

УДК 616. 24 – 007. 272 – 072 : 661. 5

**ВЗАИМОСВЯЗЬ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ,
КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ФОРМИРОВАНИЕМ
ДИСФУНКЦИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХОЗЛ**

Н. А. Ефимова

Н.О. Єфімова

Natalia A Efimova

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

SI «Dnipropetrovsk medical academy of the Ministry of Health of Ukraine»

Резюме. Взаимосвязь анамнестических параметров, клинических проявлений и формированием дисфункции сосудистого эндотелия у больных ХОЗЛ. Н. А. Ефимова ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины». В настоящее время ХОЗЛ рассматривается как системная патология. Среди внелёгочных проявлений выделяют кардиоваскулярные нарушения, наиболее ранними проявлениями которых является эндотелиальная дисфункция. Однако, в литературе отмечена неоднозначность данных, доказывающих влияние анамнестических, клинических параметров ХОЗЛ на формирование и прогрессирование эндотелиальной дисфункции.

Целью исследования было изучение взаимосвязи между концентрацией NO в выдыхаемом воздухе у больных ХОЗЛ и некоторыми клинико-анамнестическими параметрами их заболевания в зависимости от стадии и фазы патологического процесса. Обследовано 25 мужчин больных ХОЗЛ I-IV стадий в ремиссии и обострении, в группу контроля вошли 11 практически здоровых лиц.

Установлена корреляционная связь между концентрацией NO в выдыхаемом воздухе и длительностью заболевания ($r = -0,67$, $p=0,02$) у больных ХОЗЛ III-IV стадий при обострении, что может свидетельствовать о

формировании и прогрессирование эндотелиальной дисфункции с увеличением стажа заболевания. При этом, в фазе ремиссии у данного контингента концентрация NO в выдыхаемом воздухе не зависела от исследуемого параметра. У больных ХОЗЛ, независимо от стадии и фазы патологического процесса, возраст, частота обострений в году, показатели функции внешнего дыхания не влияют на концентрацию NO в выдыхаемом воздухе и, соответственно, не являются существенными параметрами, определяющими уровень исследуемого маркера у представленного контингента.

Резюме. Взаємозв'язок анамнестичних параметрів, клінічних проявів і формуванням дисфункції судинного ендотелію у хворих на ХОЗЛ. Н. А. Єфімова ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». В даний час ХОЗЛ розглядається як системна патологія. Серед позалегеневих проявів виділяють кардіоваскулярні порушення, найбільш ранніми проявами яких є ендотеліальна дисфункція. Однак, в літературі відзначена неоднозначність даних, які доводять вплив анамнестичних, клінічних параметрів ХОЗЛ на формування і прогресування ендотеліальної дисфункції.

Метою дослідження було вивчення взаємозв'язку між концентрацією NO в повітрі, що видихається у хворих на ХОЗЛ і деякими клініко-анамнестичними параметрами їх захворювання в залежності від стадії та фази патологічного процесу. Обстежено 25 чоловіків хворих на ХОЗЛ I- IV стадій в ремісії та загостренні, в групу контролю увійшли 11 практично здорових осіб.

Встановлено кореляційний зв'язок між концентрацією NO в повітрі, що видихається і тривалістю захворювання ($r = -0,67$, $p = 0,02$) у хворих на ХОЗЛ III-IV стадій при загостренні, що може свідчити про формування та прогресування ендотеліальної дисфункції зі збільшенням стажу захворювання. При цьому, в фазі ремісії у даного контингенту концентрація NO в повітрі, що видихається не залежала від досліджуваного параметра. У

хворих на ХОЗЛ, незалежно від стадії і фази патологічного процесу, вік, частота загострень на рік, показники функції зовнішнього дихання не впливають на концентрацію NO в повітрі, що видихається і, відповідно, не є істотними параметрами, що визначають рівень досліджуваного маркера у представленого контингенту.

Summary. Interrelation of anamnestic parameters, clinical manifestations and formation of vascular endothelial dysfunction in patients with COPD. N. A. Efimova State Institution "Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine". Currently, COPD is considered a systemic pathology. Among the extrapulmonary manifestations, cardiovascular disorders are distinguished, the earliest manifestations of which are endothelial dysfunction. However, the literature has noted the ambiguity of data proving the effect of anamnestic, clinical parameters of COPD on the formation and progression of endothelial dysfunction.

The aim of the study was to study the relationship between the concentration of NO in the exhaled air in patients with COPD and some clinical and anamnestic parameters of their disease, depending on the stage and phase of the pathological process. We examined 25 male patients with COPD I-IV stages in remission and exacerbation, the control group included 11 healthy people.

A correlation was established between the concentration of NO in the exhaled air and the duration of the disease ($r = -0.67$, $p = 0.02$) in patients with stage III-IV COPD during exacerbation, which may indicate the formation and progression of endothelial dysfunction with an increase in the length of the disease. At the same time, in the phase of remission in this contingent, the concentration of NO in the exhaled air did not depend on the studied parameter. In patients with COPD, regardless of the stage and phase of the pathological process, age, frequency of exacerbations per year, indicators of the function of external respiration do not affect the concentration of NO in exhaled air and, accordingly,

are not essential parameters that determine the level of the studied marker in the presented contingent.

Ключевые слова: ХОЗЛ, эндотелиальная дисфункция, оксид азот в выдыхаемом воздухе

Ключові слова: ХОЗЛ, ендотеліальна дисфункція, оксид азоту у повітрі, що видихається.

Keywords: COPD, endothelial dysfunction, of NO in exhaled air.

В настоящее время ХОЗЛ рассматривается как системная патология, характеризующаяся различными внелёгочными проявлениями [2, 5], среди которых особого внимания заслуживают кардиоваскулярные нарушения, наиболее ранним проявлением которых является эндотелиальная дисфункция (ЭД) [3, 5].

Известно, что сосудистый эндотелий представлен высокоспециализированным метаболически активным монослоем клеток, способным к выработке вазорелаксирующих (оксид азота (NO), простациклин, эндотелиальный фактор гиперполяризации и др.) и вазоконстрикторных (эндотелин-1, тромбоксан А2 и др.) веществ, между которыми в физиологических условиях поддерживается равновесие. Доказано, что в патогенезе ЭД важнейшим фактором является NO. Рецепторы, находящиеся в эндотелии, преобразуя механические сигналы, индуцируют NO-синтазу, что приводит к накоплению NO и вазодилатации за счет снижения концентрации Ca^{2+} в цитоплазме [1, 2, 4]. В связи с этим, большое число исследований у пациентов ХОЗЛ в настоящее время посвящено изучению состояния сосудистого эндотелия и развитию ЭД [1, 3]. Вместе с тем, в литературе отмечена неоднозначность данных, доказывающих влияния анамнестических параметров и клинических проявлений ХОЗЛ на формирование, а также прогрессирование ЭД, что и определили **цель нашего исследования** – изучение взаимосвязи между концентрацией NO в выдыхаемом воздухе у больных ХОЗЛ и некоторыми

данными анамнеза, а также клиническими параметрами заболевания, в зависимости от стадии и фазы патологического процесса.

Материалы и методы исследования

Обследовано 25 мужчин (средний возраст – $61,13 \pm 2,10$ год, средняя длительность заболевания – $11,97 \pm 0,63$ лет), болеющих ХОЗЛ I-IV стадий. Все они либо никогда не курили, либо воздерживались от курения более пяти лет. Диагноз был установлен в соответствии с критериями GOLD 2020 года и приказом МОЗ №555 от 27.06.2013 года. Все пациенты принимали стандартную терапию в зависимости от стадии заболевания.

Критериями исключения были: сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы (по данным анамнеза, объективного исследования, измерения АД, ЭКГ, ЭхоКГ и показателей липидного спектра крови).

Дизайн работы - пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от стадии заболевания: группу 1 составили 13 больных ХОЗЛ I-II стадий, группу 2 – 12 больных ХОЗЛ III-IV стадий. Все исследования проводились дважды - в обострении и ремиссии ХОЗЛ. В контрольную группу 3 было включено 11 практически здоровых добровольцев, никогда не куривших, с нормальными показателями функции внешнего дыхания (ФВД).

Для верификации диагноза ХОЗЛ определялись показатели ФВД с помощью спирографа MasterLab (Jaeger, Германия): анализировались уровни объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ_1$; проводился тест на обратимость бронхиальной обструкции с β_2 -агонистом короткого действия (сальбутамол 400 мкг). Также, в ходе данного исследования, оценивалась концентрация NO в выдыхаемом воздухе при помощи аппарата Niox Mino (Aerocrine). Измерение показателей ФВД и концентрации NO в выдыхаемом воздухе проводились с 8 до 10 утра, натощак, до приема лекарственных препаратов.

Для статистической обработки результатов использовалась программа «Статистика 7» с определением средней арифметической, критерия достоверности различий и корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение

Характеристика всех обследованных пациентов по параметрам возраста, стадии и длительности заболевания, а также числа обострений ХОЗЛ в году представлена в табл. 1, согласно данным которой пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту, что свидетельствует о репрезентативности и сопоставимости данной выборки.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

| Показатели | Группы | | |
|----------------------------------------|--------------|---------------|----------------------|
| | 1 (n = 13) | 2 (n = 12) | 3 (n = 11) |
| Стадия заболевания | I-II | III-IV | Практически здоровые |
| Возраст (M ± m, годы) | 59,05 ± 1,82 | 63,20 ± 2,38 | 57,72 ± 2,87 |
| Длительность заболевания (M ± m, годы) | 8,11 ± 0,49 | 15,83 ± 0,76* | - |
| Число обострений ХОЗЛ в году (M ± m) | 1,02 ± 0,18 | 2,11 ± 0,26* | - |

Примечание. *p < 0,05 для показателей в 1 и 2 группах.

Во 2-й группе показатели длительности заболевания и количества обострений в году (табл. 1) были достоверно выше, что объясняется более тяжелым течением ХОЗЛ у данного контингента больных.

Показатели ФВД в группах, в зависимости от фазы заболевания и в сравнении с группой контроля (здоровые люди), представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели ФВД в группах в зависимости от фазы заболевания

| Показатели | Группы | | | | |
|------------------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| | 1 (n = 13) | | 2 (n = 12) | | 3 (n = 11) |
| | ремиссия | обострение | ремиссия | обострение | контроль |
| ОФВ ₁ (M ± m, % к должным) | 78,32 ± 3,67 | 67,95 ± 3,01* | 41,22 ± 2,38 | 37,25 ± 2,51 | 98,32 ± 4,21 |
| ФЖЕЛ (M ± m, % к должным) | 98,02 ± 3,81 | 86,70 ± 3,50* | 69,68 ± 2,49 | 68,72 ± 3,85 | 111,83 ± 3,98 |
| ОФВ ₁ /ФЖЕЛ | 68,56 ± 2,1 | 61,65 ± 1,78* | 44,68 ± 2,25 | 40,67 ± 2,72 | 89,52 ± 1,46 |

Примечание. * $p < 0,05$ для показателей в 1 группе.

Согласно полученным данным, уровни ОФВ₁ ($p=0,037$), ФЖЕЛ ($p=0,039$) и коэффициента ОФВ₁/ФЖЕЛ ($p=0,015$) достоверно снижались при обострении только в группе 1, что может свидетельствовать о значимом нарушении ФВД у этих пациентов. По данным табл. 2. показатели ФВД были значительно ниже у пациентов второй группы наблюдения с ХОЗЛ, что объясняется более высоким классом тяжести течения основного заболевания (ХОЗЛ III-IV стадий). Следует также отметить, что у практически здоровых лиц все показатели ФВД были достоверно выше (в 1,2 – 2,7 раза), чем у пациентов с ХОЗЛ не зависимо от стадии или периода заболевания – ремиссия или обострение ($p < 0,05$).

Проведение корреляционного анализа результатов обследования у пациентов с ХОЗЛ позволило выявить во 2-й группе (ХОЗЛ III-IV стадий) в периоде обострений (рис. 1) достоверную отрицательную корреляционную связь ($r = -0,67$, $p=0,02$) между концентрацией NO в выдыхаемом воздухе и длительностью заболевания. При этом, у представленного контингента в период ремиссии между исследуемыми параметрами установить связь не удалось ($r = 0,12$, $p = 0,71$).

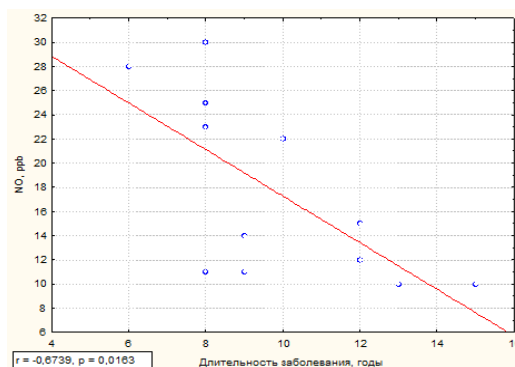


Рисунок 1. Взаимосвязь уровня выдыхаемого NO и длительности заболевания в группе 2 при обострении.

Наиболее вероятно, у больных при тяжелом течении ХОЗЛ в обострении со стажем заболевания снижается продукция NO, что может служить ранним признаком формирования и прогрессирования ЭД, а также оказывать негативное влияние на прогноз заболевания. При этом, у пациентов в ремиссии при тяжелом течении ХОЗЛ уровень NO не зависел от длительности заболевания, что возможно, свидетельствует о стабильным течением дисфункции сосудистого эндотелия вне периода обострения.

У больных с нетяжелым течением заболевания, независимо от фазы патологического процесса, достоверная корреляционная связь между уровнем NO и длительностью заболевания не зарегистрирована (в ремиссии – $r = -0,15$, $p = 0,63$, в обострении – $r = 0,47$, $p = 0,10$), что может подтверждать менее существенную зависимость между уровнем исследуемого маркера ЭД и длительностью заболевания у представленного контингента больных.

Также, не было зарегистрировано достоверной корреляционной взаимосвязи между уровнем NO в выдыхаемом воздухе и возрастом пациентов в группе 1 (в ремиссии – $r = 0,23$, $p = 0,47$, в обострении – $r = 0,14$, $p = 0,28$) и в группе 2 (в ремиссии – $r = -0,11$, $p = 0,37$, в обострении – $r = 0,20$, $p = 0,25$).

Таким образом, возраст пациентов, независимо от стадии и фазы патологического процесса, в исследуемых группах, не являлся значимым

предиктом, влияющим на уровень NO в выдыхаемом воздухе. Наиболее вероятно, для изучения влияния возраста пациентов на состояние сосудистого эндотелия необходимо исследование уровня NO в выдыхаемом воздухе в сочетании с другими маркерами ЭД.

Кроме того, была зафиксирована не достоверная корреляционная взаимосвязь между уровнем NO в выдыхаемом воздухе и частотой обострений в году ХОЗЛ как в группе 1 (в ремиссии – $r = - 0,06$, $p = 0,84$, в обострении – $r = - 0,17$, $p = 0,57$), так и в группе 2 (в ремиссии – $r = - 0,16$, $p = 0,61$, в обострении – $r = 0,23$, $p = 0,47$). А также, не выявлена зависимость между основными показателями, характеризующими ФВД и уровнем NO в выдыхаемом воздухе. Так, корреляционная связь с показателем ОФВ1 в группе 1 составила $r = - 0,18$, $p = 0,57$ в ремиссии и $r = - 0,21$, $p = 0,48$ в обострении; в группе 2 – $r = 0,28$, $p = 0,53$ в ремиссии и $r = 0,19$, $p = 0,35$ в обострении.

Таким образом, независимо от стадии и фазы ХОЗЛ, число обострений в году заболевания и показатели ФВД не ассоциируются с изменением уровня NO в выдыхаемом воздухе у исследуемой когорты пациентов, являясь, наиболее вероятно, менее значимым маркерами, свидетельствующими о прогрессировании ЭД.

Выводы:

1) У некурящих больных ХОЗЛ III-IV стадий при обострении с увеличением длительности заболевания концентрация NO в выдыхаемом воздухе снижается, что наиболее вероятно, может свидетельствовать о формировании и прогрессирование эндотелиальной дисфункции.

2) У некурящих больных ХОЗЛ III-IV стадий в фазе ремиссии концентрация NO в выдыхаемом воздухе не зависит от длительности заболевания, что может быть ассоциировано со стабильным состоянием сосудистого эндотелия.

3) У некурящих больных ХОЗЛ, независимо от стадии и фазы патологического процесса, возраст, частота обострений в году, показатели функции внешнего дыхания не влияют на концентрацию NO в выдыхаемом воздухе и, соответственно, не являются существенными параметрами, влияющими на уровень исследуемого маркера.

Перспективы дальнейших исследований.

При дальнейшем исследовании влияния анамнестических и клинических параметров ХОЗЛ на развитие и формирование ЭД целесообразно учитывать уровень NO в выдыхаемом воздухе в сочетании с лабораторными (эндотелин-1, альвеолярные макрофаги и др.) и инструментальными (окклюзионная проба, проба с нитроглицерином) показателями дисфункции сосудистого эндотелия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние курения на концентрацию оксида азота в выдыхаемом воздухе у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких / Т. А. Перцева, Е. Ю. Гашинова, Н. А. Ефимова // Украинский пульмонологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 66-68.
2. Клиническое значение изменений метаболизма оксида азота в пульмонологии / Т. В. Звягина, Т. В. Аникеева, Т. М. Белоконь // Украинский пульмонологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 66-68.
3. Показатели функции эндотелия и функциональное состояние респираторной системы при различной степени тяжести вентиляционных нарушений у больных ХОЗЛ / В. В. Ефимов, В. И. Блажко, Л. С. Воейкова и др // Український терапевтичний журнал. – 2011. – № 3. – С. 44-47.
4. Роль оксида азота в патофизиологии и лечении хронической обструктивной болезни легких / О. Ю. Кытикова, Т. А. Гвозденко, М. В. Антонюк и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 71 – С. 105-111. - Режим доступа: <https://riorpub.com/ru/nauka/article/27894/view>

5.Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.<https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>

REFERENCES

1.Vliyanie kureniya na kontsentratsiyu oksida azota v vyidyihaemom vozduhe u patsientov s hronicheskim obstruktivnyim zabolevaniem legkih / T. A. Pertseva, E. Yu. Gashinova, N. A. Efimova // Ukrainskiy pulmonologicheskiy zhurnal. – 2010. – # 3. – S. 66-68.

2.Klinicheskoe znachenie izmeneniy metabolizma oksida azota v pulmonologii /T. V. Zvyagina, T. V. Anikeeva, T. M. Belokon // Ukrainskiy pulmonologicheskiy zhurnal. – 2012. – # 1. – S. 66-68.

3.Pokazateli funktsii endoteliya i funktsionalnoe sostoyanie respiratornoy sistemy pri razlichnoy stepeni tyazhesti ventilyatsionnyih narusheniy u bolnyih HOZL / V. V. Efimov, V. I. Blazhko, L. S. Voeykova i dr // UkraYinskiy terapevtichniy zhurnal. – 2011. – # 3. – S. 44-47.

4.Rol oksida azota v patofiziologii i lechenii hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih / O. Yu. Kytikova, T. A. Gvozdenko, M. V. Antonyuk i dr. // Byulleten fiziologii i patologii dyihaniya. – 2019.– # 71 – S. 105-111. - Rezhim dostupu: <https://riorpub.com/ru/nauka/article/27894/view>

5.Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.<https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>

Ефимова Наталия Александровна

Ассистент кафедры семейной медицины ФПО, к.мед.н.

ГУ «ДМА МОЗ Украины»

моб. 050-361-03-33

E-mail. efimova2255@gmail.com