇</sup><br>28,5±2,3    | >0,05<br>>0,05 |
| ЖЕЛ, л                                              | 65,27±2,53 <sup>◇◇</sup><br>78,67±4,15  | 58,63±2,85 <sup>◇◇</sup><br>70,50±2,97 | >0,05<br>>0,05 |
| ПСВ, л/мин                                          | 58,68±3,65 <sup>◇</sup><br>71,02±3,16   | 59,81±3,79 <sup>◇◇</sup><br>74,67±3,55 | >0,05<br>>0,05 |
| Суточный разброс ПСВ, %                             | 28,07±2,51 <sup>◇◇◇</sup><br>15,46±2,34 | 29,82±3,99 <sup>◇</sup><br>18,85±2,48  | >0,05<br>>0,05 |

Примечание. ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ПСВ — пиковая скорость выдоха; здесь и в табл.2, 3: в числителе приведены данные в период обострения, в знаменателе — в период стихающего обострения; достоверность различия показателей с фазой обострения: ◇ —  $p < 0,05$ ; ◇◇ —  $p < 0,01$ ; ◇◇◇ —  $p < 0,001$ .

Показатели антитромбогенной активности стенки сосудов у больных БА в зависимости от терапии капотеном ( $M \pm m$ )

| Показатель                                            | Контроль<br>$n=29$ | С ИАПФ<br>$n=22$                           | Без ИАПФ<br>$n=20$                         |
|-------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Антиагрегационная активность стенки сосудов, усл. ед. | 1,65±0,1           | $\frac{1,24 \pm 0,14}{1,46 \pm 0,21}^*$    | $\frac{1,27 \pm 0,12}{1,19 \pm 0,13}^*$    |
| Антикоагулянтная активность стенки сосудов, усл. ед.  | 1,09±0,01          | $\frac{1,05 \pm 0,01}{1,05 \pm 0,01}^*$    | $\frac{1,04 \pm 0,01}{1,02 \pm 0,01}^{**}$ |
| Фибринолитическая активность стенки сосудов, усл. ед. | 1,27±0,08          | $\frac{0,97 \pm 0,08}{1,16 \pm 0,11}^{**}$ | $\frac{0,86 \pm 0,11}{1,06 \pm 0,10}^{**}$ |

Примечание. Здесь и в табл.3: достоверность различий показателей больных БА с группой контроля: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

тической активности эндотелия, однако индекс ФАСС у них несколько ниже, чем у получавших терапию ингибитором АПФ.

Необходимо отметить, что на фоне терапии капотеном частота одновременного нарушения всех трех звеньев антитромбогенной активности сосудистой стенки несколько уменьшается (31,6 и 23,5% соответственно), в то время как у больных, не получавших капотен, наблюдается обратная тенденция (21,1 и 31,6% соответственно).

Таким образом, включение ингибитора АПФ, в частности каптоприла, в комплексную терапию больных БА, способствует нормализации антитромбогенной активности сосудистой стенки, оказывая влияние преимущественно на ее антиагрегационный потенциал. Антикоагулянтная активность эндотелия у них практически не изменяется в отличие от пациентов, не получавших терапию капотеном, у которых отмечается снижение индекса АКАСС. У больных без терапии ингибитором АПФ сохраняется снижение индекса АААСС.

Параллельно с исследованием гемостаза проводилась клиническая оценка результатов лечения. При сравнении динамики клинических симптомов и показателей функции внешнего дыхания отмечено отсутствие достоверных различий в динамике изучаемых параметров у пациентов обеих групп (см. табл.1). Среди больных, получавших капотен, не отмечено ни одного побочного эффекта, включая сухой кашель.

Проанализирована динамика кожного геморрагического синдрома у больных обеих групп (рисунок). При поступлении положительная "манжеточная" проба отмечена у 50% пациентов 1-й группы и у 65% — 2-й группы, а выраженный кожный геморрагический синдром выявлен у 15% больных, которым в дальнейшем был назначен капотен, и у 20% — без терапии ингибитором АПФ. В динамике у пациентов, получавших капотен, частота кожных геморрагий уменьшилась почти в 2 раза (15 и 9% соответственно;  $p > 0,05$ ), а частота положительной "манжеточной" пробы почти в 3 раза (50 и 18% соответствен-

но;  $\chi^2=4,77$ ,  $p < 0,05$ ). У больных, не получавших капотен, частота встречаемости кожных геморрагий и сниженной резистентности микрососудов уменьшилась незначительно. В результате этого в фазе стихающего обострения при повторном обследовании пациентов частота положительной "манжеточной" пробы у больных, не получавших капотен, почти в 3 раза превышала частоту положительной "манжеточной пробы" у пациентов, в комплексную терапию которых был включен капотен (50 и 18% соответственно;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, включение ингибиторов АПФ в комплексную терапию больных БА ведет к улучшению антитромбогенной активности сосудистой стенки, уменьшению выраженности кожного геморрагического синдрома.

Результаты изучения влияния каптоприла на вазорегулирующую активность эндотелия отражены в табл.3. Как видно из приведенных данных, диаметр ПА, эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая дилатация исходно сопоставимы у больных 2 групп. Отмечаются достоверное расширение диаметра ПА, снижение потокзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации у больных тяжелой гормонозависимой БА в период обострения по сравнению с аналогичными показателями у здоровых. Через 14 дней у пациентов, вне зависимости от приема капотена, диаметр ПА, потокзависимая и НТГ-индуцированная дилатация практически не изменяются.

Таким образом, включение ингибиторов АПФ в комплексную терапию больных БА в фазе обострения на 10–14 дней приводит к улучшению антитромбогенной активности сосудистой стенки, не вызывая при этом значимого улучшения вазорегулирующей активности эндотелия.

Проведенное исследование демонстрирует развитие эндотелиальной дисфункции у больных тяжелой гормонозависимой БА в фазе обострения. Отмечаются нарушения как антитромбогенной, так и вазорегулирующей активности эндотелия, которые сохраняются у пациентов и в период стихающего обострения. Включение каптоприла в комплексную терапию

Параметры исследования ПА у больных БА в зависимости от терапии капотеном ( $M \pm m$ )

| Показатель                        | Контроль<br>$n=26$ | С ИАПФ<br>$n=10$                               | Без ИАПФ<br>$n=10$                             |
|-----------------------------------|--------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Исходный диаметр ПА, мм           | $3,67 \pm 0,09$    | $4,86 \pm 0,25^{***}$<br>$4,78 \pm 0,27^{***}$ | $4,68 \pm 0,22^{***}$<br>$4,76 \pm 0,32^{***}$ |
| Начальная скорость кровотока, м/с | $0,70 \pm 0,03$    | $0,64 \pm 0,05$<br>$0,61 \pm 0,06$             | $0,62 \pm 0,01$<br>$0,63 \pm 0,05$             |
| Потокзависимая дилатация, %       | $15,50 \pm 0,88$   | $5,18 \pm 1,14^{***}$<br>$5,78 \pm 1,04^{***}$ | $7,24 \pm 2,48^{**}$<br>$5,64 \pm 2,60^{***}$  |
| НТГ-индуцированная дилатация, %   | $18,16 \pm 1,04$   | $11,66 \pm 1,94^{**}$<br>$12,11 \pm 2,23^*$    | $9,98 \pm 2,21^{***}$<br>$10,50 \pm 2,45^{**}$ |
| Гиперемия, % увеличения скорости  | $154,61 \pm 4,60$  | $157,75 \pm 16,64$<br>$160,50 \pm 8,36$        | $153,43 \pm 9,01$<br>$154,30 \pm 7,87$         |

больных БА способствует нормализации антитромбогенной активности сосудистой стенки, оказывая влияние преимущественно на ее антиагрегационный потенциал. Также значительно увеличивается антитромбиновый резерв крови, о чем свидетельствует тот факт, что на фоне терапии капотеном активность антитромбина III повышается, становясь значительно выше, чем у здоровых лиц и у больных, не получавших терапию ингибитором АПФ. Необходимо отметить, что, по нашим данным, на фоне терапии капотеном частота одновременного нарушения 3 звеньев антитромбогенной активности сосудистой стенки несколько уменьшается, в то время как у больных, не получавших капотен, наблюдается обратная тенденция. Аналогичные данные по улучшению параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, антикоагулянтного резерва крови получили Л.А.Некрутенко и соавт. [14], применявшие каптоприл у больных гипертонической болезнью, а также Л.Т.Малая, А.Н.Корж [10], отметившие повышение уровня 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> у больных ИБС на фоне монотерапии ингибиторами АПФ.

Нами не выявлено значимого улучшения вазорегулирующей активности эндотелия под влиянием 2-недельной терапии капотеном. Это может быть связано с нарушением чувствительности гладких мышц сосудов к окиси азота, о чем свидетельствует выраженное снижение НТГ-индуцированной дилатации, отмеченное нами у пациентов, как получавших, так и не принимавших ингибитор АПФ. Другой причиной может быть кратковременность применения капотена, так как, по данным литературы, улучшение вазорегулирующей активности сосудистой стенки под влиянием ингибиторов АПФ выявлено при более длительной терапии (1–6 мес). При анализе клинической эффективности капотена (динамика кожного геморрагического синдрома) установлено значительное уменьшение частоты положительной "манжеточной" пробы и некоторое снижение частоты кожных геморрагий.

Каковы же механизмы оптимизирующего влияния капотена на функциональную активность эндотелия? Основные вазопротективные действия ингибиторов АПФ связаны с их влиянием на локальную ренин-ангиотензиновую систему в сердце, сосудах и других тканях и органах [3,32–34]. Одна из основных функций ангиотензинпревращающего фермента — участие в образовании ангиотензина II из ангиотензина I в результате отщепления от последнего дипептидного комплекса. Основным местом синтеза АПФ в организме человека являются эндотелиоциты, преимущественно сосудов легких [12]. Ангиотензин II влияет на миграцию гладкомышечных клеток, их гиперплазию и гипертрофию. Он также повышает продукцию местного супероксидного аниона, который инактивирует оксид азота. Важным звеном в действии ингибиторов АПФ на эндотелиальную дисфункцию является ингибция кининазы II в калликреин-кининовой системе, которая инактивирует брадикинин [3,24,32–34]. Идентичность кининазы II и АПФ в механизме действия ингибиторов АПФ наряду с блокадой превращения ангиотензина I в ангиотензин II способствует предупреждению разрушения брадикинина. Кининаза II или АПФ в больших количествах находятся на люминальной поверхности мембран эндотелиальной клетки и в значительной мере ответственны за локальный протеолитический распад брадикинина. При физиологических состояниях действие эндогенного брадикинина и других кининов уравновешивается активностью мембранного АПФ. Большинство эффектов брадикинина опосредуется кининовыми рецепторами B<sub>2</sub>. Активация эндотелиальных рецепторов B<sub>2</sub> ведет к формированию оксида азота, простациклина и эндотелиального фактора гиперполяризации [3]. При уменьшении распада кининов под действием ингибиторов АПФ происходит накопление эндотелиальных кининов внеклеточно, вблизи кининовых рецепторов B<sub>2</sub>, в количествах, не вызывающих десенситизации этих рецепторов, но ведущих к усиленному и продолжительному формированию оксида азота и простациклина.

Увеличение синтеза оксида азота и простаглицлина оказывает влияние не только на вазорегуляторные свойства эндотелия, но и определяет его антитромботическую и, в частности, антиагрегационную активность. Поэтому терапия ингибиторами АПФ является протекторной в различных кровеносных сосудах. Имеются данные о способности ингибиторов АПФ уменьшать образование эндотелина-1, обладающего мощным вазоконстрикторным действием и, как полагают некоторые авторы, играющего роль в патогенезе БА [1,15,29,30]. Вазопротективные и антипролиферативные действия ингибиторов АПФ выявляются при назначении их в дозах, которые не влияют или мало влияют на системное АД [3].

Следовательно, ингибиторы АПФ, увеличивая продукцию оксида азота и простаглицлина, предупреждая образование ангиотензина II, могут играть важную роль в уменьшении нарушений функциональной активности сосудистой стенки. Однако необходимо отметить, что большинство данных по благоприятному влиянию ингибиторов АПФ на эндотелиальную дисфункцию относятся к экспериментальному применению этих препаратов. В то же время ингибиторы АПФ находят все более широкое применение в практической медицине, где используется преимущественно длительное лечение этими препаратами. Имеются единичные работы, в которых оценивается эффективность ингибиторов АПФ при патологии органов дыхания. Они связаны как с исследованием влияния препаратов этой группы на состояние легочной гемодинамики, так и на функцию внешнего дыхания. Влияние ингибиторов АПФ на

функцию внешнего дыхания и возможность их применения у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) является достаточно актуальной темой в настоящее время. Связано это с тем, что, с одной стороны, одним из побочных действий препаратов этой группы является возможность развития сухого кашля, одышки, что должно ограничивать его применение при ХОЗЛ [16,26]. Однако указывается, что ни БА, ни обструктивный бронхит не увеличивают риск развития этого побочного эффекта ингибиторов АПФ. По данным В.И.Болотских и соавт. (1998), включение каптоприла в комплексную терапию пациентов с БА достоверно быстрее вызывает прекращение приступов удушья и улучшение показателей функции внешнего дыхания, что авторы связывают с недостатком сульфгидрильных групп у больных астмой. С.Н.Терещенко и соавт. [20] изучали влияние 6-месячной терапии периндоприлом у больных с хронической сердечной недостаточностью (III–IV функциональный класс), имеющих нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному и рестриктивному типам. В результате полученных данных был сделан вывод об отсутствии значительного как положительного, так и отрицательного влияния периндоприла на респираторную систему. О применении ингибиторов АПФ, в частности каптоприла, в терапии больных ХОЗЛ с легочной гипертензией указывается и в работах других авторов [5,13,21]. В нашем исследовании ни в одном случае не отмечено развития побочных эффектов ингибиторов АПФ, потребовавших отмены препарата.

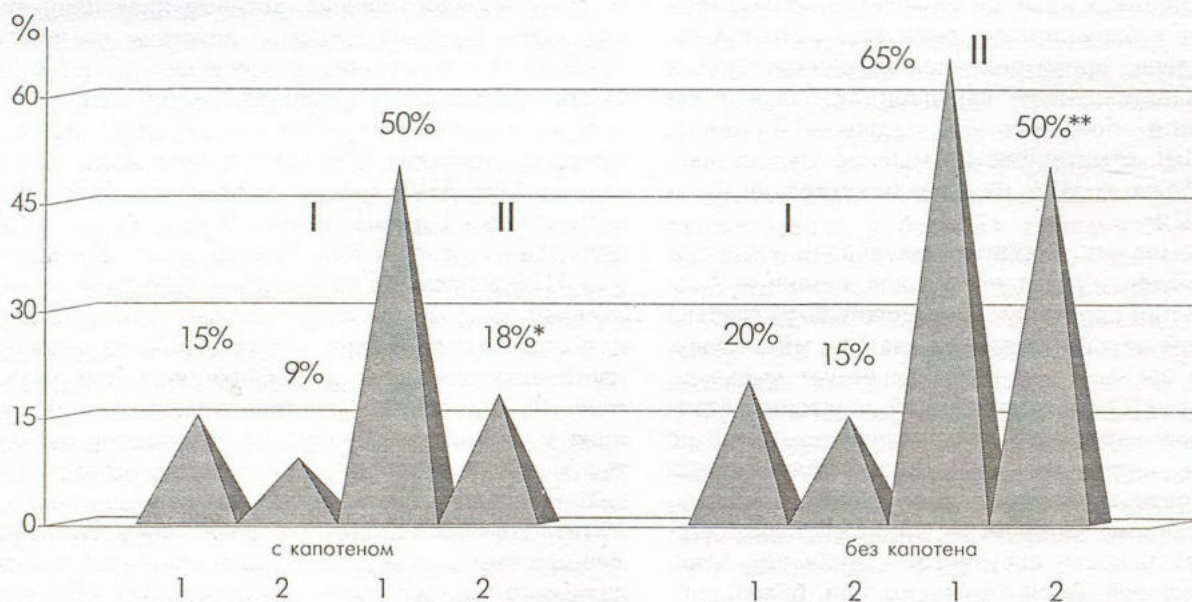


Рис. Динамика кожного геморрагического синдрома у больных бронхиальной астмой в зависимости от терапии капотеном.

I — кожные геморрагии; II — положительная "манжеточная" проба; 1 — частота при поступлении в стационар (фаза обострения); 2 — частота при повторном обследовании (фаза стихающего обострения).

\* —  $p < 0,05$  — достоверность различий показателей с фазой обострения;

\*\* —  $p < 0,05$  — достоверность различий между группами больных.

## Заключение

Выявлены различия в темпе устранения нарушений антитромбогенной и вазорегулирующей функции эндотелия у больных бронхиальной астмой, получавших и не получавших капотен. Полученные предварительные данные свидетельствуют о целесообразности применения ингибиторов АПФ в комплексной терапии больных тяжелой астмой при длительном применении системных глюкокортикостероидов, особенно при развитии стероидного васкулита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абидова К.Р. Значение эндотелина-1 в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. Врач. дело 1999; 7-8: 22-27.
2. Александров О.В. Влияние изменений сосудистой стенки микроциркуляторного русла на реологические свойства крови у больных с заболеваниями легких. В кн.: Поражение сосудистой стенки и гемостаз. Полтава; 1981. 4-5.
3. Ванхутте П.М. Эндотелийзависимые вазомоторные реакции и торможение активности ангиотензинпревращающего фермента. Кардиология 1996; 11: 71-78.
4. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Там же 1998; 6: 3-11.
5. Заволовская Л.Н., Орлов В.А. Современный взгляд на патогенез легочной гипертензии, формирование хронического легочного сердца и некоторые аспекты терапии. Пульмонология 1996; 1: 62-67.
6. Затеищикова А.А., Затеищиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология 1998; 9: 68-78.
7. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. Там же 3: 37-41.
8. Каган-Пономарев М.Я., Добровольский А.Б. Благоприятное влияние длительной терапии капотрилом на гемостаз. Там же 1996; 5: 41-43.
9. Корж А.Н. Эндотелий как мишень для медикаментозной коррекции сердечно-сосудистых заболеваний. Клин. аспекты теорет. мед. 1999; 1: 147-151.
10. Малая Л.Т., Корж А.Н. Эндотелийзависимые механизмы в обосновании комбинированной терапии стенокардии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и нитратами. Журн. АМН Украины 1998; 4: 621-628.
11. Балуда В.П., Соколов Е.И., Балуда М.В. и др. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза. Гематол. и трансфузиол. 1987; 9: 51-53.
12. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Маркеры активации эндотелия (тромбомодулин, антиген фактора Виллебранда и ангиотензинпревращающий фермент): клиническое значение. Клин. мед. 1998; 11: 4-10.
13. Насыров Ш.Н. Применение капотрила у больных с легочной гипертензией. В кн.: Актуальные вопросы терапии: Сб. науч. тр. Ташкент; 1989; ч. 1: 110-113.
14. Некрутенко Л.А., Туев А.В., Щекотов В.В. Оптимизация под влиянием капотена состояния гемостаза у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1993; 12: 32-37.
15. Палеев Н.Р., Одиноква В.А., Мравян С.Р. Эндотелин: механизмы действия и перспективы изучения: Обзор. Там же 1: 65-68.
16. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. М.: ЗАО "Информатик"; 1999.
17. Сметнев А.С., Федорова Т.А. Микроциркуляция при легочной гипертензии у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Кардиология 1979; 2: 5-9.
18. Струков А.И. Функциональные структуры микроциркуляции и их роль в патологии. Там же 1975; 12: 5-11.
19. Струков А.И. Роль микроциркуляции в развитии легочной гипертензии при ХНЗЛ. Там же 1976; 11: 18-23.
20. Терещенко С.Н., Демидова И.В., Левчук Н.Н. Расстройства функции внешнего дыхания у больных с хронической сердечной недостаточностью и влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла. Там же 1999; 12: 10-13.
21. Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Издательство БИНОМ"; СПб: Невский Диалект; 1998. 192-216.
22. Болотских В. И., Золотев В. И., Туровец М. Б. и др. Эффективность лечения больных бронхиальной астмой препаратами, содержащими сульфгидрильные группы. В кн.: VIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Материалы. М.; 1998. 12.
23. Mancini G.B.J., Henry G.C., Macaya C. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on reversing Endothelial Dysfunction) study. Circulation 1996; 94: 258-265.
24. Pueyo M.E., Arnal J.-F., Rami J. et al. Angiotensin II stimulates the production of NO and peroxynitrite in endothelial cells. Am. J. Physiol. 1998; 274 (1, pt 1): 214-220.
25. Creager M.A., Roddy M.A. Effect of captopril and enalapril on endothelial function in hypertensive patients. Hypertension 1994; 24: 499-505.
26. Lunde H., Hedner T., Samuelsson O. et al. Dyspnoea, asthma and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. Br. Med. J. 1994; 308 (6920): 18-21.
27. Mullen M.J., Clarkson P., Donald A.E. et al. Effect of enalapril on endothelial function in young insulin-dependent diabetic patients: A randomized, double-blind study. J. Am. Coll. Cardiol. 1998; 31(6): 1330-1335.
28. Bijlstra P.J., Smits P., Lutterman J.A. et al. Effect of long-term angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function in patients with the insulin-resistance syndrome. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1995; 25: 658-664.
29. Finsnes F., Skjonsberg O.H., Tonnessen T. et al. Endothelin production and effects of endothelin antagonism during experimental airway inflammation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 155 (4): 1404-1412.
30. Hay D.W.P., Henry P.J., Goldie R.G. Is endothelin-1 a mediator in asthma? Ibid. 1996; 154 (6): 1594-1597.
31. Jagroop I. A., Papadakis J. A., Mikhailidis D. P. Letter to the Editor "Effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril on endothelial and platelet function in essential hypertension. Platelets 1998; 9: 395-396.
32. Mancini G.B.J. Role of angiotensin-converting enzyme inhibition in reversal of endothelial dysfunction in coronary artery disease. Am. J. Med. 1998; 105 (1A): 40S-47S.
33. Parmley W.W. Evolution of angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension, heart failure, and vascular protection. Ibid. 27S-31S.
34. Rajagopalan S., Harrison D.G. Reversing endothelial dysfunction with ACE inhibitors. A new trend? Circulation 1996; 94 (3): 240-243.

Поступила 13.11.2000