

СИСТЕМНЫЙ ГЕМОСТАЗ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОСУДОВ ПРИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ: ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

[И. С. Шпагин, О. Н. Герасименко, Л. А. Шпагина](#)

*ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)*

Обследовано и пролечено с применением телмисартана 104 больных с артериальной гипертензией I–II степени в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких II–III стадии в период ремиссии при наличии легочной гипертензии. В динамике 6-месячного лечения отмечено снижение давления в легочной артерии, улучшение показателей гемостаза и эндотелиальной сосудистой функции, что способствовало уменьшению ремоделирования сосудов, коррекции периферического кровотока и микроциркуляторных процессов.

Ключевые слова: микроциркуляция, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, гемостаз, антагонисты рецепторов АТ II.

Шпагина Любовь Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 279-01-65, e-mail: ger@muzgkb2.ru

Герасименко Оксана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 279-01-67, e-mail: ger@muzgkb2.ru

Шпагин Илья Семенович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 279-99-45, e-mail: ger@muzgkb2.ru

Введение. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) колеблется в широком диапазоне — от 6,8 до 76,3 %, в среднем составляя 34,3 % [1,3]. Патологические изменения структуры и функции сердца и сосудов у больных ХОБЛ формируются уже на ранних этапах заболевания, что может приводить к ускоренному прогрессированию коронарной

и сердечной недостаточности, раннему развитию фатальных кардиореспираторных осложнений [4, 7].

В патогенезе сосудистых нарушений при сочетанном течении артериальной гипертензии и ХОБЛ, важное значение имеют эндотелиальная дисфункция, ранние нарушения соотношения прооксидантной и антиоксидантной систем, синдром высокой липопероксидации, тканевая гипоксия, системные нарушения сосудисто-тромбоцитарного и фибринолитического гемостаза с истощением антикоагулянтного резерва [9]. Данные факторы приводят к ремоделированию периферических сосудов и нарушению микроциркуляции [5].

Новым терапевтическим подходом в лечении АГ в сочетании с ХОБЛ считают применение антагонистов рецепторов АТ II, которые являются высокоселективными непептидными соединениями, избирательно блокирующими ангиотензиновые рецепторы типа АТ I [1]. У человека обнаружено два типа АТ-рецепторов АТ I и II, большинство физиологических эффектов АТ II опосредуются через стимуляцию рецепторов АТ I [6]. Избирательная блокада рецепторов АТ I не только позволяет устранить патологически возросший тонус сосудистой стенки при АГ и предупредить патологическое ремоделирование сосудистой системы, но способна обеспечить регрессию гипертрофии миокарда и улучшать его диастолическую функцию [8].

Материалы и методы. В условиях терапевтического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» было осмотрено 104 мужчины с АГ I–II степени, риск 2–3 (ESH 2007, ВНОК 2004) в сочетании с ХОБЛ II–III стадии в период ремиссии (GOLD, 2007) и умеренной легочной гипертензией (систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) > 30 %). Обследование включало осмотр терапевта, невролога, офтальмолога, исследование крови и мочи, препрандиальной гликемии, продуктов белкового обмена (остаточный азот, мочевины, креатинин), общего холестерина. Всем пациентам проводились исследования сосудов глазного дна, ЭКГ, спирография, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости, почек.

Специальные методы исследования включали:

1. исследование вентиляционной функции легких в покое, в положении сидя на спирографе MICROLAB (Германия);
2. ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) периферических артерий (внутренних сонных, плечевых, лучевых, бедренных, подколенных, заднеберцовых) на аппарате LOGIC 400 (США) методом двухмерного сканирования с помощью линейного датчика 7,5 МГц в режиме реального времени. Состояние комплекса «интима-медиа» оценивалось по следующим параметрам: толщина (ТИМ), диаметр (Д), ТИМ/Д — интегральный показатель ремоделирования сосудистой стенки; индекс, характеризующий степень утолщения «интима-медиа». Оценивались скоростные (V_{max}) параметры кровотока, определялись пульсаторный (PI) и резистивный (RI) индексы, характеризующие гемодинамические нарушения [2];
3. лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) — на лазерном анализаторе скорости поверхностного капиллярного кровотока (ЛАКК-01) [5];
4. показатели системы гемостаза с использованием наборов и реагентов фирмы «Технология-стандарт» (Барнаул) и НПФ «Ренам» (Москва): активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) — по Caen et al. (1968); протромбиновое время (ПВ) — по Quick (1935) с тромбопластином, стандартизированным по международному индексу чувствительности (МИЧ 1,1);

- тромбиновое время (ТВ) — по Biggs, Macfarlane (1962); аутополимеризация фибрин-мономеров — по А. Ш. Бышевскому и соавт. (1985); уровень растворимого фибрина в плазме — ортофенантролиновым тестом (О-ФТ) — по В. А. Елыкомову и А. П. Момоту (1987); XIIa-зависимый лизис эуглобулинов — по Г. Ф. Еремину и А. Г. Архипову (1982); концентрация фибриногена в плазме — по Clauss (1957); активность антитромбина III (АТ III) — по Abildgaard (1970);
5. фактор Виллебранда в плазме крови — фотоэлектроколориметрическим методом (Баркаган З. С., Момот А. П., 1999) [2];
 6. эндотелин-1 в сыворотке крови — радиоиммунным методом с помощью наборов «Phoenix Pharmaceuticals Inc.», RIA 1217 (ЛКБ, Швеция).

Критериями исключения из исследования явились: ишемическая болезнь сердца (ИБС); врожденные и приобретенные пороки сердца, воспалительные заболевания миокарда; перманентная и персистирующая формы фибрилляции предсердий; заболевания печени и почек; сердечная недостаточность III и IV функционального класса (ФК); бронхиальная астма, туберкулез легких, прием глюкокортикоидов.

В схему лечения был включен блокатор ангиотензиновых рецепторов — телмисартан 80 мг, терапия проводилась при получении добровольного информированного согласия пациента и разрешения локального этического комитета.

Статистическая обработка результатов выполнялась путём вычисления среднего значения исследуемых величин (M), средней ошибки (m) для каждого показателя. Оценка достоверности различий между данными до и после лечения проводилась с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты. Изучение клинической симптоматики (общая характеристика, факторы риска, жалобы, показатели гемодинамики и функции внешнего дыхания) у обследованных больных подтверждало сложность дифференциальной диагностики кардиореспираторного синдрома и обосновывало поиск надежных диагностических критериев. В течение шести месяцев от начала лечения у пациентов было выявлено снижение частоты жалоб в 1,4 раза, отмечена нормализация АД, улучшение показателей функции внешнего дыхания (см. табл.).

Показатели эффективности лечения больных АГ в сочетании с ХОБЛ при наличии легочной гипертензии

Показатель	Контроль	АГ и ХОБЛ (СДЛА > 30)	
		до лечения	после лечения
Средняя частота жалоб $m = \Sigma n1/n2$	—	50,4 ± 1,9	36,1 ± 2,2 [^]
ОФВ ₁ , %	87,6 ± 7,4	56,3 ± 3,0*	70,1 ± 2,7* [^]
СДЛА, мм рт. ст.	19,3 ± 0,25	39,5 ± 0,15*	30,8 ± 0,20* [^]
ТИМ/Д в лучевых артериях	0,25 ± 0,01	0,81 ± 0,02*	0,53 ± 0,01* [^]
PI в лучевых артериях	1,39 ± 0,04	1,81 ± 0,03*	1,56 ± 0,02* [^]
ПМ базальный	5,1 ± 0,09	2,27 ± 1,07*	3,4 ± 1,12* [^]
Эндотелин-1, пг/мл	5,3 ± 0,58	12,3 ± 0,32*	8,2 ± 0,61* [^]
Фактор фон Виллебранда, %	90,8 ± 1,8	132,7 ± 1,7*	112,9 ± 2,1* [^]
АДФ-агрегация, %	97,5 ± 2,32	120,6 ± 2,91*	97,8 ± 1,62**
Фибрин-агрегация, %	53,5 ± 1,42	76,6 ± 1,52*	58,9 ± 2,42**

Примечание: * — достоверность различий с группой контроля ($p < 0,05$); ^ — достоверность различий до и после лечения ($p < 0,05$); ОФВ₁ — объем форсированного выдоха; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ТИМ/Д — индекс «интима-медиа»; PI — пульсаторный индекс; ПМ — показатель микроциркуляции

Величина СДЛА снизилась относительно исходных данных в 1,3 раза, но оставалась выше контрольных параметров в 1,6 раза ($p < 0,05$).

Учитывая важную роль эндотелия в формировании сосудистых нарушений и процессы ремоделирования, была проведена оценка состояния эндотелиальных показателей, которая свидетельствовала о снижении уровня эндотелина-1 на фоне лечения в 1,5 раза от исходных цифр ($p < 0,05$).

Процессы, приводящие к развитию ремоделирования, нарушению структуры и функции сосудов и сердца, быстро прогрессируют в осложнения в виде инфарктов, инсультов, тромбоэмболий [9]. Полученные в динамике лечения данные свидетельствовали об уменьшении показателя комплекса «интима-медиа» ТИМ/Д в лучевых артериях в 1,53 раза, PI в лучевых артериях — в 1,17 раза ($p < 0,05$). Обращала на себя внимание стойкость сосудистых нарушений, так как показатели ремоделирования даже после курсового лечения оставались выше контрольных значений.

При анализе показателей микроциркуляции у больных были выявлены нарушения в микроциркуляторном русле, в том числе — снижение резервных возможностей кровотока относительно контрольных цифр. На фоне проводимого лечения была выявлена позитивная динамика в виде возросших в 1,49 раза, по сравнению с исходными данными, значений показателя микроциркуляции ($p < 0,05$).

При изучении сосудисто-тромбоцитарного гемостаза оказалось, что к завершению периода наблюдения уровень фактора Виллебранда у обследованных уменьшился в 1,17 раза ($p < 0,05$); АДФ-агрегация снизилась на 23,3 %; фибрин-агрегация уменьшилась и составила 58,9 %, что свидетельствовало о положительной динамике и эффективности проводимого лечения.

Заключение. Лечение больных с сосудистыми нарушениями при АГ в сочетании с ХОБЛ на фоне легочной гипертензии должно быть нацелено, прежде всего, на улучшение кровотока как в микроциркуляторном русле, так и в периферических сосудах. С этих позиций важную роль будут играть препараты, направленные на коррекцию эндотелиальной дисфункции, улучшение системного гемостаза, в первую очередь — сосудисто-тромбоцитарного. Включение в схему лечения телмисартана позволило наряду с уменьшением клинической симптоматики улучшить эндотелиальную функцию за счет увеличения уровня оксида азота и уменьшения эндотелина-1. Со стороны показателей гемостаза отмечено снижение агрегации тромбоцитов, протромбогенной активности плазмы, уменьшение агрегации, причем, прежде всего, преэндотелиальной и мембранной. Улучшение показателей гемостаза и эндотелиальной сосудистой функции способствовало снижению ремоделирования сосудов, улучшению периферического кровотока и микроциркуляторных процессов.

Список литературы

1. Артериальная гипертензия и ХОБЛ — рациональный выбор терапии // Т. В. Адашева, В. С. Задионченко, М. В. Мацевич [и др.] // Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, № 10. — С. 795–800.

2. Баркаган З.С. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов / З. С. Баркаган, Г. И. Костюченко, Е. Ф. Котовщикова // Патол. кровообращения и кардиохирургия. — 2002. — № 1. — С. 65–71.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2003 : пер. с англ. — М., 2003.
4. Задионченко В. С. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких / В. С. Задионченко, Т. В. Адашева, Е. В. Шилова // Рус. мед. журн. — 2003. — № 11 (9). — С. 535–538.
5. Клиническая доплерография окклюзирующих поражений артерий мозга и конечностей : учеб.-метод. руководство / Е. Б. Куперберг, А. Э. Гайдашев, А. В. Лаврентьев [и др.]. — М. : Изд-во НЦССХ РАМН им. Бакулева, 2007. — 256 с.
6. Маколкин В. И. Гипертоническая болезнь / В. И. Маколкин, В. И. Подзолков. — М., 2000. — 315 с.
7. Чучалин А. Г. Белая книга : пульмонология / А. Г. Чучалин // Пульмонология. — 2004. — № 1. — С. 7–36.
8. Ferguson G. T. Management of chronic obstructive pulmonary disease / G. T. Ferguson, R. M. Cherniack // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 328. — P. 1017–1022.
9. Kohama A. Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale / A. Kohama, J. Tanouchi, H. Masatsugu // Chest. — 2005. — Vol. 98. — P. 794–800.

SYSTEMIC HEMOSTASIS AND REMODELLING OF VESSELS AT CARDIORESPIRATORY PATHOLOGY: APPROACHES TO TREATMENT

I. S. Shpagin, O. N. Gerasimenko, L. A. Shpagina

SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk c.)

104 patients with arterial hypertension of the I-II degree combined with chronic obstructive illness of lungs of the II-III stage during remission in the presence of pulmonary hypertension are surveyed and treated with application of telmisartan. Pressure decrease in pulmonary artery, improvement of indicators of a hemostasis and endothelial vascular function that promoted decrease of remodeling of vessels, correction of a peripheric bloodstream and microcirculatory processes is registered in dynamics of 6-month treatment.

Keywords: microcirculation, arterial hypertension, chronic obstructive illness of lungs, hemostasis, antagonists of receptors of AT II.

About authors:

Shpagina Lyubov Anatolievna — doctor of medical sciences, professor, head of hospital therapy and medical rehabilitation chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 279-01-65, e-mail: ger@muzgkb2.ru

Gerasimenko Oksana Nikolaevna — doctor of medical sciences, professor of hospital therapy and medical rehabilitation chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8(383) 279-01-67, e-mail: ger@muzgkb2.ru

Shpagin Ilya Semenovich — candidate of medical sciences, assistant of hospital therapy and medical rehabilitation chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 279-99-45, e-mail: ger@muzgkb2.ru

List of the Literature:

1. Arterial hypertonia and COIL — rational choice of therapy / T. V. Adasheva, V. S. Zadionchenko, M. V. Matsiyevich [etc.] // Russian medical journ. — 2006. — V. 14, № 10. — P. 795-800.
2. Barkagan Z.S. Hyperhomocysteinemia as independent risk factor of lesion and thrombosing of blood vessels / Z. S. Barkagan, G. I. Kostyuchenko, E. F. Kotovshchikova // Pathol. circulations and heart surgery. — 2002. — № 1. — P. 65-71.
3. Global strategy of diagnostics, treatment and prophylaxis of chronic obstructive illness of lungs. Revision 2003: translation from English — M, 2003.
4. Zadionchenko V. S. Clinical and functional of feature of arterial hypertonia at patients with chronic obstructive illnesses of lungs / V. S. Zadionchenko, T. V. Adashev, E. V. Shilova // Russian medical журн. — 2003. — № 11 (9). — P. 535-538.
5. Clinical Doppler sonography at occlusal lesions of arteries of brain and extremities: guidance / E. B. Kuperberg, A. E. Gaydashev, A. V. Lavrentyev [etc.]. — M: Publishing house SCCVS of RAMS of Bakulev, 2007. — 256 P.
6. Makolkin V. I. Idiopathic hypertension / V. I. Makolkin, V. I. Podzolkov. — M, 2000. — 315 P.
7. Chuchalin A. G. White book: pulmonology / A. G. Chuchalin // Pulmonology. — 2004 . — № 1. — P. 7-36.
8. Ferguson G. T. Management of chronic obstructive pulmonary disease / G. T. Ferguson, R. M. Cherniack // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 328. — P. 1017–1022.
9. Kohama A. Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale / A. Kohama, J. Tanouchi, H. Masatsugu // Chest. — 2005. — Vol. 98. — P. 794–800.