

## ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Шолкова М.В., Доценко Э.А.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,*

*г. Минск, Республика Беларусь*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) привлекает все более пристальное внимание, как исследователей, так и врачей практического здравоохранения. Распространенность ХОБЛ значительно выросла за последние десятилетия. В 2012 году в мире от ХОБЛ умерло более 3 миллионов человек, что составило почти 6% всех летальных исходов [1]. В США ХОБЛ страдают более 12 миллионов человек, с 2008 года заболевание стоит на третьем месте среди причин смерти, уступая только кардиоваскулярным и онкологическим заболеваниям [2]. Стоимость лечения ХОБЛ также весьма значительно увеличивается на протяжении последних лет [3]. В России только 20% пациентов с ХОБЛ имеют установленный диагноз и только 10% получают лечение в соответствии с международными или национальными рекомендациями [4]. Причинами смерти пациентов с ХОБЛ чаще всего служат дыхательная недостаточность при тяжелом обострении заболевания, кардиоваскулярные события и новообразования [5]. Ассоциация между ХОБЛ и кардиоваскулярными заболеваниями не ограничивается только общим фактором риска курением. Наблюдение и обследование молодых людей, не страдающих ХОБЛ, в Южной Америке выявило ассоциацию между кардиоваскулярными факторами риска (метаболическим синдромом, нарушением толерантности к углеводам, дислипидемией) и снижением показателей функции внешнего дыхания, в частности, ОФВ<sub>1</sub> [6]. Было высказано предположение, что при заболеваниях легких в организме возникают метаболические сдвиги, создающие предпосылку для атерогенеза и ускоренного развития коморбидной патологии. Частота ССЗ у пациентов с ХОБЛ повышена в 2-3 раза по сравнению со сверстниками. Каждые 10% снижения ОФВ<sub>1</sub> приводит к росту смерти от ССР на 28% и к увеличению частоты нефатальных коронарных событий на 20% [7].

ХОБЛ можно расценивать как независимый предиктор смерти от любых причин. Показателем анализ летальности пациентов, включенных в исследование VALLIANT (посвященному влиянию валсартана при инфаркте миокарда). Среди 1258 пациентов с ХОБЛ, включенных в исследование, относительный риск смерти составил от 1,58 до 2,61 для разных классов заболеваний по сравнению с пациентами без ХОБЛ [8]. Риск инфаркта миокарда при ХОБЛ в среднем на 70% выше, чем среди пациентов такого же возраста без ХОБЛ [9].

При развитии сердечно-сосудистых заболеваний существенную роль играет нарушение функции эндотелия. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) определяется как дисбаланс между вазоконстрикторными и вазодилиатирующими факторами, антикоагуляционными и прокоагуляционными факторами, факторами роста и их антагонистами [10]. Сопутствующие, преимущественно кардиоваскулярные, заболевания, выявляемые при ХОБЛ более чем в 70% случаев [11], могут приводить к развитию эндотелиальной дисфункции. С другой стороны, пациенты, страдающие ХОБЛ, как правило, имеют множество других причин, способствующих раннему формированию ЭД. Это компоненты табачного дыма, гипоксемия, биологически активные агенты системного воспаления, оксидативный стресс, протеиназный дисбаланс, гемодинамические нарушения [12]. Нарушение тонуса сосудов может

ухудшать кровоснабжение тканей и усиливать уже имеющуюся гипоксию. Таким образом, функциональное состояние эндотелия при ХОБЛ может рассматриваться как один из ключевых моментов кардиопульмональной коморбидности.

**Цель исследования** оценка эндотелиальной функции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

#### **Материалы и методы**

В исследование были включены 22 пациента с ХОБЛ, не ранее чем через 2 недели после обострения заболевания либо в ремиссии (1 группа, основная). Во вторую (контрольную) группу было набрано 12 пациентов сходного возраста с артериальной гипертензией.

У пациентов оценивалась толщина комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) (на 1-1,5 см проксимальнее бифуркации по задней стенке ОСА). Нормальная КИМ расценивалась при значении 0,8 мм; значения от 0,9 мм до 1 мм принимались за утолщение КИМ, толщина свыше 1,3 мм учитывалась как атеросклеротическая бляшка.

Кроме того, проводилась проба с эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВД) плечевой артерии по методике Selermayer et al. [13]. Сканирование плечевой артерии проводилось в продольном сечении на расстоянии 2-15 см от плечевого сгиба. Диаметр артерии измерялся от передней до задней границы между мышечной и адвентициальной оболочкой. Производилось пережатие плечевой артерии при помощи пневматической манжетки с поддержанием на протяжении 5 минут давления, на 50 мм.рт.ст. выше исходного систолического. Затем воздух из манжетки резко выпускался и измерялся диаметр плечевой артерии через 1 минуту. Измерение диаметра сосуда производилось в момент поздней диастолы, синхронно с зубцом R ЭКГ.

Расчет ЭЗВД производился по формуле:

$$\text{ЭЗВД (\%)} = \frac{\text{максимальный диаметр-исходный диаметр}}{\text{исходный диаметр}} \%$$

Эндотелий зависимая вазодилатация менее 10% и вазоконстрикция расценивались как признаки эндотелиальной дисфункции.

Кроме того, в обеих группах оценивался уровень артериального давления, ЧСС, показатели липидного обмена, получаемая медикаментозная терапия. В основной группе также проводилась спирография и тест 6-минутной ходьбы.

Статистическая обработка проводилась при помощи программы Statistica 10. Для сравнения данных между двумя группами использовался критерий Колмогорова – Смирнова, Манна-Уитни, критерий  $\chi^2$ . При анализе зависимости двух и более показателей в одной группе использовался корреляционный анализ по Спирмену: рассчитывался коэффициент линейной корреляции и его достоверность. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования:** Основная и контрольная группы были сопоставимы по клиническим показателям. В группе пациентов с ХОБЛ средний возраст составил  $57,8 \pm 6,4$  лет, в группе контроля  $58,4 \pm 7,7$  лет. Женщины составляли 13,6% в основной и 33,3% в контрольной группе. Пациентов с сахарным диабетом было 2 (9%) в основной группе и 4 (33,3%) в контрольной (различия незначимы,  $p = 0,25$ ).

При анализе частоты встречаемости кардиоваскулярных заболеваний в основной группе 77,2% пациентов страдали артериальной гипертензией, у 59% были выявлены признаки атеросклеротического кардиосклероза. Среди пациентов контрольной группы у 25% наблюдалась изолированная артериальная гипертензия, у остальных

75% также имел место атеросклеротический кардиосклероз ( $p > 0.05$ ). Среди пациентов с ХОБЛ 81% составляли курящие, 13,6% - бросившие курить. Среди пациентов 2 группы курящих было 50%, бросивших курить 8,3% (различия статистически значимы,  $p = 0,004$ ).

У всех пациентов хроническая сердечная недостаточность (ХСН) была не выше 2А стадии, однако в 1 группе тяжесть её была несколько выше: Н2А 40,9% против 25% во 2 группе ( $p = 0,53$ ). Показатели общего холестерина не имели различий между группами, тогда как уровень холестерина липопротеидов низкой плотности был выше во второй группе ( $p = 0,04$ ). Характеристика групп представлена в таблице 1.

**Таблица 1** – Сравнительная характеристика групп пациентов

Признак	Основная группа	Контрольная группа	p
Возраст	57,8±6,4 лет	58,4±7,7лет	>0.05
Пол:			>0.05
Мужчины	86,4%	66,7%	
Женщины	13,6%	33,3%	
Сахарный диабет	9%	33,3%	>0.05
АГ	77,2%	100%	>0.05
ИБС, атеросклеротический кардиосклероз	59%	75%	>0.05
ХСН			>0.05
0	22,7%	25%	
1	36,4%	50%	
2А	40,9%	25%	
Курение в настоящее время в прошлом	81% 13,6%	50% 8,3%	0,04
Общий холестерин	6,11±0,73	6,57±1,54	>0.05
Холестерин ЛПНП	3,5±0,5	4,3±1,14	0,04

Показатели артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) представлены в табл. 2. В группе пациентов с ХОБЛ артериальное давление было незначительно ниже ( $p > 0.05$ ), а уровень ЧСС существенно выше ( $p = 0.0065$ ).

**Таблица 2** – Средний уровень АД и ЧСС

	1 группа	2 группа	p
Систолическое АД, мм.рт.ст.	132,5	138,8	0.2
Диастолическое АД, мм.рт.ст.	81	84,5	0.21
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	78,4	68,2	0.0065

Толщина комплекса интима-медиа у пациентов первой группы в среднем составила 0,9 мм, у пациентов 2 группы 0,7 мм ( $p > 0.05$ ). КИМ имела взаимосвязь с возрастом пациентов ( $p < 0.05$ ), но не зависела ни от уровня липидов, ни от наличия сахарного диабета, ни от степени артериальной гипертензии.

Диаметр плечевой артерии при исходном измерении составил в группе пациентов с ХОБЛ 4,6 мм, в контрольной группе 4,3 мм; после пробы 5,0 и 4,7 мм соответственно ( $p > 0.05$ ). После пробы с реактивной гиперемией у пациентов первой группы произошло увеличение диаметра сосуда в среднем на 8,7%, у пациентов второй группы – на 9,3%. В обеих группах преобладали пациенты с недостаточной вазодилатацией, вазоконстрикция выявлена в двух случаях в каждой группе. Из 22 пациентов первой группы у 19 (72%) было выявлено нарушение ЭЗВД, из 12 пациентов второй группы нарушения выявлялись у половины (50%) ( $p = 0,059$ ). Таким образом, хотя статистические различия между группами были недостаточно значимыми, имела место тенденция к более выраженной эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХОБЛ.

При анализе зависимости выраженности функции эндотелия в группе пациентов с ХОБЛ от пола, возраста, тяжести заболевания, АД, ЧСС показателей спирометрии, принимаемых препаратов (в том числе и ингаляционно), а также показателей липидного спектра были выявлены следующие результаты. Степень нарушения функции эндотелия не зависела от возраста и пола, но находилась в обратной зависимости от результатов теста 6-минутной ходьбы (коэффициент корреляции  $r = 0,46$ ).

Степень нарушения функции эндотелия не имела зависимости от показателей спирометрии. Не было выявлено взаимосвязи уровня общего холестерина и функции эндотелия ( $p = 0,42$ ), тогда как уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) влиял на нее значимо ( $p = 0,027$ ).

Не подтвердилась зависимость эндотелиальной дисфункции от толщины КИМ, по крайней мере, при её нормальных и незначительно повышенных значениях ( $p = 0,5$ ), тогда как значительное утолщение КИМ сонной артерии, достигающее критериев выявления атеросклеротической бляшки, было ассоциировано с развитием ЭД ( $p = 0,04$ ).

При анализе получаемой терапии следует отметить, что ни один из пациентов с ХОБЛ не получал системных глюкокортикоидов (ГКС), однако 13 пациентов (59,1%) пользовались ГКС ингаляционно. Все пациенты принимали в-агонисты, М холиноблокаторы либо их комбинацию. Половина пациентов принимала ингибиторы ангиотензинпревращающих ферментов (иАПФ) или антагонисты рецепторов к ангиотензину (АРА), 30% принимали антагонисты кальция, только двум пациентам (10%) были назначены  $\beta$ -адреноблокаторы. При анализе зависимости принимаемых препаратов и функции было обнаружено, что только  $\beta$ -блокаторы и иАПФ оказывали положительное влияние на величину ЭЗВД (коэффициент корреляции  $r = 0,46$  и  $0,42$  соответственно).

### **Заключение**

Среди системных механизмов развития ХОБЛ и ее осложнений существенное значение принадлежит нарушению эндотелиальной функции и ремоделированию сосудов. По сравнению с изолированной артериальной гипертензией сочетание АГ и ХОБЛ характеризуется более выраженной дисфункцией эндотелия. Было выявлено отрицательное влияние уровня холестерина липопротеидов низкой плотности на функцию эндотелия, тогда как показатели общего холестерина такой связи не продемонстрировали. Среди принимаемых препаратов только  $\beta$ -блокаторы и иАПФ улучшали показатели функции эндотелия.

Литература:

1. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33, №20. – P. 2569–2619.
2. «Stent 4 Life». Targeting PCI at all who will benefit the most. A joint project between EAPCI, Euro-PCR, EUCOMED and the ESC Working Group on Acute Cardiac Care / P. Widimsky [et al.] // Eur. Interv. – 2009. – Vol.4. – P. 555–557.
3. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / W. Wijns [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol.31. – P. 2501–2555.
4. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2 / P.Widimsky [et al.] // Eur. H. J. – 2003. – Vol. 24. – P. 94–104.
5. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction / F. Zijlstra [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 341, №19. – P. 1413–1419.
6. Возможности антитромбоцитарной терапии у больных ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательствах / В.И. Волков // Украинск. Тер. журн. – 2012. – № 2. – С.97-105.
7. Клинико-лабораторные диагностические критерии, ассоциированные с развитием повторных коронарных событий у пациентов с нестабильной стенокардией / Е.А.Медведева [и др.] //Кардиология в Беларуси. – 2015. – № 3 (40). – С.67-779.
8. Клинические последствия резистентности к антитромбоцитарным препаратам у лиц, перенесших нестабильную стенокардию / Л.Г. Гелис [и др.] // Кардиология в Беларуси. –2015. – № 3 (40). – С.78-88.
9. Перепеч, Н.Б. Антиагреганты в профилактике ИБС после острых коронарных синдромов и процедур реваскуляризации миокарда: результаты исследований и практические рекомендации / Н.Б. Перепеч // МРЖ. – 2012. – № 5. – С.175-181.
10. Sabatine, M. Novel antiplatelet strategies in acute coronary syndromes / M. Sabatine // Clev Clin J Med. –2009. – Vol.76. – P. 508-515.