

Л. В. Распутіна
**ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОТЕЛІЙ-ЗАЛЕЖНОЇ ВАЗОДИЛАТАЦІЇ ТА СТРУКТУРНО-
 ФУНКЦІОНАЛЬНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ
 ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ**

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Таблиця 1

**Статтєво-вікова характеристика хворих хронічним
 обструктивним захворюванням легень, гіпертонічною
 хворобою та при їх поєднаному перебігу**

| Показники | Кількість обстежених (n = 414) | | |
|-------------------|--------------------------------|---------------------|------------------|
| | Хворі ХОЗЛ та ГХ n=256 | Хворі ХОЗЛ n=108 | Хворі ГХ n=50 |
| Середній вік | 60,5 ± 0,6 | 56,5 ± 1,2 | 60,6 ± 1,5 |
| Чоловіки (абс, %) | 158 (61,7 %) | 68 (63,0 %) | 20 (40,0 %) |
| Середній вік | 59,6 ± 2,6 | 56,2 ± 2,8 | 59,6 ± 4,3 |
| Жінки (абс, %) | 98 (38,3 %) | 40 (37,0 %) | 30 (60,0 %) |
| Середній вік | 61,9 ± 1,2 | 57,0 ± 4,2 | 61,2 ± 3,32 |
| Ч : Ж | 1,6 : 1 | 1,7 : 1 | 1 : 1,5 |

Одним із найбільш частих коморбідних станів є поєднання хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та гіпертонічної хвороби (ГХ), поширеність яких коливається у значно широкіх межах від 6,8 до 70,2 %, в середньому 34,3 %. В сучасній медицині проблема поєданого перебігу ХОЗЛ та ГХ належить до найбільш актуальних у зв'язку з ростом захворюваності, тяжкістю ускладнень, а також тенденцією до підвищення смертності та стійкої втрати працездатності. Дослідження останніх років переконливо показують важливу та самостійну роль ендотелію у розвитку серцево-судинних захворювань. В той же час у хворих ХОЗЛ ендотеліальна дисфункція сприяє формуванню цілого ряду системних ефектів.

Одним із факторів судинного пошкодження при ХОЗЛ вважають гіпоксію. Гіпоксія викликає потовщення інтими за рахунок гіпертрофії та гіперплазії ендотелію та субендокардіальних шарів з порушенням ендотеліальних функцій релаксації. У хворих ХОЗЛ з гіпоксемією рівень ендотеліну-1 в артеріальній крові вищий, ніж у хворих з ХОЗЛ без гіпоксемії. Відомо, що гіпоксія є однією з причин активації вільнорадикального та перекисного окислення, що слугує містком між ХОЗЛ та ГХ поряд з дисфункцією ендотелію. Ендотеліальна дисфункція вивчена у хворих гіпертонічною хворобою, дещо в меншій мірі у хворих ХОЗЛ. А при поєднанні ХОЗЛ та ГХ існують лише поодинокі дослідження.

Мета роботи: вивчити структурно-функціональні особливості плечової артерії, ендотелій-залежну вазодилатацію (ЕЗВД), рівнів ендотеліну-1 та метаболітів нітритів/нітратів у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ГХ.

Матеріали і методи

Нами обстежено 256 хворих, що мали поєднаний перебіг ХОЗЛ та ГХ. Хворі були розділені на 4 групи, залежно від поєднання різних стадій ХОЗЛ та ГХ. 1 група (95 хворих), що мали поєднання ХОЗЛ II та ГХ II стадії, середній вік хворих (57,4 ± 1,1) років. В цій групі чоловіків було 52 (54,7 %), жінок — 43 (45,3 %). 2 група (36 хворих), що мали поєднання ХОЗЛ II та ГХ III стадії, середній вік обстежених (61,7 ± 1,7), серед них чоловіків було 20 (55,6 %), жінок було 16 (44,4 %). 3 група (91 хворий), що мали поєднання ХОЗЛ III та ГХ II стадії, середній вік обстежених склав (61,2 ± 0,9), серед них чоловіків було 63 (69,2 %), жінок було 28 (30,8 %). 4 група (34 хворих), що мали поєднання ХОЗЛ III та ГХ III стадії, середній вік обстежених — (65,8 ± 1,5), серед них чоловіків було 23 (67,6 %), жінок було 11 (32,4 %). Контролем були 108 хворих з ХОЗЛ та 50 хворих з ГХ, характеристика обстежених представлена в табл.1.

Всім хворим було проведено комплексне клінічне обстеження з використанням поглибленого вивчення скарг та анамнезу, визначення статусу та результатів додаткових методів обстеження. Діагноз ХОЗЛ встановлювали відповідно вимогам Наказу МОЗ України № 128 (2007). Діагноз ГХ встановлювали відповідно вимогам Наказу МОЗ України № 436 (2006). Для оцінки ендотеліального механізму регуляції судинного тону використовували пробу з компресією плечової артерії за D. Selemajer et al. (1980). Дослідження проводили вранці натще в спеціально обладнаному приміщенні. За 24 год до цього припиняли прийом нітратів короткої дії. В разі прийому нітрогліцерину дослідження відкладалося на одну добу. Діаметр плечової артерії вимірювали в поперецьній та повздожній проекціях з метою отримання однакових показників. Для підвищення точності вимірювань відзначали місце встановлення датчика. Діаметр плечової артерії визначали як відстань між передньою та задньою стінками артерії на межі інтима судини/потік. Проводилась оцінка внутрішньопросвітнього діаметру плечової артерії на 2–5 см вище ліктьової впадини за 30 с до компресії. Далі на плече вище зони вимірювання накладають пневматичну манжетку, в яку нагнітають повітря до припинення кровотоку в дистальному відділі артерії кінцівки з перевищенням рівня систолічного АТ на 40–50 мм рт. ст. Час компресії ставив 5 хвилин. Оцінка внутрішньосудинного просвіту судини проводилась через 90 секунд після декомпресії. ЕЗВД визначали на 90 с після 5 хв компресії плечової артерії тиском 300 мм рт. ст. шляхом розрахунку відсотка зміни діаметру артерії порівняно з вихідним. Визначали кількість хворих з нормальним приростом діаметру артерії, ступінь приросту діаметру плечової артерії. Нормою вважали післяоклюзійне збільшення діаметру судини більше ніж на 10 % від вихідного. Рівні ендотеліну-1 визначали в сироватці крові методом імуноферментного аналізу з використан-

ням тест-систем Biomedica (Австрія). Рівень ендотеліну визначали в фмоль/мл. Кількісне визначення оксиду азоту основане на ферментативному перетворенні нітрата в нітрит через нітрат редуктазу. Набір для визначення NO/Нітратів/Нітритів NO/NO₂/NO₃ ASSAY KIT Кат.№ KG 001. RDS (UK). Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері за допомогою пакету статистичних програм SPSS 12.0 для Windows (Grand Pack, Serial Number 9593869) (Бюль А., Цефель П., 2005., Наследов А. Д., 2007). Використовували непараметричні тести (U-тест Манна-Уїтні для 2 незалежних змінних (виборок), тест Уїлкоксона для порівняння 2 залежних змінних (виборок), кореляційний аналіз проведено за Кендаллом.

Результати дослідження та їх обговорення

З попередніх досліджень відомо, що у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ГХ, на відміну від хворих ХОЗЛ без ГХ та ГХ, мають місце певні особливості функціонального стану плечової артерії, зокрема збільшення швидкості систолічного та діастолічного току крові. Проведено аналіз особливостей структурно-функціонального стану плечової артерії у хворих з поєднаною патологією різних груп.

Встановлено, що початково менший діаметр плечової артерії мав місце у хворих ХОЗЛ II стадії та ГХ III стадії та ХОЗЛ III стадії та ГХ II стадії, достовірність відмічається між 2 та 3 групами ($p=0,020$) та 3 і 4 групами ($p=0,004$). Встановлено, що у хворих 1 та 2 груп достовірно більший показник RI, що характеризує периферійний опір судини; достовірна відмінність відмічається між 1 та 4 групами ($p=0,044$) та 2 і 3 групами ($p=0,037$) (табл. 2).

Нормальна реакція судини на пробу з реактивною гіперемією становить не менше 10%. Нами встановлено, що у всіх обстежених нами хворих відмічалась суттєво знижена реакція артерії, що проявлялось у відсотках приросту діаметру плечової артерії.

Відмічається зменшення приросту релаксації плечової артерії у хворих перш за все з ГХ III, що свідчить про грубі структурні зміни в ендотелії судини та враження

судинної стінки, які виникають як системний прояв захворювання, не лише атероматозний, а й зміни, зумовлені підвищеною жорсткістю судини (рис. 1).

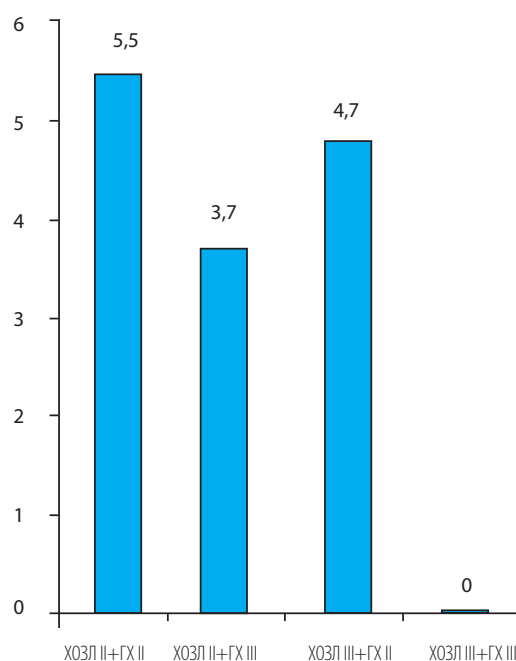


Рис. 1. Приріст діаметру плечової артерії на 90с, % у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічною хворобою залежно від стадії захворювання

Враховуючи провідну роль порушення ендотелію у формуванні реакції судинного русла на зміни функціонального стану, нами проведено аналіз частоти різних вазорухливих реакцій у хворих залежно від ступеню тяжкості ХОЗЛ та ГХ. Нормальна вазорухлива реакція має місце у 28,4% хворих 1 групи, 22,2% хворих II групи, у 27,5% хворих 3 групи та лише у 14,7% хворих 4 групи. Найчастіше серед обстежених нами хворих мала місце знижена судиннорухлива реакція, при чому найбільше таких хворих було в 1 та 3 групах, у пацієнтів, що мають поєднання ХОЗЛ та ГХ II стадії. В той же час у 3 та 4 групах

Таблиця 2

Структурно-функціональний стан плечової артерії у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби

| Показники | Клінічні групи (n=256) | | | | P | | | | | |
|-----------|------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | ХОЗЛ II+ГХ II (n=95) | ХОЗЛ II+ГХ III (n=36) | ХОЗЛ III+ГХ II (n=91) | ХОЗЛ III+ГХ III (n=34) | 1-2 | 1-3 | 1-4 | 2-3 | 2-4 | 3-4 |
| D, см | 5,0 (3,7; 5,6) | 5,4 (4,5; 5,6) | 4,9 (4,2; 5,4) | 5,4 (5,0; 5,6) | 0,29 | 0,94 | 0,31 | 0,020 | 0,76 | 0,004 |
| Vs, см/с | 1006 (592; 1093) | 1010 (906; 1174) | 956 (907; 1013) | 1000 (812; 1112) | 0,21 | 0,44 | 0,26 | 0,31 | 0,62 | 0,36 |
| Vd, см/с | 156 (108; 160) | 147 (140; 158) | 112 (108; 149) | 154 (119; 165) | 0,08 | 0,012 | 0,65 | 0,025 | 0,09 | 0,017 |
| SD | 8,4 (6,8; 15,9) | 7,9 (6,7; 7,9) | 8,1 (6,5; 9,3) | 6,5 (5,5; 7,8) | 0,23 | 0,69 | 0,031 | 0,48 | 0,038 | 0,010 |
| RI | 0,94 (0,85; 0,99) | 0,98 (0,90; 1,08) | 0,88 (0,87; 0,93) | 0,85 (0,80; 0,92) | 0,83 | 0,14 | 0,044 | 0,09 | 0,037 | 0,09 |
| PI | 6,2 (4,1; 6,9) | 6,3 (2,8; 6,4) | 4,9 (3,8; 6,7) | 6,9 (5,5; 7,9) | 0,98 | 0,79 | 0,028 | 0,67 | 0,003 | 0,008 |

Примітки: дані кількісних показників представлені медіана (per25; per75) — медіана і міжквартильний розмах (25 і 75 перцентиль).

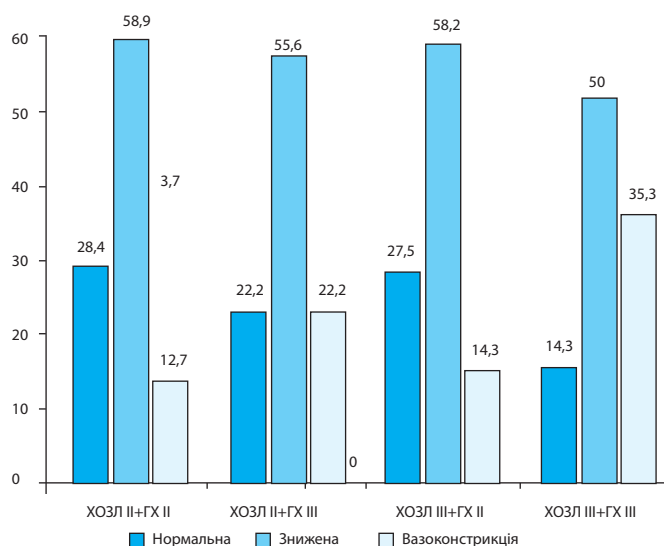


Рис. 2. Розподіл хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби залежно від реакції на реактивну гіперемію

хворих достовірно більше було осіб, які мали виражену вазоконстрикцію, що на нашу думку асоціюється з прогресуванням ГХ та значним ступенем враження органів-мішеней.

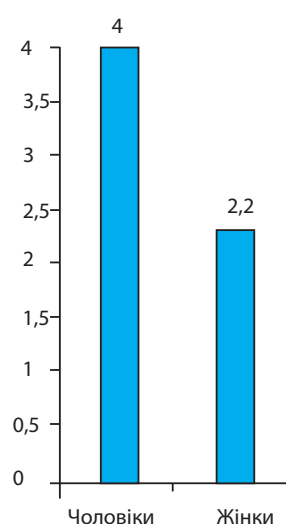


Рис. 3. Приріст діаметру плечової артерії в пробі з реактивною гіперемією серед чоловіків та жінок з поєднанням хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби

Ми встановили певні гендерні особливості порушення ендотеліальної функції. Відмічається, що у жінок приріст артерії вдвічі менший, ніж у чоловіків, відповідно у чоловіків — 4 (1,0;10,6), у жінок — 2,2 (0,4;8) ($p=0,043$) Слід відмітити, що зниження вазорухливості артерії була суттєвою як серед чоловіків, так і серед жінок, відповідно серед чоловіків — у 92 (58,2 %) осіб та серед жінок

Таблиця 3

Лабораторна характеристика ендотеліальної дисфункції у різних групах хворих поєднання хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби залежно від стадії захворювання

| Показники | Клінічні групи (n=256) | | | | P | | | | | |
|-----------|------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------|-------|-------|-------|-------|------|
| | ХОЗЛ II+GX II (n=95) | ХОЗЛ II+GX III (n=36) | ХОЗЛ III+GX II (n=91) | ХОЗЛ III+GX III (n=34) | 1-2 | 1-3 | 1-4 | 2-3 | 2-4 | 3-4 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | | | | | | |
| NO | 11,7 (7,9; 16,7) | 8,9 (5,1; 18,8) | 6,6 (4,2; 12,7) | 6,6 (2,6; 16,1) | 0,53 | 0,036 | 0,010 | 0,047 | 0,036 | 0,98 |
| END-1 | 1,3 (0,7; 2,4) | 2,3 (0,9; 4,6) | 2,0 (1,2; 2,7) | 1,7 (1,1; 3,0) | 0,35 | 0,27 | 0,45 | 0,95 | 0,87 | 0,75 |

Примітки: дані кількісних показників представлені медіана (per25; per75) — медіана і міжквартильний розмах (25 і 75 персантіль).

Встановлено, що більш суттєві зміни виявлено при оцінці ендотеліну-1 та рівня нітритів/нітратів. Зокрема, рівень NO був найвищим, а саме 11,7 фмоль/мл у хворих 1 групи, в той же час у цих хворих відмічається найнижчий рівень ендотеліну-1 — 1,3 мг/мл. В 2, 3 та 4 групі відмічається, значне, хоча й не достовірне, зниження рівня NO та зростання рівня ендотеліну-1 в 2 та 3 групах. Отже, ми встановили, що у хворих з поєднаною патологією має місце достовірне зменшення NO у групах хворих при прогресуванні як ХОЗЛ, так і особливо при ГХ III стадії. Зростання ендотеліну-1 відіграє значну роль у формуванні вазоконстрикції, що у хворих поєднаною патологією проявляється особливостями гемодинаміки та структурного ремоделювання.

Відмічали позитивний тісний кореляційний зв'язок між рівнем ендотеліну-1 та структурно-функціональними змінами правих відділів серця, зокрема товщиною передньої стінки правого шлуночка ($r=0,63$, $p<0,0001$), тривалістю захворювання на ХОЗЛ ($r=0,54$, $p<0,0001$), концентричною гіпертрофією лівого шлуночка ($r=0,34$, $p<0,0001$).

— у 54 (55,1 %), проте достовірної відмінності між цими групами не відмічалось. В той же час, серед жінок було більше пацієнтів, що мали вазоконстрикцію, а саме 22 пацієнта (22,4 %), тоді як серед чоловіків — у 23 хворих (14,6 %).

Таблиця 4

Лабораторні показники у різних групах хворих з поєднанням хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічною хворобою залежно від статі

| Показники | Чоловіки (n=158) | Жінки (n=98) | P |
|-----------|------------------|-----------------|-------|
| NO | 10,4 (5,4; 16,6) | 7,9 (4,2; 11,8) | 0,045 |
| END-1 | 1,5 (0,9; 2,2) | 2,3 (1,3; 3,7) | 0,037 |

Примітки: дані кількісних показників представлені як медіана (per25; per75) — медіана і міжквартильний розмах (25 і 75 персантіль).

Серед жінок спостерігаються більш виражені лабораторні ознаки ендотеліальної дисфункції, а саме у жінок меншим був рівень NO, ніж у чоловіків ($p=0,045$), а також вищим рівень ендотеліну-1 ($p=0,037$). Аналіз даних анамнезу дозволяє пояснювати отримані дані тим, що

серед жінок достовірно частіше виявляли більший індекс коморбідності, а саме частіше діагностували ішемічну хворобу серця, цереброваскулярні захворювання, цукровий діабет.

Висновок

Таким чином, хоча у всіх групах хворих мають місце суттєві порушення ендотеліозалежної вазорегуляції, проте відмічаються певні тенденції та суттєві відмінності, зокрема у хворих з ГХ III стадії, достовірно меншим був ступінь приросту діаметру плечової артерії, а також саме з ступенем артеріальної гіпертензії та враженням органів-мішеней, асоційована більша частка хворих, що мали вазоконстрикцію. Це є свідченням глибоких структурно-функціональних зрушень з боку органів — мішеней. Встановлено, що поєднання ХОЗЛ та ГХ супроводжується суттєвими проявами як системного запалення, так і ендотеліального порушення. У жінок порушення ендотеліальної дисфункції та вазоконстрикторна реакція виявлялись значно частіше, ніж серед чоловіків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бувальцев, В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / В. И. Бувальцев // Межд. мед. журнал. [Электронный ресурс]. — 2001. — № 3. <http://medi.ru/doc/7710301.htm>
2. Сироткин, С. А. Системная дисфункция эндотелия у больных хроническим обструктивным заболеванием легких [Текст] / С. А. Сироткин, С. А. Прибылов // Биомедицинский журнал. Medline.ru [Электронный ресурс]. — 2007. — № 8. — 41–48. <http://www.medline.ru/public/art/tom8/art005pdf.phtml>
3. Костюк, И. Ф. Диагностические и терапевтические аспекты артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких профессионального генеза [Текст] / И. Ф. Костюк // Медицина сьогодні і завтра. — 2008. — № 4. — С. 76–82.
4. Гаврисюк, В. К. Лечение больных с хроническим легочным сердцем [Текст] / В. К. Гаврисюк // Український пульмонологічний журнал. — 2004. — № 1. — С. 5–7.
5. Мацеевич, М. В. Эндотелиальная дисфункция, оксидантная и антиоксидантные системы у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / М. В. Мацеевич. — Москва, 2008.
6. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструк-

тивной болезнью легких [Текст]: новые терапевтические мишени / Л. А. Шпагина [и др.] // Пульмонология. — 2009. — № 3. — С. 47–54.

7. Билецкий, С. В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы [Текст] / С. В. Билецкий, С. С. Билецкий // Внутренняя медицина. — 2008. — № 2 (8). — С. 42–44.

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Л. В. Распутина

Резюме

В статье представлены результаты обследования больных, имеющих сочетание хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и гипертонической болезни (ГБ). Установлено, что при прогрессировании ХОЗЛ и ГБ наблюдаются грубые нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации, которые проявляются уменьшением нормального прироста релаксации плечевой артерии, а также преобладанием среди этих больных большого количества пациентов с вазоконстрикцией, причем количество этих больных растет с прогрессированием ХОЗЛ. Установлено, что с прогрессированием ХОЗЛ и ГБ отмечается уменьшение нитритов/нитратов и повышение уровня эндотелина-1. Достоверно более выражены эти изменения у пациентов женского пола.

PECULIARITIES OF ENDOTHELIAL-DEPENDENT VASODILATION AND STRUCTURAL AND FUNCTIONAL REMODELING OF THE HEART IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CONCOMITANT SYSTEMIC HYPERTENSION

L. V. Rasputina

Summary

The results of examination of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and concomitant arterial hypertension are presented in current report. It was established that the progression of COPD and hypertension was associated with gross disturbances of endothelium dependent vasodilation. Current conclusion has been made based on the results of brachial artery vasodilation test and increased prevalence of vasoconstriction among current patients. We demonstrated that progression of COPD and hypertension strongly correlated with decreased concentrations of nitrite/nitrates and increased endothelin-1. These abnormalities were reliably more pronounced in females.