

УДК (616.24-008.811.6-036.12+616.127-005.8-036.12)(611-018.7:612.184)616-008.64

DOI: 10.12737/article_5a9f261dc23047.85257701

СОСТОЯНИЕ СОСУДОДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА**Е.А.Димова**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценить сосудодвигательную функцию эндотелия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) на фоне развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ЭКГ). Нами проанализированы показатели сосудистой реактивности плечевой артерии у 42 больных ХОБЛ, пролеченных на базе Амурской областной клинической больницы. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (22 человека) – больные ХОБЛ и ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ; 2-я группа (20 человек) – больные ХОБЛ средней степени тяжести. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц. Исследование проводилось на цифровом универсальном ультразвуковом аппарате Toshiba Aplio XG линейным датчиком 10МГц по методу D.S.Celermajer et al. (1992). Получены следующие результаты: у пациентов, страдающих ХОБЛ, выявляются нарушения сосудодвигательной функции эндотелия, что является одним из факторов риска развития атеросклероза; при сочетании ХОБЛ с ОИМ дисфункция эндотелия усугубляется, возникновение ОИМ совпадает с «пиком» дисфункции эндотелия, определяемого с помощью теста эндотелийзависимой вазодилатации. Определение дисфункции эндотелия может служить одним из критериев прогнозирования развития острых сердечно-сосудистых осложнений у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, хроническая обструктивная болезнь легких, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, эндотелийзависимая вазодилатация, эндотелийнезависимая вазодилатация.

SUMMARY**THE STATE OF VASOMOTOR ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN COMBINATION WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION****E.A.Dimova**

Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

The aim of the study is to investigate a vasomotor function of patients with COPD against the development of acute myocardial infarction (AMI) with an el-

evation of the ST segment of the electrocardiogram. The brachial artery reactivity was studied in 42 patients with COPD during the course of treatment in the Amur Regional Clinical Hospital. All the patients were divided into two groups: 1st group (22 patients) with COPD and AMI with an elevation of the ST segment; 2nd group (20 patients) - with moderate COPD. The control group included 15 healthy people without cardiovascular diseases and respiratory pathology. The study was done at the ultrasonic device Toshiba Aplio XG with the linear probe of 10MHz using the method by D.S.Celermajer et al. (1992). The following results were obtained: the majority of COPD patients demonstrate vasomotor endothelial dysfunction that can cause atherosclerosis; in case of COPD and AMI comorbidity an endothelial dysfunction redoubles; development of AMI coincides with the “peak” of endothelial dysfunction determined with the help of endothelium-dependent vasodilatation. The method of endothelial dysfunction determination is non-invasive and accurate to predict cardiovascular diseases in COPD patients.

Key words: endothelial dysfunction, chronic obstructive pulmonary disease, acute myocardial infarction with ST-segment elevation, endothelium-dependent vasodilatation, endothelium-independent vasodilatation.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности, а также социально и экономически значимая проблема. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, распространенность ХОБЛ составляет 1,7% (2,4 млн больных), в то время как фактическое число этих больных может превышать 11 млн человек. В настоящее время ХОБЛ рассматривается как заболевание дыхательных путей и легких с системными проявлениями [2, 4].

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой патологией, сопутствующей ХОБЛ, а также имеют самые серьезные последствия ввиду наличия синдрома взаимоотягощения. По данным крупных популяционных исследований, риск смерти от сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ повышен в 2 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев при данном заболевании. У пациентов с ХОБЛ частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем при обострении ХОБЛ. В ряде работ показано, что если патология дыхательной системы не является причиной смерти у больных ХОБЛ, то летальность обуславливается преимущественно сердечно-сосудистыми заболе-

ваниями (инфаркт миокарда, другие формы ИБС) [5, 9].

Обсуждая вопрос о сочетании ХОБЛ и ИБС, необходимо также отметить, что оба эти заболевания имеют одинаковый фактор риска – курение. Несмотря на множество исследований роли сигаретного дыма, механизмы, посредством которых его компоненты оказывают свое воздействие, до конца не изучены. В некоторых публикациях выдвинуто предположение, что существуют общие пути воздействия сигаретного дыма: воспаление, оксидативный стресс и дисфункция артериального эндотелия как при ХОБЛ, так и при сердечно-сосудистых заболеваниях. Действие на эндотелиальную функцию может иметь особое значение, так как сигаретный дым, по данным немногочисленных исследований, негативно влияет на ангиогенез эндотелия артерий при ХОБЛ, что приводит к повреждению клеток и развитию кардиальной патологии, предрасположенности к развитию атерогенных и тромботических осложнений [1, 3, 6].

Доказано, что снижение синтеза и биодоступности оксида азота (NO), которое поначалу может проявляться в виде нарушения вазодилатации, считается основным механизмом эндотелиальной дисфункции. Дисфункция эндотелия имеет глубокое прогностическое значение и считается ранним маркером атеросклероза, что предшествует ультразвуковым и ангиографическим доказательствам и визуализации атеросклеротических бляшек [6, 7].

В настоящее время проблема дисфункции эндотелия при сочетании ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний многосторонне изучена. Много работ посвящено исследованию нарушений вазодилатации при коморбидности ХОБЛ со стабильной ИБС, артериальной гипертензией [3, 6, 7, 10]. Проблема регуляции сосудистого тонуса при развитии острых коронарных событий у пациентов с ХОБЛ освещена в литературе крайне скудно. Целью нашего исследования было оценить сосудодвигательную функцию эндотелия у пациентов с ХОБЛ при развитии острого инфаркта миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ЭКГ).

Материалы и методы исследования

Нами проанализированы показатели сосудистой реактивности плечевой артерии у 42 больных ХОБЛ (35 мужчин и 7 женщин), пролеченных на базе Амурской областной клинической больницы. Критерии включения: наличие текущего инфаркта миокарда давностью не более 24 часов и ХОБЛ в анамнезе. Все пациенты были разделены на две группы: первая группа (22 человека) – больные ХОБЛ и ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ; вторая группа (20 человек) – больные ХОБЛ средней степени тяжести. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц. У всех больных первой группы исследование сосудодвигательной функции эндотелия проводилось дважды: в 1-е сутки от начала ОИМ и на 14-е сутки перед выпиской из стационара. В исследование не включались пациенты,

принимающие пролонгированные нитраты или получившие нитраты внутривенно на догоспитальном этапе, а также больные с тяжелым распространенным атеросклерозом артерий верхних конечностей.

Постановка диагноза и лечение ОИМ осуществлялись по общепризнанным стандартам, согласно национальным рекомендациям. Диагноз и степень тяжести ХОБЛ верифицировали в соответствии с критериями, указанными в глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD, 2017).

Исследование выполнено на цифровом универсальном ультразвуковом аппарате Toshiba Aplio XG линейным датчиком 10 МГц по методу D.S.Celermajer et al. [8]. Производилось исходное измерение диаметра и скорости кровотока в плечевой артерии в точке, расположенной на 4 см выше локтевого сгиба. Стимулом, вызывающим зависимость от эндотелия дилатацию периферических артерий, была реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной проксимальнее места измерения. После определения исходных данных в манжете создавалось давление на 40-50 мм рт. ст. выше систолического. Диаметр и скорость оценивали после снятия манжеты через 40-60 сек. После восстановления диаметра артерии (через 15 мин.) пациент принимал 0,5 мг нитроглицерина сублингвально. В данной методике нитроглицерин использовался в качестве эндотелийнезависимого стимула, вызывающего релаксацию периферических сосудов. Измерение повторяли через 2 мин. после приема нитроглицерина. Реакцию на усиление кровотока рассчитывали как разницу диаметра на фоне реактивной гиперемии и исходного в фазу диастолы, реакцию на нитроглицерин – как разницу диаметра на 2-й мин. после приема нитроглицерина и исходного.

Проведение всех диагностических манипуляций производилось по письменному согласию пациентов. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы Statistica 6.0 на основе стандартных методов вариационной статистики, с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента ($M \pm m$). Уровень значимости различий считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как следует из таблицы, в первой группе средние значения исходного диаметра плечевой артерии в 1-е сутки в покое составили $4,50 \pm 0,09$ мм, что было сопоставимо с аналогичным показателем у здоровых лиц и пациентов с ХОБЛ без ОИМ. На фоне реактивной гиперемии диаметр артерии увеличился до $4,85 \pm 0,01$ мм. У исследуемых лиц первой группы показатель прироста диаметра артерии на эндотелийзависимый стимул, выраженный в процентах к исходному диаметру, был менее 10% и ниже, чем в контрольной и второй группе, и составил $7,8 \pm 0,22\%$ ($p_{1,2} < 0,05$), т.е. в 100% случаев выявлена сосудодвигательная дисфункция, зависящая от эндотелия. Более того, у 5 пациентов первой группы при проведении пробы с реактивной гиперемией определялась парадоксальная вазоконстрикторная реакция,

которая свидетельствует о тяжелом характере дисфункции эндотелия. На 14-е сутки степень прироста диаметра артерии в группе больных ХОБЛ и ОИМ

несколько увеличилась и составила $8,2 \pm 0,15\%$, что статистически достоверно меньше в сравнении с группой контроля и группой пациентов с ХОБЛ без ОИМ.

Таблица

Основные показатели сосудодвигательной функции эндотелия у обследованных больных

Группы		Исходный диаметр ПА, мм	ЭЗВД, мм	Степень прироста, %	ЭНВД, мм	Степень прироста, %
Первая	1-е сутки	$4,50 \pm 0,09$ $p_1 > 0,05; p_2 > 0,05$	$4,85 \pm 0,01$ $p_1 < 0,05; p_2 < 0,05$	$7,8 \pm 0,22$ $p_1 < 0,05; p_2 < 0,05$	$4,86 \pm 0,01$ $p_1 < 0,05; p_2 < 0,05$	$7,9 \pm 0,22$ $p_1 < 0,05; p_2 < 0,05$
	14-е сутки	$4,45 \pm 0,06$ $p_1 > 0,05; p_2 > 0,05$	$4,81 \pm 0,02$ $p_1 < 0,05; p_2 < 0,05$	$8,2 \pm 0,15$ $p_1 < 0,05; p_2 < 0,05$	$4,89 \pm 0,01$ $p_1 < 0,05; p_2 > 0,05$	$9,8 \pm 0,31$ $p_1 < 0,05; p_2 > 0,05$
Вторая		$4,43 \pm 0,07$ $p_1 > 0,05$	$4,92 \pm 0,04$ $p_1 < 0,05$	$8,9 \pm 0,38$ $p_1 < 0,05$	$4,90 \pm 0,02$ $p_1 < 0,05$	$10,5 \pm 0,53$ $p_1 < 0,05$
Контрольная		$4,41 \pm 0,1$	$5,02 \pm 0,04$	$13,9 \pm 0,46$	$5,20 \pm 0,06$	$17,6 \pm 0,24$

Примечание: ПА – плечевая артерия; ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация; ЭНВД – эндотелийнезависимая вазодилатация; p_1 – достоверность различия с контролем, p_2 – достоверность различия со второй группой.

При определении реактивности плечевой артерии на независимый от эндотелия стимул с использованием нитроглицерина были получены следующие результаты: показатель прироста диаметра плечевой артерии у больных первой группы при поступлении в стационар составил $4,86 \pm 0,01$ мм. У 3 пациентов первой группы (14%) реакция на нитраты была сохранена, что сопоставимо с показателями контрольной группы. Однако у 19 человек (86%) выявлялся недостаточный ответ на стимул. Парадоксальной вазоконстрикции в данном случае не зарегистрировано. К 14-м суткам показатели эндотелийнезависимой вазодилатации в группе больных ХОБЛ и ОИМ приблизились к нормальным значениям и стали сопоставимы с таковыми в группе больных ХОБЛ без ОИМ, но остались достоверно ниже в сравнении с контрольной группой. Результаты пробы с нитроглицерином говорят о наличии дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ в сочетании с ОИМ в ответ на эндотелийнезависимую вазодилатацию, что особенно ярко проявляется в первые сутки развития острых коронарных событий.

Во второй группе средние значения исходного диаметра плечевой артерии в покое составили $4,43 \pm 0,07$ мм. После проведения пробы с манжетой этот показатель увеличился до $4,92 \pm 0,04$ мм. У пациентов с ХОБЛ без ОИМ показатель прироста диаметра артерии на эндотелийзависимый стимул, выраженный в процентах к исходному диаметру, составил $8,9 \pm 0,38\%$ ($p < 0,05$), т.е. у 100% больных, в отличие от группы контроля, выявлена сосудодвигательная дисфункция, зависящая от эндотелия. Однако тяжесть этих нарушений несколько ниже в сравнении с первой группой. В ответ на пробу с сублингвальным приемом нитроглицерина прирост диаметра плечевой артерии равен $4,90 \pm 0,02$ мм. При определении реактивности плечевой артерии на независимый от эндотелия стимул с использованием нитроглицерина, у всех пациентов второй группы (100%) реакция на нитраты была сохранена. Парадоксальной вазоконстрикции при проведении обеих проб в группе

больных ХОБЛ без ОИМ не зарегистрировано.

Выводы

1. У пациентов, страдающих ХОБЛ, выявляются нарушения сосудодвигательной функции эндотелия, что является одним из факторов риска развития атеросклероза.
2. При сочетании ХОБЛ и ОИМ дисфункция эндотелия усугубляется. Возникновение ОИМ совпадает с «пиком» эндотелиальной дисфункции, определяемым с помощью теста эндотелийзависимой вазодилатации.
3. Определение дисфункции эндотелия может служить одним из критериев прогнозирования развития острых сердечно-сосудистых осложнений у больных ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии // Креативная кардиология. 2013. №1. С.14–22.
2. Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца // Клиническая медицина. 2005. Т.83, №6. С.72–76.
3. Макарова М.А., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2011. №4. С.109–117. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-4-109-117
4. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айзанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2014. №3. С.15–54. doi: http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54
5. Augusti A.G., Noguera A., Sauleda J., Sala E., Pons J., Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. 2003. Vol.21, №2. P.347–360.

6. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress // *Circ. Res.* 2000; Vol.87, №10. P.840–844.

7. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // *Circulation.* 2004. Vol.109, №23 (Suppl.1). P.27–32.

8. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet.* 1992. Vol.340, №8828. P.1111–1115.

9. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. URL: <http://goldcopd.org>.

10. Názara Otero C.A., Balóira Villar A. The continuum of COPD and cardiovascular risk: A global scenario of disease // *Clin. Investig. Arterioscler.* 2015. Vol.27, №3. P.144–147. doi: 10.1016/j.arteri.2014.09.003

REFERENCES

1. Bulaeva N.I., Golukhova E.Z. Endothelial dysfunction and oxidant stress: the role in cardiovascular pathology. *Kreativnaya kardiologiya* 2013; 1:14–22 (in Russian).

2. Karoly N.A., Rebrov A.P. Chronic obstructive lung disease and coronary heart disease. *Klinicheskaya meditsina* 2005; 83(6):72–76 (in Russian).

3. Makarova M.A., Avdeev S.N. Arterial wall stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology* 2011; (4):109–117 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2011-

0-4-109-117

4. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Russian Respiratory Society. Federal Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Russian Pulmonology* 2014; (3):15–54 (in Russian). doi: <http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54>

5. Augusti A.G., Noguera A., Saulea J., Sala E., Pons J., Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003. 21(2):347–360.

6. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ. Res.* 2000; 87(10):840–844.

7. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109(23 Suppl.1):27–32.

8. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340(8828):1111–1115.

9. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available at: <http://goldcopd.org>.

10. Názara Otero C.A., Balóira Villar A. The continuum of COPD and cardiovascular risk: A global scenario of disease. *Clin. Investig. Arterioscler.* 2015; 27(3):144–147. doi: 10.1016/j.arteri.2014.09.003

Поступила 25.01.2018

Контактная информация

Евгения Александровна Димова,

аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней,

Амурская государственная медицинская академия,

675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: amursisters@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Evgeniya A. Dimova,

MD, Postgraduate student of Department of Propaedeutics of Internal Medicine,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: amursisters@mail.ru