

# ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

М.В. Шолкова, Э.А. Доценко

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

УДК 616.24-036.12-06:611.018.74

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, дислипидемия, аторвастатин, эндотелиальная дисфункция.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** М.В. Шолкова, Э.А. Доценко. Эндотелиальная дисфункция при хронических обструктивных заболеваниях легких. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2019, Т. 3, № 1, С. 539–545.

Нарушение функции эндотелия рассматривается как одно из общих звеньев коморбидности пульмонологических и сердечно-сосудистых заболеваний.

**Цель работы:** оценить динамику показателей функции эндотелия у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и гиперлипидемией на фоне приема аторвастатина.

**Материалы и методы:** 98 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и/или бронхиальной астмой (БА) в сочетании с ИБС, АГ и гиперлипидемией были разделены на 2 группы: в группе 1 (группа вмешательства,  $n = 61$ ) в дополнение к стандартной терапии назначался аторвастатин в дозе 20 мг в сутки; в группе 2 (группа сравнения,  $n = 37$ ) пациенты получали только стандартное лечение ХОБЛ и/или БА. Наблюдение над пациентами велось на протяжении 24 недель. Оценивали уровень липидов: общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП); измерялась толщина комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА), проводилась проба с эндотелий-зависимой

вазодилатацией (ЭЗВД) плечевой артерии по методике D.S. Celermayer et al. (1992).

**Результаты.** Прием аторвастатина снизил уровень ОХС с 6,6 [5,3–7,2] ммоль/л до 4,5 [3,5–6,4] ммоль/л ( $p = 0,00005$ ), уровень ХС-ЛПНП с 3,4 [2,7–4,8] ммоль/л до 2,5 [1,4–3,8] ммоль/л ( $p = 0,006$ ), уровень ТГ с 1,7 [1,1–2,6] ммоль/л до 1,2 [0,6–1,6] ммоль/л ( $p = 0,0009$ ). В группе сравнения показатели липидного спектра существенно не изменились.

Исходно в обеих группах отмечалась дисфункция эндотелия (ЭЗВД составляла менее 10%): в группе 1 ЭЗВД была 5,0 [2,4–12,0]%, в группе 2 – 9,5 [4,5–13,1]%, ( $p = 0,228$ ). Через 24 недели наблюдения в группе 1 (прием аторвастатина) эндотелиальная функция нормализовалась и составила 14,2 [9,5–17,4]%, ( $p = 0,006$ ), тогда как в группе сравнения результаты пробы ЭЗВД несколько снизилась и достигла 5,3 [4,0–9,0]%, ( $p = 0,861$ ). Через 24 недели различия ЭЗВД между группами достигли уровня статистической значимости ( $p = 0,004$ ).

**Заключение.** У пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких применение аторвастатина улучшает функцию эндотелия. Эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии через 24 недели приема аторвастатина увеличилась с 5,0 [2,4–12,0] до 14,2 [9,5–17,4]%, ( $p = 0,006$ ).

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

M.V. Sholkava, E.A. Dotsenko

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, asthma, dyslipidemia, atorvastatin, endothelial dysfunction.

**FOR REFERENCES.** M.V. Sholkava, E.A. Dotsenko. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary diseases. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2019, vol. 3, no. 1, pp. 539–545.

**Introduction.** Endothelial dysfunction is considered as one of the links between pulmonary and cardiovascular diseases.

**Objectives:** to evaluate the dynamics of endothelial function in patients with dyslipidemia and chronic obstructive pulmonary diseases, receiving atorvastatin.

**Methods.** Ninety-eight patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and/or asthma in combination with hypertension, coronary heart

disease and hyperlipidemia were divided into 2 groups: in group 1 (intervention group,  $n = 61$ ), patients took atorvastatin 20 mg/day in addition to standard therapy in group 2 (comparison group,  $n = 37$ ), patients received only standard treatment. Monitoring duration was 24 weeks. We evaluated the level of lipids: total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL-C), triglycerides (TG), low-density lipoprotein (LDL-C); the intima-media thickness of the common carotid artery; flow-mediated vasodilation (FMD) of the brachial artery.

**Results.** In group 1, atorvastatin reduced TC from 6,6 [5,3–7,2] mmol/l to 4,5 [3,5–6,4] mmol/l ( $p = 0,00005$ ), LDL-C from 3,4 [2,7–4,8] to 2,5 [1,4–3,8] mmol/l ( $p = 0,006$ ), TG from 1,7 [1,1–2,6] mmol/l to 1,2 [0,6–1,6] mmol/l ( $p = 0,0009$ ). In the comparison group, the lipid levels did not change significantly.

At baseline, endothelial dysfunction was observed in both groups (FMD was less than 10%): in group 1 FMD was 5,0 [2,4–12,0]%, in group 2 – 9,5 [4,5–13,1]%, ( $p = 0,228$ ). After 24 weeks, in group 1, the FMD returned to normal

and amounted to 14,2 [9,5–17,4]% ( $p = 0,006$ ), whereas in the comparison group, the results of the FMD slightly decreased and reached 5,3 [4,0–9,0] % ( $p = 0,861$ ). After 24 weeks, the difference FMD between the groups was statistically significant ( $p = 0,004$ ).

**Conclusion.** In patients with chronic obstructive pulmonary diseases, atorvastatin improves endothelial function. Flow-mediated vasodilation of the brachial artery after 24 weeks of atorvastatin intake increases from 5,0 [2,4–12,0]%, to 14,2% ( $p = 0,006$ ).

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), невзирая на различные причины развития, имеют много общих черт. Они широко распространены в мире (до 10% взрослой популяции); в основе как астмы, так и ХОБЛ лежит хронический воспалительный процесс нижних дыхательных путей и паренхимы легких, для обоих заболеваний характерны общие экзогенные факторы, такие как загрязнение воздуха и курение [1]. ХОБЛ характеризуется необратимой, а БА обратимой бронхиальной обструкцией. Полагают, что 15–55% взрослых пациентов имеют черты обоих патологических состояний, формируя перекрестный синдром ХОБЛ-астма [2]. Как БА, так и ХОБЛ повышают уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3, 4].

Эндотелий сосудов рассматривается как автономный, неоднородный, мультифункциональный эндокринный орган. Клетки эндотелия под влиянием механических (напряжение сдвига) и химических (ацетилхолин, брадикинин и др.) стимулов вырабатывают биологически активные молекулы (оксид азота, простагландин, метаболиты арахидоновой кислоты), регулируя таким образом тонус сосудов, системное артериальное давление и локальный кровоток [5]. Эндотелий служит плацдармом для взаимодействия иммунных клеток с сосудистой стенкой и играет ключевую роль в поддержании гемостаза [5]. Нарушение нормального функционирования эндотелия является триггером в развитии артериальной гипертензии, атеросклероза, является предиктором поражений органов-мишеней и сердечно-сосудистых событий [6].

Эндотелий легочных капилляров участвует в формировании альвеолярно-капиллярной мембраны, играющей ключевую роль в обмене газами между кровью и паренхимой легких. Эндотелиоциты регулируют тонус легочных сосудов, принимают участие в процессах гемостаза, воспаления, миграции клеток иммунной системы в ткани легких и бронхов [7]. Курение, промышленные загрязнители, рецидивирующие

инфекционные эпизоды, аллергические реакции могут служить триггерами дисфункции эндотелия легочных сосудов. В ряде исследований показано существование взаимосвязи между функцией эндотелия и выраженностью бронхиальной обструкции при ХОБЛ [8]. Возможно, именно нарушение функции эндотелия может рассматриваться как одно из общих звеньев коморбидности пульмонологических и сердечно-сосудистых заболеваний, что позволило сформулировать концепцию «кардиореспираторного риска».

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (статины) широко применяются для лечения дислипидемий и сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Один из плеiotропных эффектов статинов – благоприятное влияние на функцию эндотелия – реализуется независимо от гиполипидемического действия и связан с усилением экспрессии/активности эндотелиальной синтазы оксида азота (NO-синтазы) и подавлением процессов оксидативного стресса [9, 10]. Аторвастатин относится к липофильным статинам, липофильность позволяет быстро проникать в клетки и оказывать влияние на внутриклеточные биохимические процессы.

**Цель работы:** оценить динамику показателей функции эндотелия у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких на фоне приема аторвастатина.

**Материалы и методы:** исследование проведено в 2015–2018 гг. на базе учреждения здравоохранения «6-я городская клиническая больница» г.Минска в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом больницы; все пациенты подписывали добровольное информированное согласие. В исследование включено 110 пациентов: 98 пациентов с ХОБЛ и/или БА в сочетании с гиперлипидемией и 12 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) без пульмонологической патологии.

Пациентам с ИБС и АГ не проводилось лечение статинами на протяжении последних 12 недель перед исследованием. Пациенты этой группы были обследованы однократно, в дальнейшем им были назначены гиполипидемические препараты в соответствии с протоколами диагностики и лечения ИБС и АГ. Мониторирование состояния пациентов этой группы не проводилось.

Пациенты с хроническими обструктивными заболеваниями легких включались в исследование соответственно критериям включения: возраст 40–65 лет; ХОБЛ и/или БА вне обострения, гиперлипидемия, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст до 40 или старше 65 лет; гиперчувствительность к статинам; хроническая сердечная недостаточность (IV класс по NYHA); хроническая болезнь почек (стадия 4 и выше); печеночная недостаточность; острое сердечно-сосудистое событие на протяжении последних 6 месяцев; декомпенсация хронических заболеваний; прием статинов до участия в исследовании; системный прием глюкокортикостероидов. Пациенты получали стандартную терапию ХОБЛ и/или БА, включавшую ингаляционные  $\beta_2$  агонисты, М – холинблокаторы, глюкокортикостероиды или их комбинации.

Случайным образом пациенты с хроническими обструктивными заболеваниями легких были разделены на две группы. В группе 1 (группа вмешательства) в дополнение к стандартной терапии назначался аторвастатин в дозе 20 мг в сутки (производство РУП «Белмедпрепараты», Беларусь). В группе 2 (группа сравнения) пациенты получали только стандартное лечение ХОБЛ и/или БА. Титрование дозы аторвастатина не проводилось. Наблюдение над пациентами велось на протяжении 24 недель.

Пациентам проводилось общеклиническое обследование, измерялся уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), рассчитывался уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Биохимические исследования проводились на полуавтоматическом анализаторе «Clima MC 15» (Испания) с использованием биохимических наборов «Анализ Мед» (Беларусь).

Ультразвуковое исследование сосудов выполнялось на установке «Vivid q», США. У пациентов оценивалась толщина комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии

(ОСА) (на 1–1,5 см проксимальнее бифуркации по задней стенке ОСА). Также проводилась проба с эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВД) плечевой артерии по методике D.S. Celermayer et al. (1992). Измерялся диаметр плечевой артерии (ПА) до и после пробы с реактивной гиперемией. Расчет ЭЗВД производился по формуле:

$$\text{ЭЗВД}(\%) =$$

$$\frac{\text{максимальный диаметр} - \text{исходный диаметр}}{\text{исходный диаметр}} \cdot 100\%$$

ЭЗВД менее 10% и вазоконстрикция рассценивались как признаки эндотелиальной дисфункции.

Статистическая обработка проводилась при помощи программы «Statistica 10» (StatSoft, США). Для сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента. При анализе данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовались непараметрические статистические методы. Статистически значимыми считались различия данных при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** На первом этапе исследования были изучены показатели пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) и пациентов без пульмонологической патологии (Табл. 1). Группы были сравнимы по возрасту, полу, анамнезу курения, индекса массы тела (ИМТ), уровню артериального давления (АД). Частота сердечных сокращений (ЧСС) была достоверно выше у пациентов с ХОЗЛ и составила  $75 \pm 9,4$  уд/мин, тогда как у пациентов с ИБС и АГ только  $68 \pm 4,5$  уд/мин ( $p = 0,003$ ). Уровень ОХС не имел различий между группами, имелась тенденция к более низкому уровню ХС-ЛПНП у пациентов с ХОЗЛ:  $3,5$  [2,8–4,5] ммоль/л против  $4,3$  [3,3–5,5] ммоль/л у пациентов без пульмонологической патологии ( $p = 0,063$ ).

При анализе показателей функции эндотелия у пациентов с ХОЗЛ и пациентов без пульмонологической патологии отмечалась тенденция к более низкому уровню ЭЗВД при ХОЗЛ (Табл. 2). У пациентов с ИБС и АГ ЭЗВД составила  $12,4$  [3,2–21,1] %, тогда как у пациентов с ХОЗЛ только  $7,5$  [2,7–12,0] % ( $p = 0,226$ ). Таким образом, меньше половины пациентов с ИБС и АГ имели признаки эндотелиальной дисфункции (41,6%,  $n = 5$ ), тогда как среди пациентов с ХОЗЛ эндотелиальная дисфункция была выявлена у 75,5% ( $n = 74$ ),  $p = 0,034$ .

Таблица 1.  
Сравнительная характеристика пациентов с ХОЗЛ и пациентов без пульмонологической патологии

| Показатель                                 | Пациенты с ИБС и АГ (n = 12) | Пациенты с ХОЗЛ (n = 98) | Достоверность различий |
|--------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------|
| Пол (n, %)                                 |                              |                          |                        |
| мужской                                    | 8 (67%)                      | 72 (63%)                 | p = 0,747              |
| женский                                    | 4 (33%)                      | 36 (37%)                 |                        |
| Возраст, лет                               | 58,4±7,7                     | 58,2±6,6                 | p = 0,812              |
| Анамнез курения (n, %)                     | 7 (58%)                      | 72 (73%)                 | p = 0,890              |
| Сопутствующие заболевания (n, %)           |                              |                          |                        |
| Ишемическая болезнь сердца                 | 8 (75%)                      | 30 (31%)                 | p = 0,530              |
| Артериальная гипертензия                   | 12 (100%)                    | 75 (77%)                 | p = 0,131              |
| Сахарный диабет                            | 4 (25%)                      | 17 (17%)                 | p = 0,347              |
| Злокачественные новообразования в анамнезе | 0 (0%)                       | 3 (3%)                   | p = 0,746              |
| ИМТ (кг/м²), M±m                           | 28,7±6,4                     | 27,5±6,0                 | p = 0,437              |
| Систолическое АД (мм.рт.ст) M±m            | 138±8,8                      | 130±16,4                 | p = 0,100              |
| Диастолическое АД (мм.рт.ст) M±m           | 85±6,6                       | 80±9,9                   | p = 0,353              |
| ЧСС (уд/мин), M±m                          | 68±4,5                       | 75±9,4                   | p = 0,003              |
| ОХС, ммоль/л, Me [Q25–Q75]                 | 6,5 [5,2–8,3]                | 6,6 [5,3–7,2]            | p = 0,626              |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л, Me [Q25–Q75]             | 4,3 [3,3– 5,5]               | 3,5 [2,8–4,5]            | p = 0,063              |

Таблица 2.  
Сравнение показателей функции эндотелия пациентов с ХОЗЛ и пациентов без пульмонологической патологии, Me [Q25–Q75]

| Показатель                 | Пациенты с ИБС и АГ (n = 12) | Пациенты с ХОЗЛ (n = 98) | Достоверность различий |
|----------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------|
| КИМ правая, мм             | 0,88 [0,81–1,04]             | 0,9 [0,81–1,1]           | p = 0,891              |
| КИМ левая, мм              | 0,9 [0,8–1,03]               | 0,93 [0,86–1,1]          | p = 0,464              |
| Диаметр ПА до пробы, мм    | 4,4 [3,7–5,1]                | 4,6 [4,2–5,4]            | p = 0,271              |
| Диаметр ПА после пробы, мм | 4,7 [4,3–5,4]                | 5,0 [4,6–5,7]            | p = 0,104              |
| ЭЗВД, %                    | 12,4 [3,2–21,1]              | 7,5 [2,7–12,0]           | p = 0,226              |
| Vmax до пробы, м/с         | 0,82 [0,71–0,96]             | 0,64 [0,51–0,77]         | p = 0,145              |
| Vmax после пробы, м/с      | 0,95 [0,80–1,31]             | 0,78 [0,63–1,0]          | p = 0,213              |

На втором этапе исследования проводилось наблюдение за пациентами с ХОЗЛ. В исследование было включено 98 пациентов с ХОЗЛ (61 и 37 человек в группу 1 и 2, соответственно). Средний возраст пациентов составил 58,0±6,4 лет, было включено 62 мужчины и 36 женщин. Половина пациентов страдала ХОБЛ (53,0%, n = 52), треть – бронхиальной астмой (29,6%, n = 29), у остальных имело место сочетание ХОБЛ и БА (17,4%, n = 17). Группы были сравнимы по демографическим и клиническим характеристикам (Табл. 3).

Исходные показатели липидного спектра не имели различий между группами (Табл. 4). При оценке уровня ОХС на протяжении 24 недель у пациентов Группы 1 (прием аторвастатина) было выявлено достоверное снижение с 6,6 [5,3–7,2] ммоль/л до 4,5 [3,5–6,4] ммоль/л (p = 0,00005). Уровень ХС-ЛПНП снизился с 3,4 [2,7–4,8] ммоль/л до 2,5 [1,4–3,8] ммоль/л (p = 0,006). Уровень ТГ исходно составил 1,7 [1,1–2,6] ммоль/л, через 24 недели – 1,2 [0,6–1,6] ммоль/л (p = 0,0009).

Уровень ХС-ЛПВП недостоверно снизился с 1,9 [1,3–2,5] ммоль/л до 1,4 [1,1–2,0] ммоль/л (p = 0,121).

В группе сравнения показатели липидного спектра существенно не изменились. ОХС исходно составил 6,6 [5,3–7,6] ммоль/л, через 24 недели – 5,5 [4,5–6,4] ммоль/л (p = 0,156), причем это снижение происходило в основном за счет ХС-ЛПВП, он снизился с 2,0 [1,1–2,8] ммоль/л до 1,5 [1,1–1,7] ммоль/л (p = 0,069), тогда как уровень атерогенной фракции, ХС-ЛПНП, несколько вырос: с 3,4 [2,4–4,5] ммоль/л до 3,6 [2,5–4,0] ммоль/л (p = 0,182). Уровень триглицеридов исходно составил 1,6 [1,2–2,4] ммоль/л, через 24 недели – 1,4 [0,9–2,2] ммоль/л (p = 0,121).

Таким образом, прием аторвастатина у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких уже через 24 недели приводит к улучшению показателей липидного спектра крови, причем за счет снижения атерогенных фракций холестерина. По всей видимости, такая динамика

Таблица 3.  
Демографическая  
и клиническая  
характеристика групп  
пациентов с ХОЗЛ\*

| Показатель                                 | Группа 1 (аторвастатин), (n = 61) | Группа 2 (сравнение), (n = 37) |
|--------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Пол (n, %)                                 |                                   |                                |
| мужской                                    | 39 (64%)                          | 23 (62%)                       |
| женский                                    | 22 (36%)                          | 14 (38%)                       |
| Возраст                                    | 58,8 ± 5,3                        | 55,8 ± 7,5                     |
| Нозология                                  |                                   |                                |
| ХОБЛ                                       | 30 (49%)                          | 22 (59%)                       |
| БА                                         | 19 (31%)                          | 10 (27%)                       |
| Сочетание ХОБЛ и БА                        | 12 (20%)                          | 5 (14%)                        |
| Анамнез курения (n, %)                     | 45 (74%)                          | 27 (73%)                       |
| Пачко-лет, Ме [25%–75%]                    | 23 [13,7–40]                      | 20 [12,5–40]                   |
| Сопутствующие заболевания                  |                                   |                                |
| Ишемическая болезнь сердца                 | 22 (36%)                          | 8 (22%)                        |
| Артериальная гипертензия                   | 51 (83%)                          | 24 (65%)                       |
| Сахарный диабет                            | 13 (21%)                          | 4 (11%)                        |
| Злокачественные новообразования в анамнезе | 2 (3%)                            | 1 (3%)                         |
| ИМТ (кг/м²)                                | 28,9 ± 6,0                        | 25,7 ± 5,6                     |
| Систолическое АД (мм.рт.ст)                | 130 ± 14,4                        | 124 ± 11,3                     |
| Диастолическое АД (мм.рт.ст)               | 85 ± 10,1                         | 80 ± 8,2                       |
| Частота сердечных сокращений (уд/мин)      | 76 ± 9,4                          | 78 ± 9,9                       |

\*Примечание: для всех показателей  $p > 0,05$ .Таблица 4.  
Динамика показателей  
уровня липидов  
на протяжении  
24 недель,  
Ме [25%–75%]

| Показатель        | Визит           | Группа 1, (аторвастатин), n = 61 | Группа 2, (сравнение), n = 37 |
|-------------------|-----------------|----------------------------------|-------------------------------|
| ОХС, ммоль/л      | исходно         | 6,6 [5,3–7,2]                    | 6,6 [5,3–7,6]                 |
|                   | через 24 недели | 4,5 [3,5–6,4]*                   | 5,5 [4,5–6,4]                 |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л, | исходно         | 1,9 [1,3–2,5]                    | 2,0 [1,1–2,8]                 |
|                   | через 24 недели | 1,4 [1,1–2,0]                    | 1,5 [1,1–1,7]                 |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л, | исходно         | 3,4 [2,7–4,8]                    | 3,4 [2,4–4,5]                 |
|                   | через 24 недели | 2,5 [1,4–3,8]*                   | 3,6 [2,5–4,0]                 |
| ТГ, ммоль/л,      | исходно         | 1,7 [1,1–2,6]                    | 1,6 [1,2–2,4]                 |
|                   | через 24 недели | 1,2 [0,6–1,6]*                   | 1,4 [0,9–2,2]                 |

Примечание: \* – достоверность различий между исходным показателем и через 24 недели  $p < 0,001$ .

изменений липидного обмена обуславливает позитивное влияние аторвастатина на толщину КИМ ОСА у пациентов с ХОБЛ: в группе 1 она достоверно снизилась справа с 0,93 [0,86–1,06] мм до 0,88 [0,8–1,0] мм ( $p = 0,004$ ) и слева с 0,96 [0,9–1,06] мм до 0,94 [0,85–1,0] мм ( $p = 0,003$ ) через 24 недели приема аторвастатина (Табл. 5). В группе 2 (группа сравнения) КИМ выросла за период наблюдения: справа с 0,83 [0,8–0,97] мм до 0,92 [0,88–1,03] мм ( $p = 0,05$ ); слева с 0,9 [0,78–1,0] мм до 0,97 [0,86–1,03] мм ( $p = 0,08$ ).

Показатели диаметра плечевой артерии до и после пробы с реактивной гиперемией достоверно не изменились в обеих группах, суммарная их динамика привела к увеличению реактивности ПА. Исходно

в обеих группах отмечалась дисфункция эндотелия (ЭЗВД составляла менее 10%): в группе 1 ЭЗВД была 5,0 [2,4–12,0] %, в группе 2 – 9,5 [4,5–13,1] %, различия были статистически незначимы ( $p = 0,228$ ). Через 24 недели наблюдения в группе 1 (на фоне приема аторвастатина) эндотелиальная функция нормализовалась и составила 14,2 [9,5–17,4] % ( $p = 0,006$ ), тогда как в группе сравнения результаты пробы ЭЗВД несколько снижались и достигла 5,3 [4,0–9,0] % ( $p = 0,861$ ). Через 24 недели различия ЭЗВД между группами достигли уровня статистической значимости ( $p = 0,004$ ).

Полученные нами результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии аторвастатина на функцию эндотелия при



Таблица 5.  
Динамика  
показателей  
эндотелиальной  
функции,  
Me [25%–75%]

| Показатель                        | Группа 1<br>Аторвастатин, n = 61 |                               | Группа 2<br>Сравнение, n = 37 |                            |
|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
|                                   | Исходно                          | Через 24 недели               | Исходно                       | Через 24 недели            |
| КИМ правая, мм                    | 0,93 [0,86–1,06]                 | 0,88 [0,8–1,0]*               | 0,83 [0,8–0,97]               | 0,92 [0,88–1,03]           |
| КИМ левая, мм                     | 0,96 [0,9–1,06]                  | 0,94 [0,85–1,0]*              | 0,9 [0,78–1,0]                | 0,97 [0,86–1,03]           |
| Диаметр ПА до пробы, мм           | 4,8 [4,2–5,5]                    | 4,7 [4,2–5,3]                 | 4,5 [3,9–4,8]                 | 4,4 [4,2–4,7]              |
| Диаметр ПА после пробы, мм        | 5,1 [4,7–5,8]                    | 5,4 [5,1–5,9]                 | 4,7 [4,3–5,1]                 | 4,8 [4,6–5,1]              |
| ЭЗВД, %                           | 5,0 [2,4–12,0]                   | 14,2 [9,5–17,4]* <sup>§</sup> | 9,5 [4,5–13,1]                | 5,3 [4,0–9,0] <sup>§</sup> |
| V <sub>max</sub> до пробы, м/с    | 0,67 [0,52–0,78]                 | 0,59 [0,52–0,7]               | 0,61 [0,45–0,72]              | 0,73 [0,64–0,77]           |
| V <sub>max</sub> после пробы, м/с | 0,79 [0,65–1,01]                 | 0,86 [0,64–1,0]               | 0,74 [0,62–1,0]               | 0,8 [0,63–0,94]            |

КИМ – комплекс интима-медиа общей сонной артерии, ПА – плечевая артерия, ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация, V<sub>max</sub> – максимальная скорость.  
Примечание: \* – достоверность различий между исходным и последующим значением,  $p < 0,05$ ; <sup>§</sup> – достоверность различий между группами,  $p < 0,05$ .

обструктивной патологии легких. Молекулярные основы данного эффекта еще мало изучены. Помимо влияния статинов на экспрессию NO-синтазы [9], сообщается о подавлении статинами активности прооксидантных ферментов (например, NADPH-оксидазы) [11]. Н. Dang с соавторами [9] доказали способность аторвастатина устранять дисфункцию эндотелиальных клеток пупочной вены, вызванной ангиотензином II: показаны восстановление типовых клеточных реакций эндотелия на окислительный стресс, нормализация клеточного апоптоза и воспалительного ответа, восстанавливается экспрессия эндотелиальной NO-синтазы и ангиогенная функция эпителия пупочной вены. Аторвастатин препятствовал повреждению митохондрий, вызванного ангиотензином II.

Влияние статинов на функцию эндотелия изучается при различных заболеваниях. В метаанализе [12] L. Zhang с соавторами подтвердили позитивный результат применения аторвастатина в отношении эндотелиальной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом. В экспериментальном исследовании J.H. Chen с соавторами [13] доказали, что аторвастатин предотвращает нарушение ауторегуляции церебральных сосудов при субарахноидальном кровоизлиянии.

До сих пор до конца не ясно, в какой степени реакция плечевой артерии коррелирует с состоянием эндотелия легких. Даже собственно эпителий сосудов легких различается по функции и регуляции [14]. Косвенным образом функцию эндотелия легких можно оценить по уровню

давления в легочной артерии, однако на развитие легочной гипертензии влияет множество других факторов (обструкция легочных сосудов, гипертрофия их гладкомышечного слоя, фиброз и ремоделирование легочной ткани) [14]. Необходимы дальнейшие исследования по оценке функции эндотелия легочных сосудов и разработке способов воздействия на нее.

## Заключение

У пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких в сочетании с ИБС и АГ эндотелиальная дисфункция более выражена, чем у пациентов без пульмонологической патологии. Среди пациентов с ХОЗЛ 75,5% (n = 74) имели признаки эндотелиальной дисфункции, тогда как среди пациентов без заболеваний легких только 41,6% (n = 5),  $p = 0,034$ .

Применение аторвастатина улучшает функцию эндотелия периферических сосудов у пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой и пульмонологической патологией. Толщина КИМ ОСА при приеме аторвастатина через 24 недели снизилась с 0,93 мм до 0,88 мм справа ( $p = 0,004$ ) и с 0,96 мм до 0,94 мм слева ( $p = 0,003$ ). Эндотелий-зависимая вазодилатация через 24 недели приема аторвастатина увеличилась с 5,0%, до 14,2% ( $p = 0,006$ ). Через 24 недели приема аторвастатина различия ЭЗВД между группой вмешательства и группой сравнения достигли уровня статистической значимости ( $p = 0,004$ ).

## References

- Guerra S. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009, vol. 9, no. 5, pp. 409–416.
- Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) [electronic resource]. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2014. Available at: <https://goldcopd.org/asthma-copd-asthma-copd-overlap-syndrome>. (accessed 11.09.2017).
- Rothnie K.J., Yan R., Smeeth L., Quint J.K. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis [electronic resource]. *BMJ Open*, 2015, vol. 5, no. 9, e007824. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362660>. (accessed 11.03.2018).
- Tattersall M.C., Guo M., Korcarz C.E., Gepner A.D., Kaufman J.D., Liu K.J., Barr R.G., Donohue K.M., McClelland R.L., Delaney J.A., Stein J.H. Asthma predicts cardiovas-

- cular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, vol. 35, no. 6, pp. 1520–1525.
5. Khaddaj M.R., Mathew J.C., Kendrick D.J., Braun A.P. The vascular endothelium: A regulator of arterial tone and interface for the immune system. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2017, vol. 54, no. 7–8, pp. 458–470.
  6. Maruhashi T., Soga J., Fujimura N., Idei N., Mikami S., Iwamoto Y., Kajikawa M., Matsumoto T., Hidaka T., Kihara Y., Chayama K., Noma K., Nakashima A., Goto C., Tomiyama H., Takase B., Yamashina A., Higashi Y. Relationship between flow-mediated vasodilation and cardiovascular risk factors in a large community-based study. *Heart*, 2013, vol. 99, no. 24, pp. 1837–1842.
  7. Goldenberg N.M., Kuebler W.M. Endothelial cell regulation of pulmonary vascular tone, inflammation, and coagulation. *Compr Physiol*, 2015, vol. 5, no. 2, pp. 531–559.
  8. Ambrosino P., Lupoli R., Iervolino S., De Felice A., Pappone N., Storino A., Di Minno M.N.D. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Intern Emerg Med*, 2017, vol. 12, no. 6, pp. 877–885.
  9. Dang H., Song B., Dong R., Zhang H. Atorvastatin reverses the dysfunction of human umbilical vein endothelial cells induced by angiotensin II. *Exp Ther Med*, 2018, vol. 16, no. 6, pp. 5286–5297.
  10. Oesterle A., Laufs U., Liao J.K. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*, 2017, vol. 120, no. 1, pp. 229–243.
  11. Margaritis M., Channon K.M., Antoniades C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering. *Antioxid Redox Signal*, 2014, vol. 20, no. 8, pp. 1198–1215.
  12. Zhang L., Gong D., Li S., Zhou X. Meta-analysis of the effects of statin therapy on endothelial function in patients with diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 2012, vol. 223, no. 1, pp. 78–85.
  13. Chen J.H., Wu T., Yang L.K., Chen L., Zhu J., Li P.P., Hu X., Wang Y.H. Protective effects of atorvastatin on cerebral vessel autoregulation in an experimental rabbit model of subarachnoid hemorrhage. *Mol Med Rep*, 2018, vol. 17, no. 1, pp. 1651–1659.
  14. Lo C.C.W., Moosavi S.M., Bubb K.J. The Regulation of Pulmonary Vascular Tone by Neuropeptides and the Implications for Pulmonary Hypertension. *Front Physiol*. 2018, vol. 23, no. 9, pp. 1167. doi: 10.3389/fphys.2018.01167.

Поступила 25.03.2019