

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

*О.В. Синяченко, М.В. Ермолаева, Т.В. Мартыненко,
И.А. Мильнер, Е.Д. Якубенко*

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького

Ключевые слова: ревматизм, пороки сердца, эндотелий, дисфункция, диагностика, лечение.

По данным Всемирной организации здравоохранения, 30% случаев временной нетрудоспособности и 10% инвалидизации связаны с ревматическими заболеваниями [4]. При этом хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) в Украине страдает около 150 тыс. человек, заболеваемость составляет 14,8 на 100 тыс. населения, инвалидность — 88,1%, а больничная летальность — 1,6% [1, 3]. Наблюдается увеличение медико-социальной нагрузки на общество от ХРБС, осложнения которой являются причинами преждевременной смертности [2].

При ревматических заболеваниях практически закономерно развивается эндотелиальная дисфункция (ЭДФ), что служит одним из главных факторов кардиоваскулярных осложнений заболеваний [5, 7—9, 11]. Эндотелию отводится первостепенная роль в поражении клапанного аппарата у больных ХРБС [10], а ЭДФ способствует образованию тромбов на клапанах, склерозированию их створок, усилению существующей легочной гипертензии [6, 7]. Следует подчеркнуть, что клиническое значение ЭДФ при ХРБС изучено недостаточно, не определены звенья ее развития, не разработаны эффективные методы коррекции.

Цель работы — установить патогенетическое значение ЭДФ при ХРБС, повысить качество диагностики, лечения и прогнозирования течения патологического процесса у таких больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 67 больных (18 мужчин и 49 женщин) в возрасте ($40,7 \pm 1,33$) года. Длительность пороков сердца составляла ($16,2 \pm 1,43$) года. Недостаточность митрального клапана констатирована у 97,0% пациентов, стеноз левого атриовентрикулярного отверстия — у 50,8%, недостаточность полулунных клапанов аорты — у 64,2%, стеноз устья аорты — у 10,5%, недостаточность трехстворчатого клапана — у 11,9%. Комбиниро-

ванный митральный порок обнаружен в 47,8% случаев, комбинированный аортальный — в 13,4%, сочетанный митрально-аортальный — в 61,2%, митрально-трикуспидальный и аортально-трикуспидальный — в 1,5%, митрально-аортально-трикуспидальный — в 9,0%. Относительная недостаточность трехстворчатого клапана установлена у 40,3% больных, пульмонального клапана — у 7,5%. 14,9% обследованных прежде была выполнена митральная комиссуротомия, 6,0% — протезирование митрального клапана, 4,5% — аортального. Один порок сердца диагностирован у 19,4% пациентов, 2 — у 35,8%, 3 — у 35,8%, 4 — у 6,0%, 5 — у 3,0%. Отсутствие активности ревматизма или ее I степень отмечены у 88,1% больных, II степень — у 11,9%. В соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации сердца I функциональный класс сердечной недостаточности (СН) констатирован в 19,4% наблюдений, II — в 40,3%, III — в 32,8%.

Всем больным проводили электрокардиографию (аппарат «Fukuda Denshi», Япония), трансторакальную и/или чреспищеводную эхокардиографию (аппарат «SSA-270A-Toshiba», Япония). Степень активности ревматического процесса оценивали по клиническому анализу крови, концентрациям С-реактивного белка, сиаловых кислот и антистрептолизина-О в крови, параметрам протеинограммы, иммуноглобулинов А, G, М и циркулирующих иммунных комплексов (анализаторы «Cone-Progress», Финляндия, «Helena-Process», Франция). Уровень оксида азота (NO) в крови изучали по конечным продуктам его метаболизма — нитритам (NO_2), используя методику с применением реактива Гриса. Уровни циклического гуанозинмонофосфата (сGMP), эндотелина-1 (ЭТ1), интерлейкинов (ИЛ) 1 β и 6, фактора некроза опухоли (ФНО) α , простагландина (P g) I $_2$ и тромбоксана (Тх) A $_2$ в плазме крови выполняли иммуноферментным методом (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франция) с использованием на-

боров реагентов «ProCon» (Россия) и «Amercham» (Великобритания). В качестве контроля обследованы 30 практически здоровых людей (12 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 18 до 60 лет.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена на компьютере с помощью вариационного, корреляционного, регрессивного, одно- и многофакторного дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica»). Оценивали средние значения (M), их ошибки (m), коэффициенты корреляции, критерии регрессии, дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона — Рао, Хи-квадрат и достоверность статистических показателей (P).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ХРБС показатели в крови NO_2 составляют ($5,4 \pm 0,09$) мкмоль/л, сGMP — ($12,8 \pm 0,39$) пмоль/мл, ЭТ1 — ($6,7 \pm 0,23$) пг/мл, ИЛ-1 β — ($71,5 \pm 2,99$) пг/мл, ИЛ-6 — ($5,7 \pm 0,14$) пг/мл, ФНО- α — ($61,3 \pm 1,62$) пг/мл, Pgl $_2$ — ($18,1 \pm 0,79$) нг/мл, TxA $_2$ — ($10,0 \pm 0,28$) нг/мл. По сравнению с контрольной группой оказались на 6% большими концентрации NO_2 (P = 0,031), на 15% — сGMP (P = 0,005), на 63% — ЭТ1 (P < 0,001) и на 22% — ИЛ-1 β (P = 0,004) на фоне уменьшения содержания (в 4,3 раза) Pgl $_2$ (P < 0,001). Уровень нитритов прямо коррелирует с параметрами ИЛ-6 (P = 0,030) и TxA $_2$ (P = 0,043), а сGMP обратно соотносится с ЭТ1 (P < 0,001), ИЛ-1 β (P = 0,008), ИЛ-6 (P = 0,001) и ФНО- α (P = 0,021). При этом концентрация ЭТ1 положительно связана с показателями цитокинемии — с ИЛ-1 β (P = 0,005), ИЛ-6 (P = 0,001) и ФНО- α (P = 0,009).

На интегральное состояние эндотелиальной функции (ЭФ) влияет степень активности ревматического процесса (P < 0,001), но не длительность порока сердца. Степень активности заболевания воздействует на параметры NO_2 (P < 0,001), сGMP (P = 0,048), ИЛ-1 β (P = 0,002), ИЛ-6 (P < 0,001) и ФНО- α (P = 0,001). Регрессивный анализ показывает прямую зависимость от активности патологического процесса показателей NO_2 (P < 0,001), ЭТ1 (P = 0,025), ИЛ-1 β (P = 0,022), ИЛ-6 (P < 0,001), ФНО- α (P < 0,001) и TxA $_2$ (P = 0,034), но обратную — уровня сGMP (P = 0,008). Дисперсионный анализ свидетельствует о влиянии на степень активности ревматизма NO_2 (P < 0,001), ИЛ-1 β (P = 0,007), ИЛ-6 (P < 0,001) и ФНО- α (P < 0,001). По мере нарастания активности заболевания увеличиваются уровни в крови NO_2 (P < 0,001), ЭТ1 (P = 0,029), ИЛ-6 (P < 0,001), ФНО- α (P < 0,001) и TxA $_2$ (P = 0,048), но уменьшаются значения сGMP (P = 0,026).

На интегральное состояние ЭФ у больных ХРБС оказывают воздействие исходный стеноз левого атриовентрикулярного отверстия и недостаточность полулунных клапанов аорты (соответственно P = 0,008 и P = 0,025), тяжесть относительной трикуспидальной и пульмональной недостаточности (P = 0,043 и P = 0,006), а также выраженность СН (P < 0,001). От характера порока сердца зависят показатели в крови NO_2 (P = 0,033), ЭТ1 (P = 0,010),

ИЛ-6 (P = 0,017) и TxA $_2$ (P = 0,001), а от функционального класса СН — Pgl $_2$ (P = 0,007) и TxA $_2$ (P = 0,001).

Если у больных ХРБС без аортальной недостаточности параметры эндотелиемии составляют ($5,7 \pm 0,32$) пг/мл, то у остальных пациентов регистрируется их повышение на 28% (P = 0,001). То же касается концентрации тромбоксанемии, но у больных с и без митрального стеноза: ($10,9 \pm 0,41$) и ($9,0 \pm 0,30$) нг/мл соответственно (P = 0,001). При СН I функционального класса содержание TxA $_2$ и Pgl $_2$ соответственно составляет ($8,7 \pm 0,32$) и ($23,2 \pm 1,35$) нг/мл, тогда как в случаях больших нарушений гемодинамики уровень этих эйкозаноидов изменяется (соответственно увеличивается и уменьшается) на 20 (P = 0,007) и 29% (P < 0,001).

Параметры NO_2 и ИЛ-6 влияют на развитие внутрижелудочковой блокады (соответственно P < 0,001 и P = 0,030), ИЛ-1 β — на появление мерцания предсердий (P = 0,019), ФНО- α — на их трепетание (P = 0,034), TxA $_2$ — на формирование атриовентрикулярной блокады (P = 0,047), гипертрофии левого желудочка (P = 0,001), левого предсердия (P = 0,028) и правого желудочка (P = 0,006). Проведенный регрессивный анализ свидетельствует о высокой зависимости (P < 0,001) нарушений возбудимости миокарда и электрической проводимости сердца от ХРБС ЭДФ.

На ЭФ при ХРБС влияют такие эхокардиографические признаки, как поражение аортального клапана (P = 0,004), гипертрофии левого желудочка и левого предсердия (соответственно P = 0,022 и P < 0,001), дилатации левого предсердия и правого желудочка (P = 0,018 и P < 0,001). С гипертрофией левого желудочка связаны параметры в крови NO_2 (P = 0,040), с дилатацией полости правого желудочка — NO_2 (P = 0,022), ЭТ1 (P = 0,040) и ИЛ-1 β (P = 0,009), с поражением аортального клапана — ЭТ1 (P = 0,026) и ИЛ-6 (P = 0,042).

По данным регрессивного анализа максимальная скорость раннего желудочкового наполнения разнонаправленно зависит от NO_2 (P = 0,012) и сGMP (P = 0,049), а толщина межжелудочковой перегородки прямо связана с параметрами тромбоксанемии (P = 0,028). Дисперсионный анализ свидетельствует о влиянии ЭТ1 на толщину задней стенки левого желудочка (P = 0,033), ИЛ-1 β — на конечный диастолический объем левого желудочка (P = 0,020), ФНО- α — на конечный диастолический и систолический объемы (соответственно P = 0,012 и P = 0,035), а также размеры левого предсердия (P = 0,013), Pgl $_2$ — на конечный диастолический размер левого желудочка (P = 0,007) и толщину межжелудочковой перегородки (P = 0,039), TxA $_2$ — на параметры фракции выброса (P = 0,035).

Показатели максимальной скорости раннего желудочкового наполнения прямо коррелируют с NO_2 крови (P = 0,016), параметры напряжения стенки левого желудочка в систолу — с ИЛ-1 β (P = 0,018), конечного диастолического объема — с ИЛ-6 (P = 0,043), размеров левого предсердия — с ИЛ-1 β (P = 0,008) и ФНО- α (P < 0,001). Значения

простациклинемии обратно коррелируют с размерами задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки (соответственно $P = 0,013$ и $P = 0,025$), а прямо соотносятся с напряжением стенки левого желудочка в систолу ($P = 0,018$).

70% больных ХРБС получали в среднетерапевтических дозах метаболические средства (триметазидин, милдронат), 69% — диуретики (фуросемид, индапамид), 63% — нитраты (изосорбид, пентаэритритил), 42% — сердечные гликозиды (дигоксин, ланатозид С, кордигит), 31% — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл, лизиноприл), 24% — кардиоселективные β -адреноблокаторы (небиволол, карведилол), 19% — блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, дилтиазем, нифедипин). Эффективность лечения оценивали спустя 3—53 нед от начала терапевтических мероприятий в клинике, в среднем через $(16,2 \pm 1,14)$ нед. У 7% пациентов не отмечен эффект, у 30% — наступило незначительное улучшение, у 63% — улучшение. На результаты лечения негативно влияет стеноз левого атриовентрикулярного отверстия ($P = 0,031$). Существенное уменьшение ($P < 0,001$) признаков СН наблюдается вследствие использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), которые стимулируют синтез NO и диуретиков. Эти данные подтверждает и дисперсионный анализ (соответственно для иАПФ $P = 0,024$, а для мочегонных средств $P = 0,034$).

В процессе лечения на 8% повышается уровень в крови вторичного мессенджера NO cGMP ($P = 0,045$) и на 20% уменьшается содержание ИЛ-1 β ($P < 0,001$). На динамику интегрального состояния ЭФ оказывают влияние степень активности ревматического процесса ($P < 0,001$), наличие митрального стеноза и аортальной недостаточности (соответственно $P = 0,003$ и $P = 0,023$), а также исходный функциональный класс СН ($P < 0,001$) и размеры правого желудочка ($P = 0,015$).

От активности заболевания зависят изменения параметров NO₂ ($P < 0,001$), ИЛ-1 β ($P = 0,011$) и ИЛ-6 ($P < 0,001$), от степени СН — Pgl₂ ($P = 0,025$) и TxA₂ ($P = 0,009$), от недостаточности полулунных клапанов аорты — cGMP ($P = 0,017$) и ЭТ1 ($P < 0,001$). Размеры правого желудочка, а значит, и давление в малом круге кровообращения, определяют динамику показателей нитрит- и эндотелинемии (соответственно $P = 0,027$ и $P = 0,004$). Эффективные терапевтические мероприятия воздействуют на интегральное состояние ЭФ у больных ХРБС ($P < 0,001$). Дисперсионный анализ показывает, что от характера результатов лечения зависят изменения концентраций в крови ИЛ-1 β ($P < 0,001$), Pgl₂ ($P = 0,044$) и TxA₂ ($P = 0,017$). Регрессивный анализ демонстрирует обратную связь от эффективности лечения параметров ИЛ-1 β ($P < 0,001$) и TxA₂ ($P = 0,025$). Следовательно, прогнозными критериями в отношении результатов терапии больных ХРБС могут быть уменьшение показателей ИЛ-1 β и TxA₂ в крови.

Отдельные группы использованных препаратов существенно влияют на динамику интегральной ЭФ

при ХРБС. Вместе с тем сердечные гликозиды способны воздействовать на изменения показателей в крови cGMP ($P = 0,020$), ЭТ1 ($P = 0,042$) и ИЛ-1 β ($P = 0,038$), иАПФ — на ИЛ-6 ($P = 0,046$), антагонисты кальция — на ЭТ1 ($P = 0,005$), β -адреноблокаторы — на TxA₂ ($P = 0,012$), метаболические средства — на ФНО- α ($P = 0,024$). Необходимо подчеркнуть, что действия использованных групп препаратов на уровне в крови нитритов (конечных стойких продуктов метаболизма NO) не сказываются.

Стимуляторы синтеза NO и регуляторы ЭФ — иАПФ — повышают на 14% уровень в крови cGMP ($P = 0,008$) и снижают на 18% концентрацию ЭТ1 ($P = 0,048$), но при этом на 7% увеличивают содержание ФНО- α ($P = 0,023$). Донаторы NO нитраты — единственная группа препаратов, увеличивающая средние показатели нитритемии с $(5,3 \pm 0,10)$ до $(5,5 \pm 0,11)$ мкмоль/л ($P = 0,035$). Нитраты при этом способствуют росту на 8% концентрации cGMP ($P = 0,006$), уменьшению на 19% уровня ЭТ1 ($P = 0,043$), на 23% — ИЛ-1 β ($P = 0,001$) и на 10% — TxA₂ ($P = 0,003$), но вызывают угнетение синтеза вазодилатора простациклина. Если положительное действие β -адреноблокаторов на показатели ЭФ замыкается в рамках только увеличения на 7% концентрации в крови cGMP ($P = 0,044$), то антагонисты кальция повышают на 10% содержание cGMP ($P = 0,001$) на фоне снижения на 18% концентраций ЭТ1 ($P = 0,036$), на 21% — ИЛ-1 β ($P < 0,001$) и на 6% — TxA₂ ($P = 0,024$). Однако, как и иАПФ, эта группа лекарств повышает на 7% концентрацию ФНО- α ($P = 0,021$).

Сердечные гликозиды на параметры ЭФ при ХРБС практически не воздействуют, а диуретики вызывают снижение уровней в крови ИЛ-1 β (на 23%, $P = 0,001$) и TxA₂ (на 11%, $P = 0,002$). Средства метаболической терапии способствуют восстановлению таких параметров ЭФ, как cGMP ($P = 0,009$), ЭТ1 ($P = 0,030$), ИЛ-1 β ($P = 0,045$) и TxA₂ ($P = 0,011$), но при этом нивелируются положительные эффекты в отношении увеличения содержания простациклина. Следовательно, динамика показателей ЭФ у больных ХРБС в процессе лечения касается в основном повышения синтеза вазодилатора cGMP при угнетении активности вазоконстрикторов ЭТ1 и TxA₂ на фоне уменьшения продукции провоспалительного ИЛ-1 β . Изменения перечисленных параметров обусловлены как непосредственным действием медикаментозных препаратов, так и эффектами, связанными с улучшением гемодинамики и метаболических процессов в тканях больных.

ВЫВОДЫ

1. ХРБС сопровождается ЭДФ, проявляющейся повышением синтеза нитритов (конечных стойких продуктов метаболизма NO), cGMP (вторичного мессенджера NO), ЭТ1 и ИЛ-1 β на фоне низкого уровня Pgl₂, показатели которых коррелируют между собой, взаимозависят со степенью активности патологического процесса, определяются характером порока сердца, наличием митрального стеноза и аортальной недостаточности, тяжестью

гіпертензії в малому колі кровообігу, а також ступеню СН, котра прямо залежить від параметрів ЕТ1 і ТхА₂.

2. Інтегральний характер ЕДФ у хворих ХРБС залежить від порушень збудимості міокарда і електричної провідності серця, гіпертрофії міокарда його лівих відділів, розмірів камер лівого передсердя і правого шлуночка, а порушений синтез вазодилаторів і вазоконстрикторів (метаболітів NO, ЕТ1, провоспалительних цитокинів, ейкозаноїдів) бере участь в патогенезі захворювання і відображає зміни внутрисердечної гемодинаміки.

3. Мітральний стеноз і мерцательна аритмія знижують ефективність лікування хворих ХРБС. Негативно впливають вираженість дилатацій лівого передсердя і правого шлуночка (але не вихідні параметри ЕФ). При цьому в процесі проведення терапевтичних заходів зростають показники в крові сГМР і зменшується синтез ІЛ-1β.

4. На динаміку інтегрального стану ЕФ в процесі лікування впливають вихідні ступені

активності ревматичного процесу і СН, котрі визначають концентрації NO₂, ІЛ-1β, ІЛ-6, Pgl₂ і ТхА₂, а від характеру порока серця залежать зміни показників сГМР і ЕТ1. Ефективність терапії ХРБС зростає шляхом використання в комплексі лікувальних заходів іАПФ, їх результати обернено співвідносяться з рівнями в крові ІЛ-1β і ТхА₂, а згасити синтез вазоконстрикторів ЕТ1 і ТхА₂ можуть також нітрати, антагоністи кальцію, діуретики і метаболічні засоби.

5. В якості критеріїв, дозволяють в будуче прогнозувати перебіг патологічного процесу і контролювати ефективність лікування, можна виділити наступні: параметри в крові NO₂ > 6 мкмоль/л (> М+3m хворих) свідчать про активність ревматичного процесу, а значення ТхА₂ > 11 нг/мл відносяться до прогнозу негативним в відношенні зниження скоротальної здатності міокарда; прогнозу позитивними критеріями ефективності терапії хворих ХРБС вважається зменшення (< М-3m) вмісту в крові ІЛ-1β < 62 пг/мл і ТхА₂ < 9 нг/мл.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Беляєва Н.М., Семенюк Н.А.* Інвалідність внаслідок хронічних ревматичних хвороб серця та шляхи реабілітації // Матер. IV національного конгресу ревматологів України.— К., 2005.— С. 72.
2. *Дорогої А.П.* Динаміка показників поширеності гострої ревматичної гарячки і хронічних ревматичних хвороб серця серед населення України // Матер. IV національного конгресу ревматологів України.— К., 2005.— С. 151.
3. *Коваленко В.М., Корнацький В.М., Манойленко Т.С. та ін.* Сучасний стан здоров'я народу та напрямки його покращення в Україні.— К.: Віпол, 2005.— 140 с.
4. *Корнацький В.М., Прокопишин О.І., Манойленко Т.С., Шевченко О.М.* Ревматичні хвороби серця як соціальна проблема // Матер. IV національного конгресу ревматологів України.— К., 2005.— С. 179—180.
5. *Bacon P.A., Stevens R.J., Carruthers D.M. et al.* Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases // *Autoimmun. Rev.*— 2002.— Vol. 1, N 6.— P. 338—347.

6. *Baidoshvili A., Niessen H.W., Stooker W. et al.* N (omega)-(carboxymethyl)lysine depositions in human aortic heart valves: similarities with atherosclerotic blood vessels // *Atherosclerosis.*— 2004.— Vol. 174, N 2.— P. 287—292.
7. *Hagendorff A., Pfeiffer D.* Echocardiographic functional analysis of patients with rheumatoid arthritis and collagen diseases // *Z. Rheumatol.*— 2005.— Vol. 64, N 4.— P. 239—248.
8. *Hansel S., Lassig G., Pistrosch F., Passauer J.* Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity // *Atherosclerosis.*— 2003.— Vol. 170, N 1.— P. 177—180.
9. *Jurcut C., Jurcut R., Tanasescu C.* Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: from mechanisms of atherosclerosis to therapeutic approach // *Rom. J. Intern. Med.*— 2004.— Vol. 42, N 4.— P. 659—669.
10. *Leask R.L., Jain N., Butany J.* Endothelium and valvular diseases of the heart // *Microsc. Res. Tech.*— 2003.— Vol. 60, N 2.— P. 129—137.
11. *Wang L., Feng G.* Rheumatoid arthritis increases the risk of coronary heart disease via vascular endothelial injuries // *Med. Hypotheses.*— 2004.— Vol. 63, N 3.— P. 442—445.

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ ПРИ ХРОНІЧНІЙ РЕВМАТИЧНІЙ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

О.В. Синяченко, М.В. Єрмолаєва, Т.В. Мартиненко, І.А. Мильнер, О.Д. Якубенко

У хворих на хронічну ревматичну хворобу серця спостерігаються порушення метаболізму системи азоту оксиду, зміни синтезу ендотеліну-1, прозапальних цитокинів й вазоактивних ейкозаноїдів, які залежать від характеру вади серця, ступеня активності захворювання та серцевої недостатності. Стан ендотеліальної дисфункції відновлюється на тлі використання в комплексі лікувальних заходів інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, нітратів, антагоністів кальцію, діуретиків і метаболічних засобів.

CLINICAL-PATHOGENETICAL SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIUM DYSFUNCTION AND ITS CORRECTION AT CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE

O.V. Synyachenko, M.V. Ermolaeva, T.V. Martynenko, I.A. Milner, O.D. Yakubenko

In patients with chronic rheumatic heart disease metabolic disorder nitrogen oxide, synthesis of endothelin-1, proinflammatory cytokines and vasoactive eicosanoids changes are supervised, that depend on valvular defect character, degree of disease activity and cardiac insufficiency, but endothelium dysfunction state is restored upon using an angiotensin converting enzyme inhibitors, nitrates, calcium antagonists, diuretic and metabolic agents in complex of remedial measures.