

*На правах рукописи*

**Куваев Вадим Сергеевич**

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ  
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
ЛЕГКИХ**

**14. 01. 04 – внутренние болезни**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Самара – 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении  
высшего профессионального образования  
«Самарский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

**Давыдкин Игорь Леонидович**

**Официальные оппоненты:**

**Будневский Андрей Валериевич**, доктор медицинских наук, профессор;  
государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования «Воронежская государственная медицинская  
академия имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации; кафедра факультетской терапии, заведующий кафедрой

**Варварина Галина Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор;  
государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская  
академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра  
пропедевтики внутренних болезней, заведующая кафедрой

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный  
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 20 мая 2015 года в 13 часов на заседании  
диссертационного совета Д 208.085.05 при государственном бюджетном  
образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский  
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 «Б»)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул.  
Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>)  
государственного бюджетного образовательного учреждения высшего  
профессионального образования «Самарский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015 г.

**Ученый секретарь**

**диссертационного совета Д 208.085.05**

доктор медицинских наук, доцент

**Осадчук Алексей Михайлович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является актуальной проблемой, так как следствиями заболевания являются ограничение физической работоспособности и инвалидизация пациентов. По данным Всемирной организации здравоохранения, в течение ближайшего десятилетия предполагается значительное увеличение числа пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (Булаева Н.И., Голухова Е.З., 2013; Mathers C.D., Loncar D., 2006; WHO, 2003). Смертность пациентов с ХОБЛ среди лиц в возрасте старше 45 лет занимает четвертое место в структуре общей летальности. По данным эпидемиологических исследований, число больных с ХОБЛ в России может превышать 11 миллионов человек. Причинами этого являются ухудшение экологической обстановки, широкое распространение табакокурения (Арутюнов Г.П., 2005; Палеева Н.Р. 2000; Lindstrom M. et al., 2002).

Ожидается, что ХОБЛ к 2020 году выйдет на третье место в структуре общей летальности (Пронина Е.Ю., 2011; Nana-Sinkam S.P. et al., 2007).

ХОБЛ занимает лидирующее положение в структуре распространенности болезней органов дыхания в Российской Федерации (Пронина Е.Ю., 2011; Чучалин А.Г., 2008).

ХОБЛ сопровождается системными проявлениями, в частности, значительным увеличением частоты встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний (Григорьева Н.Ю., Шарабин Е.Г., Конторщикова К.Н., 2009). Кроме того, именно сердечно-сосудистые осложнения служат основной причиной смертности пациентов на начальных стадиях ХОБЛ (Кароли А.Н. и др., 2008). Причиной частой ассоциации ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний являются общие факторы риска – курение, а также персистирующее системное воспаление, что способствует развитию атеросклероза в данной группе пациентов (Адашева Т.В., Федорова И.В., Задионченко В.С. и др., 2009; Булаева Н.И., Голухова Е.З., 2013; Barnes P.J. et al., 2009). Кроме того, в ряде работ доказано влияние нарушения функции эндотелия на процессы атерогенеза у пациентов с ССЗ (Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., 2007; Арутюнов Г.П., 2009; Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И. и др., 2007).

**Степень разработанности темы.** В последние годы все большее внимание уделяется оценке функции эндотелия у пациентов с ХОБЛ с помощью различных методов: биохимических анализов крови, ультразвуковых методы оценки состояния сосудистой стенки, морфологического исследования микроциркуляторного русла, динамического исследования методом лазерной доплеровской флоуметрии (Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др., 1997; Каменская О.В., Булатецкая Л.М., Клинова А.С. и др., 2012; Канищева Е.М., Федорович А.А., 2010; Красников Г.В., Матрусов С.Г., Пискунова Г.М., Сидоров В.В. и др., 2000; Крупаткин

А.И., Сидоров В.В., 2009). В работах отечественных ученых Невзорова В.А., Шварева Н.Ю., Авдеева С.Н., Чучалина А.Г., Полуниной О.С. Кароли Н.А. и др. рассматривались отдельные аспекты проявлений эндотелиальной дисфункции или системного воспаления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Вместе с тем, в научных источниках нет данных по комплексной оценке нарушения функции эндотелия на основании как биохимических маркеров повреждения, так и оценки функционального состояния эндотелия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на начальных стадиях заболевания. Также нами не найдено работ, в которых была изучена взаимосвязь атеросклеротического поражения периферических артерий у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с эндотелиальной дисфункцией, системным воспалением, показателями центральной гемодинамики, а также взаимосвязь маркеров повреждения эндотелия с его функциональным состоянием. В связи с этим, комплексное исследование всех перечисленных параметров имеет несомненное актуальное значение, что и послужило целью данного исследования.

**Цель исследования** - усовершенствовать раннюю диагностику атеросклероза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на I и II стадиях заболевания на основании комплексной оценки функции эндотелия.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить функциональное состояние сосудистого эндотелия и микроциркуляции у курильщиков и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на ранних стадиях заболевания с учетом исследования показателей лазерной доплеровской флоуметрии и биохимических маркеров повреждения эндотелия.
2. Оценить наличие и степень выраженности атеросклеротических изменений сонных артерий и артерий нижних конечностей у курильщиков и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на I и II стадиях заболевания.
3. Проанализировать показатели центральной гемодинамики у курильщиков и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на начальных стадиях заболевания.
4. Выявить взаимосвязь параметров лазерной доплеровской флоуметрии с показателями липидного обмена, толщины комплекса интим-медиа, лодыжечно-плечевым индексом, биохимическими маркерами повреждения эндотелия и состоянием центральной гемодинамики.
5. Определить наиболее информативные прогностические маркеры эндотелиальной дисфункции при развитии атеросклеротического поражения артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких на I и II стадиях заболевания.

## **Научная новизна**

1. Впервые на основании разработанного комплекса исследований, включающего в себя определение показателей лазерной доплеровской флоуметрии, липидного обмена, биохимических маркеров дисфункции эндотелия, толщины комплекса интим-медиа, лодыжечно-плечевого индекса, данных эхокардиографического исследования, изучено развитие атеросклероза и эндотелиальной дисфункции у курильщиков и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с I и II стадиями заболевания.
2. Впервые выявлена высокая информативность показателей средней перфузии, амплитуды колебаний в сосудистом и эндотелиальной диапазонах по данным лазерной доплеровской флоуметрии для определения прогностических критериев эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на начальных стадиях заболевания.

## **Теоретическая и практическая значимость**

1. Разработаны прогностические критерии нарушения функционального состояния эндотелия и развития атеросклероза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на начальных стадиях заболевания, основанные на комплексной оценке функции эндотелия.
2. Использование значений средней перфузии, а также амплитуды колебаний в сосудистом и эндотелиальном диапазонах по данным лазерной доплеровской флоуметрии высоко информативно с целью раннего выявления эндотелиальной дисфункции и атеросклероза у больных на I и II стадиях хронической обструктивной болезнью легких.

## **Методология и методы исследования**

Автором выполнен анализ зарубежной и отечественной литературы по теме диссертации, написаны все главы диссертации, предложена цель и задачи исследования, использованы клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования пациентов, создана электронная база данных, полученные результаты систематизированы и статистические обработаны, на основании этого сделаны выводы и даны практические рекомендации.

Клиническое обследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, флюорографию или рентгенологическое исследование легких, ЭКГ в стандартных 12 отведениях на аппарате Cardiovit AT-2 «Schiller» (Швейцария, 2001), общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровня С-реактивного белка, фибриногена, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), коэффициента атерогенности, проводимые по общепризнанным методикам. Для уточнения диагноза ИБС проводили суточное мониторирование ЭКГ, тредмил-тест, ЭхоКГ. Кроме этого,

всем обследованным проводили измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), величину которого оценивали по М.М. McDermott et al., 2005.

Степень выраженности одышки определяли по модифицированной шкале Medical Research Council (Авдеев С.Н., Чучалин А.Г., 2002).

Исследование функции внешнего дыхания проводили на электронном спирографе Microlab Micro Medical (Великобритания) в первой половине дня натощак после двадцатиминутного отдыха в положении пациента сидя. За сутки до исследования отменялись бронхолитические препараты (Даниленко С.А. и др., 2010).

Эхокардиографическое исследование осуществлялось на аппарате ACUSION 128 XP (Acuson, США) в режимах М, В и D в стандартных позициях согласно протоколу стандартного эхокардиографического обследования (АСС/АНА, 2003).

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий проводилось с помощью линейного датчика в В-режиме с частотой 5-8 МГц на аппарате Vividpro-7 (General Electrics, США). Увеличение толщины комплекса интим-медиа (ТКИМ) более 0,9 мм для обследуемых в возрасте 50 лет и старше и 0,8 мм для пациентов в возрасте от 40 до 50 лет расценивалось как наличие у них атеросклеротического поражения. ТКИМ более 1,3 мм характеризовалась нами как атерома (Российские рекомендации ВНОК, IV пересмотр, 2009).

Микроциркуляторные нарушения были исследованы с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) аппаратом ЛАКК-2 (ООО НПП «Лазма», Россия, 2010). К показателям базального кровотока были отнесены следующие:

$M$  [пф.ед.] – средняя перфузия за время обследования,

$\sigma$  [пф.ед.] – среднее колебание перфузии относительно среднего значения  $M$ .

$Kv = \sigma/M \cdot 100 \%$  - коэффициент вариации, отражающий состояние микроциркуляции.

Данные параметры дают общую оценку состояния микроциркуляции крови.

Более детальный анализ можно провести, изучив структуру ритмов колебаний перфузии крови. Для этого на втором этапе анализируются показатели амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии методом Вейвлет-преобразования.

Для изучения типов микроциркуляторных нарушений, а также эндотелий-зависимой вазодилатации использовалась окклюзионная проба. При этом оценивались следующие параметры:

$M_{исх}$  - среднее значение показателя микроциркуляции в перфузионных единицах (пф.ед) до окклюзии;

$M_{min}$  – показатель микроциркуляции в процессе окклюзии (характеризует уровень «биологического нуля» кровотока в отсутствии артериального притока);

$ПФ_{max}$  – максимальное значение ПМ в процессе развития реактивной постокклюзионной гиперемии;

РКК– резерв кровотока, рассчитывается как отношение  $ПФ_{max}$  к  $M_{исх}$  и выражается в процентах.

С учетом значения  $M_{исх}$  и РКК выделяют различные типы микроциркуляции: нормоциркуляторный, гиперемический, спастический и застойно-стазический.

Уровень большого эндотелина-1 (большой ЭТ) оценивался методом иммуноферментного анализа с помощью наборов "BIOMEDICA" (Biomedica Gruppe, Austria).

Исследование концентрации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью наборов ЗАО "Вектор-Бест" (Россия).

Методологической основой данного исследования явились принципы научно-обоснованной медицинской практики (Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012). Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США) и включала в себя следующие этапы: 1) оценку соответствия вида распределения показателей закону нормального распределения; 2) расчет первичных статистических характеристик исследуемых значений, установление их точности и надежности последних; 3) расчет взаимосвязей количественных данных; 4) сравнение двух независимых групп признаков (достоверными считались различия при  $p < 0,05$ ); 5) сравнение трех и более независимых групп признаков (различия между группами считались достоверными при  $p < 0,01$ ).

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. У курильщиков без признаков бронхиальной обструкции и у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на I и II стадиях заболевания отмечаются начальные нарушения микроциркуляции, прогрессивное ухудшение функции эндотелия и развитие системного воспаления.
2. Как у курильщиков, так и у пациентов с ХОБЛ на начальных стадиях заболевания определяются развитие атеросклеротического поражения периферических артерий, дислипотеинемии и ремоделирования правых отделов сердца, прогрессирующие по мере ухудшения легочной функции.
3. Степень выраженности нарушений центральной гемодинамики, атеросклеротического поражения периферических артерий коррелирует не только с нарушениями липидного обмена, но и с рядом маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции.
4. Параметры лазерной доплеровской флоуметрии имеют высокую степень корреляции с выраженностью системного воспаления, дисфункции эндотелия, а также со степенью проявлений атеросклеротического поражения периферических артерий.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных в данной работе результатов обусловлена однородностью выборки участников исследования, применением адекватных параметрических и непараметрических методов медико-биологической статистики, согласованностью с результатами опубликованных ранее исследований.

По теме диссертации издано 9 работ, в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях перечня ВАК Министерства науки и образования РФ для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ "Система мониторинга состояния здоровья граждан на основе универсального программно-аппаратного комплекса для дистанционного забора, передачи и анализа параметров жизнедеятельности человека".

Материалы диссертации представлены на XXI Национальном конгрессе по проблемам органов дыхания (Уфа, 2011); на XXII Национальном конгрессе по проблемам органов дыхания (Москва, 2012); на XVII Всероссийском конгрессе «Экология и здоровье человека» (Самара, 2012), на конференциях «Аспирантские чтения» (2012 – 2013 гг.) Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии, кафедры пропедевтической терапии и кафедры семейной медицины института последипломного образования государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета, в работу пульмонологического отделения Клиник ГБОУ ВПО «СамГМУ» министерства здравоохранения Российской Федерации, терапевтического отделения клиники факультетской терапии Клиник ГБОУ ВПО «СамГМУ» министерства здравоохранения Российской Федерации, ГБУЗ СО "Самарская городская клиническая поликлиника № 6 Промышленного района" вошли в основу "системы мониторинга состояния здоровья граждан на основе универсального программно-аппаратного комплекса для дистанционного забора, передачи и анализа параметров жизнедеятельности человека"

### **Объём и структура работы**

Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 4 разделов собственных материалов исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 201 наименования, из

которых 80 - отечественных, 121 - иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 33 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Клиническая характеристика обследованных больных

С учетом поставленных цели и задач в исследование были включены 103 человека. Дизайн исследования предполагал наличие четырех этапов.

На *первом этапе* из 103 человек были сформированы группы исследования, включившие в себя 25 человек группы контроля и 78 продолжающих курить лиц с интенсивностью курения более 10 пачек/лет. На втором этапе исследования группа курящих лиц по наличию и выраженности бронхиальной обструкции была разделена на группу курильщиков, включившую в себя 30 человек, группу пациентов с ХОБЛ I (23 пациента) и II (25 больных) стадиями. Диагноз ХОБЛ верифицировали на основании клинических, лабораторных и инструментальных критериев согласно «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» 2008-2011 годов пересмотра (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких, 2008-2011).

Распределение пациентов по степени тяжести течения ХОБЛ проводили согласно критериям GOLD2008 – ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ  $\leq 70\%$ . Значения ОФВ<sub>1</sub> относятся в классификации ХОБЛ к постбронходилатационным, при этом значение ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с ХОБЛ I стадии  $\geq 80\%$  от должных значений, у пациентов с ХОБЛ II стадии  $\geq 50\%$  и  $< 80\%$ . В данном исследовании использованы критерии постановки диагноза по GOLD2008.

У всех пациентов с ХОБЛ и у курильщиков без признаков бронхиальной обструкции в соответствии с рекомендациями ВОЗ определяли индекс курильщика, рассчитываемый по формуле (число выкуриваемых сигарет в сутки, умноженное на число лет курения)/20.

Критерии включения в исследование: продолжающееся курение с интенсивностью не менее 10 пачка/лет; для групп пациентов с ХОБЛ - наличие верифицированных диагнозов ХОБЛ I и II стадии по критериям GOLD 2008;

Критерии исключения: наличие бронхиальной обструкции, характерной для ХОБЛ III и IV стадии по критериям GOLD 2008; обострение ХОБЛ в течении последних 3 месяцев в анамнезе; ХОБЛ на фоне профессиональной патологии; наличие бронхиальной астмы; наличие декомпенсированного хронического легочного сердца; гипертоническая болезнь 2 и 3 степени; клинически значимые проявления ИБС; наличие иной тяжелой сопутствующей патологии.

Все обследованные подразделялись на четыре группы.

*Первая группа* - пациенты с ХОБЛ I стадии (23 человека), из них - 18 мужчин и 5 женщин, средний возраст  $52,43 \pm 5,23$  года. Все они являлись курильщиками, индекс курильщика составил  $24,3 \pm 10,2$  пачка/лет.

*Вторая группа* – пациенты с ХОБЛ II стадии (25 человек), из них – 21 мужчина и 4 женщины, средний возраст  $55,43 \pm 6,41$  года. В группе все больные являлись курильщиками, индекс курильщика составил  $24,75 \pm 12,9$  пачка/лет.

*Третья группа* – обследованные курящие люди без признаков бронхиальной обструкции (30 человек), из них - 23 мужчины и 7 женщин, средний возраст  $53 \pm 4,14$  года со стажем курения  $23,5 \pm 6,19$  пачка/лет.

*Четвертая* – контрольная группа обследованных относительно здоровых людей, некурящих и без бронхиальной обструкции (25 человек, из них - 20 мужчин и 5 женщин, средний возраст которых составил  $51,32 \pm 4,33$  года).

На *втором этапе* всем было выполнено комплексное обследование.

На *третьем этапе* были изучены взаимосвязи показателей лазерной доплеровской флоуметрии и липидного обмена, параметров центральной гемодинамики, системного воспаления и маркеров дисфункции эндотелия. С этой целью была выполнена статистическая обработка полученных результатов в пакете программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США) с использованием методов корреляционного анализа.

На *четвертом этапе* были осуществлены поиск наиболее информативных показателей с помощью методики ROC-анализа и формирование выводов исследования.

### Результаты исследований и их обсуждение

#### Особенности нарушения липидного обмена у курящих людей и больных с ХОБЛ I и II стадиями

Нами были выявлены нарушения липидного спектра как у курящих людей без признаков бронхиальной обструкции, так и у больных ХОБЛ (таблица 1). Причем, они достоверно более выражены у пациентов с ХОБЛ и усиливались по мере прогрессирования бронхиальной обструкции.

Таблица 1 - Показатели липидного обмена в обследованных группах

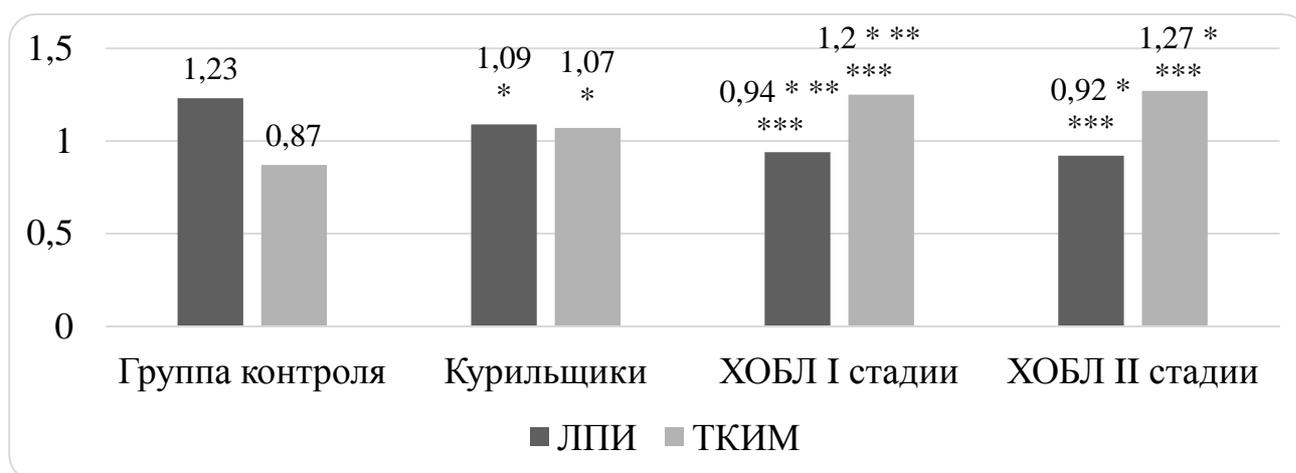
Показатели липидного обмена	Группы пациентов			
	Группа I (ХОБЛ I стадии)	Группа II (ХОБЛ II стадии)	Группа III (курящие)	Группа IV (Группа контроля)
Общий холестерин	$5,85 \pm 0,25^*$	$5,93 \pm 0,27^*$	$5,54 \pm 0,16$	$4,96 \pm 0,15$
ЛПНП	$3,99 \pm 0,25^*$	$4,1 \pm 0,27^*$	$3,56 \pm 0,2$	$3,13 \pm 0,18$
ЛПВП	$1,78 \pm 0,12^*$	$1,66 \pm 0,13^*$	$1,85 \pm 0,09$	$2,03 \pm 0,07$
ТГ	$2,1 \pm 0,13^* **$	$2,21 \pm 0,11^*$	$1,68 \pm 0,08$	$1,52 \pm 0,1$
Коэффициент атерогенности	$2,54 \pm 0,27^*$	$2,94 \pm 0,29^*$	$2,2 \pm 0,18$	$1,68 \pm 0,15$

Примечания: \* -  $p < 0,01$  в сравнении с группой контроля;

\*\* -  $p < 0,01$  в сравнении с предыдущей группой.

Атерогенность плазмы у пациентов с ХОБЛ обусловлена как повышением уровня общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, так и снижением концентрации ЛПВП, что находит свое отражение в достоверном повышении коэффициента атерогенности. Известно, что повышенный уровень ЛПНП ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ESC/EAC Guidelines for management of dyslipidaemias, 2011).

Измерение лодыжечно-плечевого индекса использовалось нами для оценки наличия и степени выраженности атеросклеротического поражения периферических артерий у обследованных. Полученные данные приведены на рисунке 1.



**Рисунок 1** - Показатели ЛПИ и ТКИМ у курящих людей и пациентов с ХОБЛ

Примечания: \* -  $p < 0,01$  в сравнении с группой контроля;

\*\* -  $p < 0,01$  в сравнении с предыдущей группой;

\*\*\* -  $p < 0,01$  в сравнении с группой курильщиков.

Отмечается достоверное прогрессирующее снижение величины ЛПИ как в группе курильщиков, так и в группе пациентов с ХОБЛ. Кроме того, уровень ЛПИ у пациентов с ХОБЛ достоверно ниже по сравнению с курильщиками. Показатель ЛПИ наиболее тесно коррелирует с уровнем ЛПНП ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,05$  в группе курильщиков;  $r = -0,48$ ,  $p < 0,05$  в группе пациентов с ХОБЛ I стадии;  $r = -0,61$ ,  $p < 0,05$  в группе пациентов с ХОБЛ II стадии), что, вероятно, отражает их основной вклад в патологические процессы атерогенеза в периферических артериях.

Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, проявляющееся увеличением ТКИМ, достоверно выражено в группе курильщиков и прогрессивно нарастает в группе пациентов с ХОБЛ по мере усугубления тяжести заболевания. Как и показатель ЛПИ, ТКИМ взаимосвязана со степенью выраженности нарушения липидного обмена, что проявляется в достоверной зависимости ТКИМ от уровня ОХ ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,05$  в группе курильщиков;  $r = 0,60$ ,  $p < 0,05$  в группе пациентов с ХОБЛ I стадии;  $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$  в группе пациентов с ХОБЛ II стадии), с ЛПНП ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$  в группе курильщиков;  $r = 0,61$ ,  $p < 0,05$  в группе пациентов с ХОБЛ I стадии;  $r = 0,55$ ,

$p < 0,05$  в группе пациентов с ХОБЛ II стадии). С учетом единства процессов атерогенеза нами проведен корреляционный анализ между показателями ТКИМ и ЛПИ у курящих и пациентов с ХОБЛ I и II стадии. В группе курильщиков отмечаются слабые и недостоверные корреляции между процессами атерогенеза в брахиоцефальных артериях и артериях нижних конечностей ( $r = -0,33$ ,  $p = 0,07$ ). В группе пациентов с ХОБЛ I и II стадии определяются более тесные взаимосвязи, имеющие более высокий уровень достоверности ( $r = -0,75$ ,  $p < 0,001$  и  $r = -0,77$ ,  $p < 0,001$ , соответственно).

Развитие ХОБЛ у продолжающих курить пациентов приводит к более выраженному и достоверному нарушению липидного обмена, увеличению жесткости и ремоделированию сосудистой стенки. Однако в группе курящих лиц при достоверно выраженных изменениях в сосудистой стенке, свидетельствующих о развитии атеросклеротического поражения как периферических артерий, так и брахиоцефальных артерий, нами не отмечено достоверных патологических изменений в липидном спектре в сравнении с группой контроля, что может свидетельствовать о преимущественном вкладе системного воспаления и дисфункции эндотелия в данной группе.

### **Оценка интегральных показателей структурно-функциональных изменений правых и левых отделов сердца у курящих людей и больных ХОБЛ I и II стадий, по данным ЭхоКГ**

Учитывая, что сердечно-сосудистая система функционирует как единое целое, мы считаем целесообразным изучить в данной работе особенности ремоделирования миокарда у больных ХОБЛ, а также взаимосвязь между показателями центральной гемодинамики, системным воспалением, дисфункцией эндотелия и процессами атерогенеза.

Как известно, основным методом оценки структурно-функциональных изменений в миокарде является метод ЭхоКГ.

Полученные нами результаты показывают, что начальные патологические процессы ремоделирования правых отделов сердца отмечаются уже у курящих людей без признаков у них бронхиальной обструкции. В данной группе пациентов зарегистрировано повышение СДЛА в сравнении с показателями группы контроля на 26 % ( $p < 0,01$ ), а также КДР ПП на 5,9 % ( $p < 0,01$ ). У больных ХОБЛ обнаруживается прогрессирование морфофункциональных изменений как правого предсердия, так и правого желудочка на фоне увеличения СДЛА, однако легочная гипертензия со значениями более 25 мм рт. ст. развивается у сравнительно небольшого числа пациентов - у двух из 23 больных ХОБЛ I стадии (8,7 %) и у пяти пациентов из 25 с ХОБЛ II стадии (20 %).

КДР ПП у больных ХОБЛ I стадии оказался на 9,2 % ( $p < 0,01$ ) больше в сравнении с группой контроля, у пациентов с ХОБЛ II стадии - на 13,3 % ( $p < 0,01$ ), однако мы не

выявили достоверных различий данного параметра при сравнении с показателями в группе курильщиков. Сравнение КДР ПЖ у пациентов с ХОБЛ показало достоверные различия как с группой контроля, так и с группой курящих. Данный параметр у пациентов с ХОБЛ I стадии был больше на 23,3 и 17,9 % в сравнении с группой контроля и группой курящих, соответственно ( $p < 0,01$ ). У пациентов с ХОБЛ II стадии КДР ПЖ увеличился на 34,3 и 28,4 %, соответственно ( $p < 0,01$ ).

Наличие морфофункциональных изменений у пациентов с ХОБЛ без легочной гипертензии было отмечено в работах Д.В. Преображенского и др. (2009).

Диастолическая дисфункция правого желудочка выявляется уже на начальных стадиях ХОБЛ и прогрессирует по мере развития заболевания, что находит свое отражение в изменении соотношения максимальной скорости раннего и позднего наполнения правого желудочка (E/A) - у пациентов с ХОБЛ I стадии данный параметр снизился на 20,4 %, у больных ХОБЛ II стадии - на 36,1 % ( $p < 0,01$ ).

Полученные в работе данные показали значительное влияние уровня давления в легочной артерии на процессы ремоделирования правых отделов сердца у курящих людей и больных ХОБЛ. Так, у курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадий нами обнаружены корреляции между величиной СДЛА и КДР ПП ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = 0,62$ ,  $p < 0,001$ , соответственно). У курильщиков не было отмечено значимых корреляций между показателями СДЛА и КДР ПЖ ( $r = 0,19$ ,  $p = 0,31$ ). В то же время, у пациентов с ХОБЛ I и II стадий данные параметры достоверно взаимосвязаны ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,001$  и  $r = 0,67$ ,  $p < 0,001$ , соответственно). Величина СДЛА также оказывает влияние на диастолическую функцию правого желудочка, что находит свое отражение во взаимосвязи с параметрами транстрикуспидального кровотока у пациентов с ХОБЛ I и II стадий ( $r = -0,69$ ,  $p < 0,001$  и  $r = -0,57$ ,  $p < 0,01$ ).

### **Оценка эндотелиальных и микроциркуляторных нарушений у курящих людей и больных ХОБЛ I и II стадий методом лазерной доплеровской флоуметрии**

Нами проведено исследование микроциркуляторных нарушений у курящих и пациентов с ХОБЛ методом лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате ЛАКК-2 (ООО НПП "ЛАЗМА", Москва). Обследование проводили по стандартизированной методике согласно рекомендациям А.Н. Крупаткина, В.В. Сидорова (Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2005). На первом этапе осуществлялась оценка базального кровотока (таблица 2).

Начальные нарушения микроциркуляции обнаруживаются как у курящих, так и у пациентов с ХОБЛ. Они становятся более выраженными по мере прогрессирования ХОБЛ: на I стадии заболевания преобладает увеличение показателя  $\sigma$ , что отражает повышение активности регуляторных механизмов микроциркуляции. Достоверное увеличение среднего колебания перфузии выявлено у пациентов как с ХОБЛ I стадии - на 17,1 % ( $p < 0,01$ ), так и у больных ХОБЛ II стадии - на 29,3 % ( $p < 0,01$ ). В группе

пациентов с ХОБЛ II стадии определяются достоверное повышение параметра Kv на 73,03 % ( $p < 0,01$ ) и снижение средней перфузии на 18,77 % ( $p < 0,01$ ), что, вероятно, связано с преобладанием вазоконстрикции вследствие нарушения функции эндотелия.

Таблица 2 - Показатели базального кровотока в обследованных группах

Базальные показатели микроциркуляции	I группа (ХОБЛ I ст.)	II группа (ХОБЛ II ст.)	III группа (Курящие)	IV группа (Группа контроля)
M, пф.ед.	3,65±0,17	3,16±0,15* ** ***	3,84±0,18	3,89±0,22
σ, пф.ед.	0,48±0,03*	0,53±0,03*	0,43±0,02	0,41±0,02
Kv, %	14,29±1,39	19,95±2,09* ** ***	12,44±1,06	11,53±0,99

Примечания: \* -  $p < 0,01$  в сравнении с группой контроля;

\*\* -  $p < 0,01$  в сравнении с предыдущей группой.

\*\*\* -  $p < 0,01$  в сравнении с группой курящих.

Для комплексной оценки влияния эндотелиального и сосудистого тонусов на среднюю перфузию нами было проведено исследование амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии методом Вейвлет-преобразования.

По результатам обследования отмечается снижение амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне частот у пациентов с ХОБЛ I стадии на 16 % ( $p < 0,01$ ), у пациентов с ХОБЛ II стадии - на 28 % ( $p < 0,01$ ). С учетом прямой зависимости амплитуды колебаний в данном диапазоне с уровнем базальной секреции оксида азота, как с одним из основных механизмов физиологической вазодилатации, можно предположить, что выявленные патологические изменения обусловлены развитием эндотелиальной дисфункции в данной группе пациентов.

При исследовании уровней амплитуды колебаний перфузии в сосудистом диапазоне обнаружено их увеличение в группе пациентов с ХОБЛ I стадии на 30 % ( $p < 0,01$ ), в группе пациентов с ХОБЛ II стадии - на 50% ( $p < 0,01$ ). С учетом сопоставимости возрастов в группах контроля и пациентов с ХОБЛ полученные данные можно расценивать как проявление прогрессирующего и более выраженного атеросклеротического процесса в сосудистой стенке по мере прогрессирования ХОБЛ, что подтверждается результатами исследования показателей ЛПИ и ТКМ.

Для определения типа микроциркуляторных нарушений была проведена окклюзионная проба. В зависимости от показателей  $M_{исх}$  и РКК определялись типы микроциркуляторных нарушений. Наличие у пациентов спастического и застойно-стазического типов микроциркуляторных нарушений ассоциировано с более

тяжелым течением заболевания, а также с худшим прогнозом (Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2009; Маколкин В.И., 2004).

Нами отмечено значительное нарастание частоты встречаемости застойно-стазического типа микроциркуляции по мере прогрессирования ХОБЛ. В группе контроля не было выявлено данного типа микроциркуляторных нарушений, в группе курящих он обнаружен у 3 из 30 обследованных (10 %), в группе пациентов с ХОБЛ I стадии - у 5 из 23 пациентов (21,7 %), а среди пациентов с ХОБЛ II стадии - у 11 из 25 человек (44 %). При оценке суммарной частоты встречаемости спастического и застойно-стазического типов микроциркуляции мы также отметили нарастание их распространенности - у курящих данные микроциркуляторные нарушения выявлены у 11 из 30 человек (36,6 %), среди пациентов с ХОБЛ I стадии - у 10 из 23 человек (43,5 %), с ХОБЛ II стадии - у 14 из 25 обследованных (56 %). Увеличение частоты встречаемости застойно-стазического типа микроциркуляторных нарушений может быть расценено как истощение компенсаторных возможностей к вазодилатации и развитие гипореактивности в ответ на проведение окклюзионной пробы в связи с усилением дисфункции эндотелия, сопровождающейся недостатком выработки оксида азота.

В ходе исследования было отмечено негативное влияние стажа курения на величину средней перфузии, достоверно выраженное у пациентов с ХОБЛ I и II стадий ( $r=-0,53$ ,  $p<0,01$  и  $r=-0,5$ ,  $p<0,05$ , соответственно). Кроме того, длительность курения оказывала негативное влияние на амплитуду колебаний в эндотелиальном диапазоне у курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадиями ( $r=-0,35$ ,  $p=0,053$ ;  $r=-0,6$ ,  $p<0,05$ ;  $r=-0,58$ ,  $p<0,01$  соответственно). Достоверное влияние на амплитуду колебаний в сосудистом диапазоне обнаружено у пациентов с ХОБЛ I и II стадий ( $r=0,52$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ), у курильщиков такой закономерности выявлено не было ( $r=0,26$ ,  $p=0,16$ ). При анализе взаимосвязей между величиной СДЛА и показателем амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне мы определили обратную зависимость между данными параметрами у пациентов с ХОБЛ I и II стадий ( $r=-0,63$ ,  $p<0,01$  и  $r=-0,46$ ,  $p<0,05$ , соответственно), у курильщиков эта закономерность носила недостоверный характер ( $r=-0,27$ ,  $p=0,16$ ).

Нами отмечена взаимосвязь между показателями ЛДФ и процессами атерогенеза. Величина средней перфузии коррелирует с параметрами ЛПИ как у курильщиков, так и у пациентов с ХОБЛ на I и II стадиях заболевания ( $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,47$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,66$ ,  $p<0,05$ , соответственно). Также выявлена обратная зависимость между величинами средней перфузии и ТКИМ у курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадий ( $r=-0,51$ ,  $p<0,05$ ;  $r=-0,46$ ,  $p<0,05$  и  $r=-0,72$ ,  $p<0,01$ , соответственно). У курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадий отмечаются корреляции между показателями ЛПИ и величиной амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне, наиболее тесная она у пациентов с ХОБЛ II стадии

( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,38$ ,  $p=0,052$  и  $r=0,71$ ,  $p<0,01$ , соответственно), с амплитудой колебаний в сосудистом диапазоне ( $r=-0,2$ ,  $p=0,14$ ;  $r=-0,42$ ,  $p<0,05$  и  $r=-0,65$ ,  $p<0,05$ , соответственно). Схожие взаимосвязи с такими показателями микроциркуляции обнаруживаются и у толщины комплекса интим-медиа, что объяснимо системностью течения процесса атеросклероза. Выявленные корреляции между ЛПИ и  $A_{\text{сmax}}$  отражают единство процессов поражения сосудистой стенки при атерогенезе с патологическими изменениями в микроциркуляторном русле, что обусловлено увеличением жесткости сосудистой стенки по мере развития атеросклероза, закономерным увеличением скорости пульсовой волны, приводящим в итоге к повышению скорости притока крови в микроциркуляторное русло по приносящим артериолам. Это предположение находит свое подтверждение в данных научной литературы (Красников Г.В. и др., 2000; Крупаткин А.И., 2008). Взаимосвязь между ЛПИ и  $A_{\text{эmax}}$ , вероятно, отражает взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и атеросклеротического поражения сосудистой стенки.

### **Изменения показателей биохимических маркеров повреждения эндотелия и системного воспаления у курящих людей и больных ХОБЛ I и II стадий**

У курящих пациентов в патогенезе ХОБЛ и сердечно-сосудистых осложнений главную роль играет развитие дисфункции эндотелия, а также хронического персистирующего воспаления в сосудистой стенке, которые приводят к формированию легочной гипертензии, являющейся важным предиктором выживаемости пациентов с ХОБЛ (Авдеев С.Н. и др., 2007; Даниленко С.А. и др., 2010; Арутюнов Г.П., 2005; Бродская Т.А., 2007; Булаева Н.И. и др., 2013).

Нами были изучены прямые маркеры дисфункции эндотелия – фактор Виллебранда и уровень эндотелина-1 в крови, а также непрямые маркеры, к которым относятся фибриноген и С-реактивный белок. Кроме того, мы исследовали уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который является ведущим фактором ангиогенеза, блокирует апоптоз эндотелиальных клеток, усиливает проницаемость сосудистой стенки и вазодилатацию (таблица 3).

Из маркеров системного воспаления у курильщиков отмечается повышение уровня СРБ на 12,2 % ( $p=0,06$ ) в сравнении с группой контроля. У пациентов с ХОБЛ I стадии концентрация С-реактивного белка была больше на 57,1 % ( $p<0,01$ ), у больных ХОБЛ II стадии - на 143,3 % ( $p<0,01$ ) в сравнении с показателями контрольной группы. Полученные данные находят свое подтверждение в работах ряда авторов, которыми также отмечено повышение концентрации маркеров воспаления у пациентов с ХОБЛ даже вне обострения, что свидетельствует о наличии хронического персистирующего воспаления в данной группе больных (Рязанов А.С. и др., 2010; Tsvetkova O.A. et al., 2006). Уровень СРБ ассоциируется с числом обострений у пациентов с ХОБЛ, что в итоге определяет у них степень выживаемости и качество жизни (Чучалин А.Г., 2008). Уровень фибриногена у курильщиков не

отличался по своим значениям от контрольной группы, был недостоверно повышен на 10,7 % ( $p=0,07$ ) у пациентов с ХОБЛ I стадии. Достоверное повышение мы отметили лишь у больных ХОБЛ II стадии на 33,9 % ( $p<0,01$ ). Таким образом, СРБ может считаться более чувствительным маркером системного воспаления у пациентов с ХОБЛ, однако его показатели недостоверны в группе курильщиков без признаков у них бронхиальной обструкции.

Таблица 3 - Показатели биохимических маркеров повреждения эндотелия в обследованных группах

Биохимические маркеры	I группа (ХОБЛ I ст.)	II группа (ХОБЛ II ст.)	III группа (Курильщики)	IV группа (Группа контроля)
Фибриноген, г\л	3,49±0,18	4,22±0,21* **	2,98±0,13	3,15±0,15
СРБ, мг\мл	3,33±0,32* ** ***	5,16±0,33* ** ***	2,38±0,24	2,12±0,3
ЭТ-1, фмоль\мл	2,96±0,33*	3,84±0,4* ***	2,42±0,21*	1,19±0,19
VEGF, пг\мл	202,67±23, 3* ** ***	246,18±31, 8* ***	140,77±19, 3	101,27±17, 57
Фактор Виллебранда, %	97,04±3,5*	107,56±4,8 9*	92,53±2,19 *	87±3,5

Примечания: \* -  $p<0,01$  в сравнении с группой контроля;

\*\* -  $p<0,01$  в сравнении с предыдущей группой ;

\*\*\* -  $p<0,01$  в сравнении с группой курильщиков.

При изучении концентрации фактора Виллебранда в крови обследованных групп нами было выявлено достоверное повышение уровня фактора Виллебранда у курильщиков на 6,4 % ( $p<0,01$ ), у пациентов с ХОБЛ I стадии - на 11,5 % ( $p<0,01$ ), у больных ХОБЛ II стадии - на 23,6 % ( $p<0,01$ ). Установлено повышение фактора Виллебранда при заболеваниях, сопровождающихся развитием дисфункции эндотелия (Агапитов Л.И., 2012; Куценко Н.Л., 2011). Таким образом, увеличение протромбогенной активности эндотелия отмечается уже в группе курильщиков и в дальнейшем прогрессирует по мере утяжеления у них течения ХОБЛ.

Фактор роста сосудистого эндотелия в нашем исследовании также имел тенденцию к повышению как у курильщиков (на 39 % ( $p=0,08$ )), так и у пациентов с ХОБЛ – на I стадии заболевания на 100,1 % ( $p<0,01$ ), на II стадии - на 143,1 % ( $p<0,01$ ). Также его уровень был достоверно выше при сравнении показателей у пациентов с ХОБЛ I стадии и курильщиков на 43,9 % ( $p<0,01$ ). Экспрессия фактора роста сосудистого эндотелия усиливается под влиянием гипоксии, что находит свое

отражение в увеличении его концентрации по мере утяжеления дыхательной недостаточности у пациентов с ХОБЛ (Pavlista G. et al., 2010).

При исследовании уровня ЭТ-1 нами было отмечено повышение его концентрации в плазме курящих лиц на 103,3 % ( $p < 0,01$ ), у пациентов с ХОБЛ I стадии - на 148,7 % ( $p < 0,01$ ), у пациентов с ХОБЛ II стадии - на 222,6 % ( $p < 0,01$ ) в сравнении с группой контроля. В то же время, несмотря на повышение концентрации эндотелина-1 по мере прогрессирования ХОБЛ, достоверных различий при сравнении результатов исследования с группой курящих выявлено не было. В работах А.Г. Прибылова показана связь между показателями ЭТ-1 и курения – концентрация ЭТ-1 у курящих выше в 5-10 раз в сравнении с некурящими, что согласуется с результатами нашего исследования (Прибылов А.Г. и др., 2011).

Уровень ЭТ-1 ассоциируется с более агрессивными процессами ремоделирования правых и левых отделов сердца с формированием хронического легочного сердца и развитием легочной гипертензии (Моткина Е.В. и др., 2005; Невзорова В.А. и др., 2010; Некрасов А.А., 2011).

Концентрация ЭТ-1 может считаться наиболее ранним маркером эндотелиальной дисфункции в группе курильщиков и пациентов с ХОБЛ. Учитывая наличие достоверных атеросклеротических изменений сосудов в группе курильщиков при недостоверном нарушении липидного обмена и недостоверном повышении маркеров системного воспаления, мы считаем, что именно увеличение показателей концентрации ЭТ-1 может свидетельствовать о преимущественном влиянии эндотелиальной дисфункции на развитие атеросклеротического поражения сосудов в данной группе пациентов. Данное предположение находит свое подтверждение в выявленных нами взаимосвязях между уровнем ЭТ-1 и степенью выраженности атеросклеротических изменений в сосудах курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадий, однако достоверные взаимосвязи с ЛПИ ( $r = -0,57$ ,  $p < 0,05$  и  $r = -0,66$ ,  $p < 0,01$ , соответственно) и ТКИМ ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,05$  и  $r = 0,69$ ,  $p < 0,01$ , соответственно) обнаруживаются только у пациентов с ХОБЛ, что может свидетельствовать о возрастающем влиянии дисфункции эндотелия на процессы атерогенеза на фоне развития необратимой бронхиальной обструкции у курильщиков.

Степень выраженности системного воспаления также коррелирует с выраженностью атеросклеротического поражения сосудов у курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадий. Уровень СРБ коррелировал в этих группах с ЛПИ ( $r = -0,31$ ,  $p = 0,15$ ;  $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = -0,47$ ,  $p < 0,05$ , соответственно) и с ТКИМ ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,65$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = -0,41$ ,  $p < 0,05$ , соответственно).

Таким образом, в нашем исследовании выявлена взаимосвязь между системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и атеросклеротическим поражением сосудов. У курильщиков отмечается преимущественное влияние на атерогенез

системного воспаления, в частности, СРБ, при появлении необратимой бронхиальной обструкции возрастает роль эндотелиальной дисфункции и дислипидемии.

У курильщиков определяются слабая связь между концентрацией ЭТ-1 и величиной СДЛА ( $r=0,44$ ,  $p<0,05$ ), а также между уровнем VEGF и значениями СДЛА ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ). Выявленные взаимосвязи могут свидетельствовать о преимущественном влиянии дисфункции эндотелия в отмечаемую тенденцию на повышение СДЛА в данной группе пациентов. Влияние системного воспаления на процессы ремоделирования миокарда более значимо в группе пациентов с ХОБЛ. Так, были отмечены корреляции между концентрацией СРБ и степенью выраженности диастолической дисфункции правого желудочка (Е\А) ( $r=-0,63$ ,  $p<0,05$  и  $r=-0,48$ ,  $p<0,05$ , соответственно). Также уровень СРБ был связан с КДР ПП ( $r=0,64$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,42$ ,  $p<0,05$ , соответственно), КДР ПЖ ( $r=0,55$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,41$ ,  $p<0,05$ , соответственно), величиной СДЛА ( $r=0,53$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,48$ ,  $p<0,05$ , соответственно). Из маркеров дисфункции эндотелия наиболее тесные связи с показателями ЭхоКГ выявлены у ЭТ-1. Уровень ЭТ-1 коррелировал со степенью выраженности диастолической дисфункции правого желудочка (Е\А) у пациентов с ХОБЛ I и II стадий ( $r=-0,72$ ,  $p<0,01$  и  $r=-0,56$ ,  $p<0,05$ , соответственно). Кроме того, выявлены взаимосвязи между уровнем ЭТ-1 и морфометрическими показателями правых отделов сердца у пациентов с ХОБЛ I и II стадий - с КДР ПП ( $r=0,64$ ,  $p<0,01$  и  $r=0,57$ ,  $p<0,05$ , соответственно), КРД ПЖ ( $r=0,55$ ,  $p<0,01$  и  $r=0,52$ ,  $p<0,05$ , соответственно), ТПС ПЖ ( $r=0,51$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,43$ ,  $p<0,05$ , соответственно). Также показатели концентрации ЭТ-1 прямо коррелировали с уровнем СДЛА ( $r=0,71$ ,  $p<0,01$  и  $r=0,55$ ,  $p<0,05$ , соответственно) у пациентов с ХОБЛ I и II стадий. Выявленные взаимосвязи отражают влияние развивающейся у пациентов с ХОБЛ эндотелиальной дисфункции на процессы ремоделирования миокарда правого предсердия, правого желудочка, а также диастолическую дисфункцию правого желудочка и развивающуюся в данной группе пациентов легочную гипертензию, что находит свое подтверждение в работах А.А. Некрасова и др. (2011), в которых отмечено более агрессивное течение ремоделирования правых отделов миокарда у пациентов с повышенным уровнем ЭТ-1. Это обусловлено вазоконстрикторными воздействиями данного пептида на легочный кровоток на фоне дефицита оксида азота, развившегося вследствие эндотелиальной дисфункции (Некрасов А.А., 2011).

Таким образом, нами выявлена взаимосвязь системного воспаления и эндотелиальной дисфункции со степенью выраженности процессов ремоделирования правых отделов сердца у пациентов с ХОБЛ I и II стадий. Наиболее значимым маркером системного воспаления в данной группе пациентов является уровень СРБ, а наиболее значимым маркером дисфункции эндотелия - ЭТ-1.

В связи с выявленной закономерностью ослабления взаимосвязей между  $A_{\text{эmax}}$  и показателями липидного обмена при усиливающихся взаимосвязях с величиной

атеросклеротического поражения сосудов нами были проанализированы параметры корреляции между нарушениями микроциркуляции и показателями системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у курильщиков и пациентов с ХОБЛ. Наиболее важные взаимосвязи с показателями микроциркуляции отмечаются у значений ЭТ-1 пациентов с ХОБЛ I и II стадий. Так, уровень концентрации ЭТ-1 коррелирует с параметрами средней перфузии ( $r=-0,75$ ,  $p<0,01$  и  $r=-0,81$ ,  $p<0,01$ , соответственно), Иными словами, повышение показателя ЭТ-1 у пациентов с ХОБЛ I и II стадий ассоциировано с ухудшением микроциркуляции, а именно - со снижением перфузии тканей, активацией регуляторных механизмов на уровне микроциркуляторного русла. При анализе взаимосвязей показателей концентрации ЭТ-1 и осцилляций кровотока в сосудистом и эндотелиальном диапазонах нами обнаружены корреляции данных параметров как у курильщиков, так и у пациентов с ХОБЛ I и II стадий. В данных группах пациентов ЭТ-1 коррелировал с  $A_{\text{эmax}}$  ( $r=-0,58$ ,  $p<0,05$ ;  $r=-0,84$ ,  $p<0,01$  и  $r=-0,83$ ,  $p<0,01$ , соответственно) и с  $A_{\text{сmax}}$  ( $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,51$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,63$ ,  $p<0,05$ , соответственно).

У пациентов с ХОБЛ на I и II стадий заболевания также обнаруживаются корреляции микроциркуляторных нарушений с показателями VEGF, что отражает активацию эндотелий-протективных и антигипоксических механизмов в данной группе больных, при этом более тесные корреляции отмечаются у пациентов с ХОБЛ II стадии - с величиной средней перфузии ( $r=-0,63$ ,  $p<0,05$ ).

Для определения чувствительности и специфичности показателей лазерной доплеровской флоуметрии и маркеров дисфункции эндотелия нами был проведен ROC-анализ (таблица 4). Уровень эндотелина-1 в плазме выступал в качестве эталонного метода диагностики дисфункции эндотелия, при этом обследованные с концентрацией эндотелина-1, превышающим 1,19 фмоль/мл, были отнесены в группу пациентов с признаками эндотелиальной дисфункции.

**Таблица 4 - Данные ROC-анализа чувствительности и специфичности параметров лазерной доплеровской флоуметрии и маркеров эндотелиальной дисфункции**

Показатель	Значение параметра	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой
$A_{\text{сmax}}$ , пф.ед.	0.11	80	76	0.86
$A_{\text{эmax}}$ , пф.ед.	0.24	82	73	0.87
$K_v$ , пф.ед	13.2	57	58	0.66
$\sigma$ , пф.ед.	0.47	68	79	0.77
$M$ , пф.ед.	3.47	73	73	0.75
Фактор Виллебранда, %	92	68	67	0.73
VEGF, пг/мл	125.5	77	70	0.8

Согласно полученным нами данным, наибольшей чувствительностью для выявления дисфункции эндотелия из показателей ЛДФ обладают значения амплитуды колебаний в сосудистом и эндотелиальном диапазоне, а также величина средней перфузии. Из биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции лучшие показатели чувствительности и специфичности отмечаются у фактора роста сосудистого эндотелия.

### **Выводы**

1. У курильщиков и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на I и II стадиях заболевания выявляется эндотелиальная дисфункция, наиболее чувствительным маркером которой служит повышенный уровень эндотелина-1, концентрация которого выше в крови у курильщиков в сравнении с контрольной группой на 103 %. Наличие прогностически неблагоприятных типов микроциркуляторных нарушений отмечено у 37 % курильщиков, у 44 % пациентов с хронической обструктивной болезнью легких I стадии и у 56 % больных хронической обструктивной болезнью легких II стадии.
2. Атеросклеротическое поражение периферических артерий отмечается как у курильщиков, так и у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на I и II стадиях заболевания, что проявляется достоверным прогрессивным снижением лодыжечно-плечевого индекса (на 11 %, на 24 % и на 25% соответственно). Толщина комплекса интима-медиа в группе курильщиков достоверно больше на 23 %, в группе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких - на 45 % в сравнении с показателями в группе контроля.
3. У курильщиков и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на I и II стадиях выявлено прогрессирующее повышение среднего давления в легочной артерии в сравнении с группой контроля, однако легочная гипертензия определяется лишь у 14,5 % пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Во всех обследованных группах зарегистрировано увеличение конечно-диастолического размера правого предсердия, кроме того, в группе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких также был достоверно увеличен конечно-диастолический размер правого желудочка. Наличие диастолической дисфункции правого желудочка у пациентов с хронической обструктивной болезнью проявляется достоверным снижением соотношения максимальной скорости раннего и позднего диастолического наполнения правого желудочка.
4. Параметры средней перфузии, коэффициента вариации, а также амплитуды колебаний в сосудистом и эндотелиальном диапазонах тесно коррелируют с лодыжечно-плечевым индексом, толщиной комплекса интима-медиа, а также с концентрацией эндотелина-1, фактора роста сосудистого эндотелия и уровнем С-реактивного белка у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

5. Уровень эндотелина-1 в плазме более 1,19 фмоль/мл, концентрация фактора Виллебранда более 92 %, а также показатели средней перфузии менее 3,47 пф.ед. и амплитуды колебаний в сосудистом и эндотелиальной диапазонах (более 0,11 пф.ед. и менее 0,24 пф.ед., соответственно) при изучении микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии могут считаться наиболее информативными маркерами эндотелиальной дисфункции при развитии атеросклеротического поражения периферических артерий у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на начальных стадиях заболевания.

### **Практические рекомендации**

1. Рекомендуется проводить оценку функционального состояния микроциркуляторного русла у курильщиков и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на начальных стадиях заболевания методом лазерной доплеровской флоуметрии для своевременного выявления эндотелиальной дисфункции. Для этого нужно использовать параметры средней перфузии (менее 3,47 пф.ед.), коэффициента вариации (более 13,2 %), амплитуды колебаний в сосудистом (более 0,11 пф.ед.) и эндотелиальном (менее 0,24 пф.ед.) диапазонах.

2. При исследовании микроциркуляторных нарушений необходимо определять значения исходной средней перфузии и ее соотношение с резервом тканевого кровотока. Снижение параметра исходной средней перфузии менее 3,5 пф.ед. и выявление повышенных значений резерва тканевого кровотока более 250 % следует расценивать как спастический тип микроциркуляторных нарушений. Снижение резерва тканевого кровотока менее 100 % на фоне сниженной исходной средней перфузии менее 3,5 пф.ед. свидетельствует о застойно-стазическом типе нарушения микроциркуляции. Данные варианты микроциркуляторных нарушений ассоциируются с прогрессированием хронической обструктивной болезни легких и могут учитываться при персонализированной терапии.

3. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких повышение концентрации эндотелина-1 в плазме более 1,19 фмоль/мл, а также фактора Виллебранда выше 92 % и фактора роста сосудистого эндотелия более 125,5 пг/мл следует расценивать как показатели наиболее высокого риска развития атеросклеротического поражения артерий.

**Перспективы дальнейшей разработки темы** диссертационного исследования включают в себя следующее научно-исследовательское направление, имеющее важное практическое значение: разработка скринингово-диагностических аспектов обследования и методов коррекции эндотелиальной дисфункции у курильщиков и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на ранних стадиях.

### **Список работ, опубликованных по теме исследования**

1. Куваев, В.С. Показатели ЛДФ при проведении окклюзионной пробы у пациентов с ХОБЛ [Текст] / В.С. Куваев, М.А. Селихова, И.Л. Давыдкин, Ю.В. Богданова // Сборник трудов конгресса. XXI национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина - М., 2011. - С. 397-398.
2. Куваев, В.С. Взаимосвязь между лодыжечно-плечевым индексом и амплитудой пульсовой волны у пациентов с ХОБЛ [Текст] / В.С. Куваев, М.А. Селихова, И.Л. Давыдкин, Ю.В. Богданова, В.И. Купаев // Сборник трудов конгресса. XXII национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина - М., 2012. - С. 348-349.
3. Куваев, В.С. Современное состояние проблемы эндотелиальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / В.С. Куваев, М.А. Селихова // Аспирантский вестник Поволжья. - 2012. - № 1-2. – С. 98-102.
4. Селихова, М.А. Современное состояние проблемы коррекции эндотелиальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / М.А. Селихова, В.С. Куваев // Аспирантский вестник Поволжья. - 2012. - № 5-6. –С. 66-68.
5. Куваев, В.С. Эндотелиальная дисфункция у курящих и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / В.С. Куваев, М.А. Селихова, И.Л. Давыдкин, Ю.В. Богданова, В.И. Купаев // Известия Самарского научного центра РАН. - 2012. - Том 14. - № 5(2). – С. 463-466.
6. Куваев, В.С. Микроциркуляторные нарушения у пациентов на ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких [Текст] / В.С. Куваев, Ю.В. Богданова, М.А. Селихова, В.И. Купаев, И.Л. Давыдкин // Практическая медицина. – 2013. - № 5 (74). – С. 121-124.
7. Куваев, В.С. Маркеры системного воспаления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на ранних стадиях заболевания [Текст] / В.С. Куваев, М.А. Селихова, Ю.В. Богданова, И.Л. Давыдкин, В.И. Купаев, В.Д. Иванова, Н.М. Зенькова // Сборник работ научно-практической конференции посвященной 65-летию поликлиники. – Самара, 2013. - С.146.
8. Куваев, В.С. Влияние системного воспаления на функцию эндотелия у курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадий [Текст] / В.С. Куваев //Аспирантский вестник Поволжья. – 2013. - № 5-6. – С. 35-40.
9. Селихова, М.А. Особенности течения атеросклероза у больных на ранних стадиях ХОБЛ [Текст] / М.А. Селихова, В.С. Куваев, И.Л. Давыдкин, Ю.В. Богданова, В.И. Купаев // Справочник врача общей практики – 2013. - № 3. - С.73-77.

## Авторские свидетельства, рационализаторских предложений

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2013661792 «Система мониторинга состояния здоровья граждан на основе универсального программно-аппаратного комплекса для дистанционного забора, передачи и анализа параметров жизнедеятельности человека» / А.В. Колсанов, И. Л. Давыдкин, В. С. Куваев, О. Е. Данилова // Зарегистрировано в Федеральной службе по интеллектуальной собственности 16.12.2013.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

$A_{\text{сmax}}$	Амплитуда колебаний в сосудистом диапазоне
$A_{\text{эmax}}$	Амплитуда колебаний в эндотелиальном диапазоне
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
КДР	Конечно-диастолический размер
ЛДФ	Лазерная доплеровская флоуметрия
ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
ЛПИ	Лодыжечно-плечевой индекс
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
М	Средняя перфузия
$M_{\text{исх}}$	Средняя перфузия до проведения окклюзионной пробы
ОФВ1	Объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОФВ1%	Объем форсированного выдоха за 1 секунду в % от должных
ОХ	Общий холестерин
ПЖ	Правый желудочек
ПП	Правое предсердие
РКК	Резерв кровотока
СДЛА	Среднее давление в легочной артерии
СРБ	С-реактивный белок
ТГ	Триглицериды
ТКИМ	Толщина комплекса интим-медиа
ФВ	Фракция выброса
ФЖЕЛ	Функциональная жизненная емкость легких
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ЭТ-1	Эндотелин-1
ЭхоКГ	Эхокардиография
GOLD	Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких
$K_v$	Коэффициент вариации
mMRC	Модифицированная шкала одышки Medical Research Council
VEGF	Фактор роста эндотелия сосудов
$\sigma$	Среднее колебание перфузии относительно среднего значения М.