И.В.Сосновских¹, С.П.Синицын²

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ НА ГЕМОСТАЗ И ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

¹МУЗ Городская клиническая поликлиника №8, Челябинск,²ГБОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Минздрава России РФ

РЕЗЮМЕ

С целью оценки влияния хронической обструктивной болезни легких на гемостаз и функцию эндотелия у пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза обследовано 158 пациентов старческого возраста с ишемической болезнью сердца и признаками хронической сердечной недостаточности II–III функционального класса. По результатам спирографии с бронходилатационным тестом среди пациентов с ишемической болезнью сердца были сформированы две группы – с наличием и отсутствием хронической обструктивной болезни легких. Всем больным проведена оценка эндотелиальной функции по увеличению диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией, уровню оксида азота, показателям гемостазиограммы. Установлено, что изменения гемостаза у пациентов обеих групп проявляются хроническим гиперкоагуляционным синдромом, более выражено протекающим у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. У больных обеих групп имеет место выраженная эндотелиальная дисфункция. Хроническая обструктивная болезнь легких не оказала существенного влияния на показатели эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у пациентов старческого возраста с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью II – III функционального класса.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, старческий возраст, хроническая обструктивная болезнь легких.

SUMMARY

I.V.Sosnovskikh, S.P.Sinitin

INFLUENCE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ON HEMOSTASIS AND ENDOTHELIUM FUNCTION IN OLD PEOPLE WITH CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC GENESIS

To estimate the influence of chronic obstructive pulmonary disease on hemostasis and endothelium function in old people with chronic heart failure of ischemic genesis 158 patients with ischemic heart disease and signs of chronic heart failure of II-III functional classes were examined. According to the results of spirometry with bronchodilation test among patients with ischemic heart disease two groups were formed: the one included those people who had obstructive pulmonary

disease, the other one had those who did not have it. An endothelium function was estimated in all patients by the increase of brachial artery diameter at the test with reactive hyperemia, by the level of nitric oxide and parameters of hemostasiogram. It was found out that the changes in hemostasis in patients of both groups revealed themselves through chronic hypercoagulation syndrome that was more evident in patients with chronic pulmonary disease. An evident endothelium dysfunction was in the patients of both groups. Chronic obstructive pulmonary disease did not have a big influence on the parameters of endothelium-dependent vasodilatation of brachial artery in old patients with ischemic heart disease and chronic heart failure of II-III functional classes.

Key words: chronic heart failure, old age, chronic obstructive pulmonary disease.

В настоящее время среди населения всех стран имеется устойчивая тенденция к увеличению пропорции лиц пожилого и старческого возраста. Полиморбидность – одна из основных особенностей клиники внутренних болезней у лиц старших возрастных групп [16]. Наиболее часто сочетающимися заболеваниями старческого возраста являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) с проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) [10]. Это сочетание встречается в 60-80% случаев [13, 17].

В патогенезе ИБС и ХСН важное место занимает эндотелиальная дисфункция [4]. Эндотелий является источником большого количества биологически активных веществ, которые определяют адекватность сосудодвигательных реакций, сердечной деятельности, реологические свойства крови, обладают противовоспалительной, антипролиферативной активностью [19]. Потеря этих свойств при развитии эндотелиальной дисфункции является патогенетической основой развития и прогрессирования как ХСН, так и вторичной легочной гипертензии [1, 12]. Имеются неоспоримые доказательства участия дисфункции эндотелия в атерогенезе, ишемии миокарда, возникновении коронарного тромбоза, ремоделирования левого желудочка при ХСН [2]. Как показывает анализ современных исследований, такие патогенетические механизмы как системное воспаление, дисфункция эндотелия, нарушение баланса оксидативных и антиоксидантных систем во многом сходны при ХОБЛ, ИБС, ХСН и старении [6, 21]. Доказано, что повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции является одним из системных проявлений ХОБЛ [11]. Оказывают влияние на функциональное состояние эндотелия

и процессы, происходящие в организме при старении, в том числе хроническая гипоксия. В связи с огромным разнообразием и значимостью эндотелиальных функций их изменение приводит к росту риска развития сердечно-сосудистых катастроф. При этом ухудшение функции легких является таким же сильным предиктором сердечно-сосудистой летальности, как и основные кардиоваскулярные факторы риска [15].

Мультифакторность и широкая вариация сопутствующей патологии у лиц старше 75 лет приводит к сложному комплексу структурных и функциональных изменений в сердце, формированию эндотелиальной дисфункции, изменению реологических свойств крови, общей клинической картины процесса, характера и тяжести осложнений [18, 20].

С учетом большой распространенности коморбидных состояний, небольшого количества исследований, посвященных частоте сочетания ХОБЛ, ИБС и ХСН в старческом возрасте, гиподиагностики сочетания сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии, большой интерес вызывает изучение влияния ХОБЛ на патогенез, течение и клинику таких ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний, как ИБС, ХСН.

Цель настоящего исследования: оценить влияние ХОБЛ на гемостаз и функцию эндотелия у пациентов старческого возраста с ХСН ишемического генеза.

Материалы и методы исследования

Обследовано 158 пациентов старческого возраста с ИБС и признаками ХСН II–III функционального класса, находящихся на лечении в первом терапевтическом отделении Челябинского областного клинического терапевтического госпиталя ветеранов войн. После проведения спирографии с бронходилатационным тестом все участники исследования были поделены на 2 группы: 1 группа (n=48) – больные ИБС и ХОБЛ, 2 группа (n=110) – пациенты с ИБС без ХОБЛ. Распределение пациентов по полу было следующим: в 1 группе находился 41 мужчина (85,4%) и 7 женщин (14,6%), во 2 группе – 70 мужчин (63,6%) и 40 женщин (36,4%). Однако, в старческом возрасте, половые различия не оказывают существенного влияния на течение заболеваний [3]. По функциональному классу ХСН, сопутствующей патологии группы были сопоставимы.

Для определения показателей гемостазиограммы использовали набор фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Эндотелиальную функцию оценивали по увеличению диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией и уровню оксида азота. Исследование проводилось на ультразвуковом аппарате «Logic 7» (General Electric, США) с использованием линейного датчика 7,5 МГц (разрешающая способность 0,01 мм) по методу D.Celermajer (1992). Уровень конечных стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови определяли по методу Н.Л.Емченко и соавт. (1994). Контроль показателей осуществлялся через год.

Всем пациентам, включенным в исследование, была назначена терапия согласно национальным реко-

мендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН, а больные ХОБЛ дополнительно получали лечение с использованием бронхолитических, муколитических, мукорегуляторных, и, при необходимости, антибактериальных препаратов.

Статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики, с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента, критерию χ^2 К.Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст пациентов в 1 группе составил $81,7 \pm 2,5$ лет, во 2 группе – $81,8 \pm 2,7$ лет. Артериальная гипертензия в 1 группе встречалась у 83,7% пациентов, во 2 группе – у 87,3% больных, сахарный диабет 2-го типа – в 16,3 и 17,3% случаев, соответственно, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей – в 31,3 и 31,8% случаев, соответственно.

При анализе исходных данных гемостазиограммы (табл. 1) у пациентов 1 группы было выявлено повышение уровня фибриногена по сравнению с нормальным показателем, удлинение времени Хагеман-зависимого фибринолиза, достоверно более выраженное, чем у больных 2 группы ($p=0,05$). В обеих группах наблюдалось увеличение количества растворимых фибринмономерных комплексов, причем разница показателя между группами оказалась достоверной ($p=0,03$).

К концу периода наблюдения у пациентов 1 группы Хагеман-зависимый фибринолиз замедлился до нормальных значений, уровень фибриногена снизился, однако количество растворимых фибринмономерных комплексов по-прежнему оставалось высоким и статистически значимо ($p=0,03$) превышало уровень данного показателя у пациентов 2 группы (табл. 1).

При ультразвуковом исследовании динамики эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у пациентов в обеих группах отмечен прирост диаметра плечевой артерии, при этом статистически значимых межгрупповых отличий показателей при сравнении их средних значений не обнаружено. При проведении контрольного исследования через год различия показателей между группами оставались недостоверными (табл. 2).

У пациентов в обеих группах установлено наличие выраженных изменений эндотелий-зависимых вазодилататорных реакций сосудов в ответ на окклюзионную пробу (табл. 3).

При анализе диаметра плечевой артерии в систолу до пробы с реактивной гиперемией выявлены достоверно большие размеры плечевой артерии у пациентов 1 группы, чем у больных во 2 группе (табл. 4). После проведения пробы с реактивной гиперемией средние значения диаметра плечевой артерии увеличились в обеих группах, при этом статистически значимые различия данного показателя между группами сохранялись. К завершению периода наблюдения параметры диаметра плечевой артерии в обеих группах не претерпели существенных изменений, а статистически значимые отличия показателей между группами до и после

пробы оставались на прежнем уровне.

Следует отметить, что в выполненном нами исследовании пациенты обеих групп принимали нитраты – в 1 группе 17 (35,4%) больных, во 2 группе – 50 (45,5%) участников исследования. Через год их число составило 13 (27,0%) и 25 (22,7%) человек, соответственно. Учитывая полученные выше результаты, мы провели в изучаемых группах анализ диаметра плече-

вой артерии после исключения пациентов, принимавших нитраты (табл. 5). Статистически достоверных различий средних значений диаметра плечевой артерии между изучаемыми группами до и после пробы с реактивной гиперемией не установлено. При контроле через год существенной динамики показателей выявлено не было.

Таблица 1

Характеристика показателей гемостазиограммы в изучаемых группах в течение года (M±σ)

Показатели		Исходно	р	Через год	р
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с	1 группа	39,1±0,8	0,2	40,1±0,9	0,07
	2 группа	37,6±0,5		38,5±0,6	
Фибриноген, г/л	1 группа	4,9±0,6	0,03	4,2±0,2	0,7
	2 группа	3,6±0,87		3,58±0,9	
Эуглобулиновый фибринолиз, мин.	1 группа	221±69	0,2	236±56	0,5
	2 группа	209±73		220±78	
Антитромбин III, %	1 группа	90,3±3,2	0,6	94,3±1,9	0,6
	2 группа	90,6±1,9		93,6±1,9	
Хагеман-зависимый фибринолиз, мин.	1 группа	15,1±2,3	0,05	9,2±1,1	0,5
	2 группа	7,57±4,5		7,38±4	
Растворимые фибринмономерные комплексы, мг%	1 группа	16,3±0,8	0,03	16,7±0,5	0,03
	2 группа	13,6±0,5		14,2±0,3	

Примечание: здесь и далее р – достоверность различия показателей между 1 и 2 группами.

Таблица 2

Динамика изменения параметров эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных в изучаемых группах в течение года (M±σ)

Показатели		Исходно	р	Через год	р
Прирост диаметра плечевой артерии, %	1 группа	9,3±0,6	0,2	9,2±0,8	0,5
	2 группа	7,0±0,9		8,0±0,8	

Таблица 3

Распределение показателя эндотелий-зависимой вазодилатации в изучаемых группах в течение года (n\%)

Показатели		1 группа	2 группа	р
Прирост диаметра плечевой артерии более 10%	исходно	27 (56,3%)	36 (32,7%)	0,01
	через год	16 (39%)	27 (29,7%)	0,2
Вазоспазм	исходно	4 (8,3%)	13 (11,8%)	0,2
	через год	9 (21,9%)	12 (13,2%)	0,3

Примечание: р – достоверность различия показателей между 1 и 2 группами по критерию χ^2 (К.Пирсона).

Таблица 4

Динамика изменения диаметра плечевой артерии до и после пробы с реактивной гиперемией в процессе наблюдения за больными в течение года (M±σ)

Диаметр плечевой артерии в систолу, мм	1 группа	2 группа	р
Исходно	4,11±0,05	3,86±0,05	0,05
	4,39±0,05	4,12±0,05	0,01
Через год	4,16±0,07	3,99±0,07	0,05
	4,41±0,07	4,23±0,07	0,007

Примечание: здесь и в следующей таблице в числителе – показатели до пробы, в знаменателе – после пробы с реактивной гиперемией.

Таблица 5

Динамика изменения диаметра плечевой артерии до и после пробы с реактивной гиперемией в группах больных после исключения из наблюдения пациентов, принимавших нитраты ($M \pm \sigma$)

Диаметр плечевой артерии в систолу, мм	1 группа (n=31)	2 группа (n=60)	p
Исходно	$4,1 \pm 0,01$	$4,0 \pm 0,01$	$0,4$
	$4,4 \pm 0,01$	$4,3 \pm 0,01$	$0,6$
Через год	$4,2 \pm 0,01$	$4,0 \pm 0,01$	$0,2$
	$4,5 \pm 0,01$	$4,2 \pm 0,01$	$0,7$

Содержание конечных стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови у пациентов 1 группы составило $22,1 \pm 0,4$ мкмоль/л во 2 группе – $23,5 \pm 0,3$ мкмоль/л ($p > 0,05$). Через год концентрация метаболитов оксида азота в сыворотке крови у больных в 1 группе определялась на уровне $22,4 \pm 0,2$ мкмоль/л, во 2 группе – $22,9 \pm 0,2$ мкмоль/л, что также свидетельствовало об отсутствии статистически достоверных различий показателей.

Известно, что с нарушением функции эндотелия ассоциируются все основные сердечно-сосудистые факторы риска: курение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет. В настоящее время дисфункцию эндотелия рассматривают как одно из центральных звеньев патогенеза ХСН [9]. Проведенные исследования [7] показали, что у больных ХСН I–IV функционального класса происходят выраженные изменения эндотелий-зависимых вазодилаторных реакций сосудов в ответ на окклюзионную пробу – по мере прогрессирования ХСН они приобретают вазоконстрикторную направленность. Полученные нами данные продемонстрировали нарушение эндотелиальной функции у пациентов обеих групп (прирост диаметра плечевой артерии у пациентов 1 группы составил $9,3 \pm 0,6\%$, 2 группы – $7,03 \pm 0,9\%$, к завершению наблюдения существенный прирост сохранялся – $9,2 \pm 0,8$ и $8,0 \pm 0,8\%$, соответственно).

Угнетение синтеза оксида азота эндотелием при нарушении функции последнего является одним из патогенетических механизмов прогрессирования ХСН, как ишемического генеза, так и при развитии хронического легочного сердца у больных ХОБЛ. Количество нитрит/нитратов в сыворотке крови по данным многих авторов, независимо от методов исследования, в среднем составляет $29,2 \pm 1,9$ мкмоль/л, а снижение их уровня менее 10 мкмоль/л и отсутствие их повышения на фоне лечения ХСН и ХЛС свидетельствует об истощении стресс-лимитирующего и адаптационного эффектов оксида азота. У таких больных отмечается тяжелое течение ХСН с неблагоприятным исходом [8].

В представленном исследовании мы не получили значительного снижения содержания метаболитов оксида азота у пациентов обеих групп. Достоверной разницы показателей уровня метаболитов оксида азота в группах выявлено не было. На фоне проводимой комбинированной стандартной терапии увеличения концентрации метаболитов оксида азота в плазме крови пациентов обеих групп также не было отмечено.

Таким образом, нарушение эндотелий-зависимой

вазодилатации плечевой артерии в сочетании со сниженным уровнем нитрит/нитратов в сыворотке крови, отсутствие нарастания уровня конечных метаболитов оксида азота в плазме крови на фоне лечения свидетельствует о наличии у пациентов обеих групп выраженной эндотелиальной дисфункции, причем ХОБЛ не оказала существенного влияния на показатели эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у пациентов старческого возраста с ХСН ишемического генеза.

На позднем этапе жизни наряду с изменением сосудистой стенки нарушается баланс между про- и анти-коагулянтами, а также компонентами фибринолитической системы крови [14], в связи с чем исследование и коррекция системы гемостаза имеет чрезвычайно важное значение, так как может повлиять как на смертность в пожилом и старческом возрасте, так и на качество жизни. У пациентов старческого возраста при III функциональном классе ХСН выявлено значимое повышение гиперкоагуляционных свойств крови на фоне истощения антикоагулянтной и фибринолитической активности [5]. Риск возникновения тромбоэмболических осложнений нарастает с увеличением клинической выраженности ХСН. У больных ХОБЛ изменения свертывающей системы крови обнаружены и вне обострения бронхолегочного воспаления, что способствует формированию ИБС, а появление признаков гиперкоагуляции крови во время обострения ХОБЛ может стать важным пусковым фактором развития коронарного тромбоза и инфаркта миокарда.

Полученные изменения гемостазиограммы у пациентов обеих групп в нашем исследовании свидетельствуют о наличии хронического гиперкоагуляционного синдрома, более выражено протекающего у пациентов с сочетанной патологией и уменьшающегося при проведении комбинированной терапии, направленной на компенсацию как ХСН, так и ХОБЛ.

Выводы

1. Изменения гемостаза у пациентов старческого возраста с ХСН ишемического генеза и у больных старческого возраста с ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ проявляются хроническим гиперкоагуляционным синдромом, более выраженно протекающим при сочетанном течении этих заболеваний. Проведение комбинированной терапии, направленной на компенсацию ХСН и ХОБЛ, приводит к уменьшению выраженности гиперкоагуляционного синдрома.

2. У пациентов старческого возраста с ХСН ишемического генеза независимо от наличия ХОБЛ происходит выраженное нарушение эндотелиальной функции, о чем свидетельствуют нарушение эндотелийзависимой вазодилатации в сочетании со сниженным уровнем конечных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и отсутствием нарастания их концентрации на фоне лечения ХОБЛ и ХСН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-ХСН) // Сердечная недостаточность. 2004. Т.5, №1, С.4–7.
2. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. 2003. №1. С.22–25.
3. Алиджанова Х.Г., Кауров Б. А. Роль феномена долгожительства в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и особенности их течения // Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии: тез. докл. VIII юбилейной российской науч. конф. с междунар. участием. М.:Медиком, 2009. С.6.
4. Арутюнов А.Г. Исследование функционального состояния сосудов у больных с хронической сердечной недостаточностью // Вестник РГМУ. 2003. Т.28, №2. С.6.
5. Баркаган З.С. Воспалительная концепция атеротромбоза и перспективы вазопротекторной профилактики и терапии больных пожилого и преклонного возраста // Клини. геронтология. 2007. Т.13, №4. С.25–31.
6. Горохова С.Г. Оптимизация диагностики хронической сердечной недостаточности в пожилом возрасте // Клини. геронтология. 2001. Т.7, №12. С.46–53.
7. Влияние эндотелина и оксида азота на тонус сосудов у больных хронической сердечной недостаточностью / Е.Н.Денисов [и др.] // Тер. архив. 2007. №12. С.44–47.
8. Ивашкин В.Т., Горбатенкова С.В., Драпкина О.М. Особенности синтеза оксида азота у больных с хронической сердечной недостаточностью // Клини. медицина. 2004. Т.82, №2. С.20–23.
9. Хроническая сердечная недостаточность / В.В.Калужин [и др.]. М.: МИА, 2006. 288 с.
10. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких / Н.А.Кароли [и др.] // Тер. архив. 2008. Т.80, №3. С.20–23.
11. Кароли Н.А., Ребров П.А. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клини. медицина. 2005. №9. С.10–16.
12. Коркушко О.В., Лишневецкая В.Ю. Значение изменения отдельных показателей внутрисосудистого гомеостаза в развитии циркуляторной гипоксии при старении // Успехи геронтологии. 2002. Вып.9. С.73–76.
13. Лазебник Л.Б., Михайлова З.Ф. Особенности фармакотерапии сочетанной патологии у пожилых больных с хронической обструктивной болезнью легких // Consilium medicum. 2005. Т.7, №12, С.996–1000.
14. Момот А.П., Баркаган З.С. Исследование системы гемостаза у лиц пожилого возраста: основные цели и методы // Клини. геронтология. 2007. Т.13, №4. С.44–49.
15. Сердечно-сосудистая система и функция левого желудочка у больных ИБС старше 60 лет / Г.Н.Окунева [и др.] // Клиническая геронтология. 2006. Т.12, №10. С.29–32.
16. Сироткин С.А., Прибылов С.А. Системная дисфункция эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких [Электронный ресурс] // Биомедицинский журнал Medline.ru. 2007. Т.8, Ст.5. С.41–48. URL: <http://www.medline.ru/public/art/tom8/art005pdf.phtml> (дата обращения: 28.10.2011).
17. Черейская Н.К. ИБС и ХОБЛ: особенности диагностики и лечения сочетанной патологии. М.: 2007.
18. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study / N.R. Antonisen [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. Vol.166. P.333–339.
19. Cooke J.P. The endothelium: a new target for therapy // Vase. Med. 2000. Vol.5. P.49–53.
20. Krum H. The Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005) // Eur. Heart J. 2005. Vol.26. №22. P.2472.
21. Pistelli R., Lange P., Miller D.L. Determinants of prognosis of COPD in the elderly: mucus hypersecretion, infections, cardiovascular comorbidity. Eur. Respir. J. 2003. Suppl. Vol.40. P.10–14.

Поступила 07.11.2011

*Ирина Владимировна Сосновских, заведующая участковой службой,
454085, г. Челябинск, просп. Ленина, 3;
Irina V. Sosnovskikh,
3 Lenina Ave., Chelyabinsk, 454085;
E-mail: irina-solnishko@mail.ru*