УДК 616.24-007.271-036.12:611.018.74:616.1-008-076]-08 Original research

ДИНАМІКА МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ЛЕГЕНЕВОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ

І.М. Фуштей, К.Л. Ніколаєва, Є.В. Сідь

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України» м. Запоріжжя, Україна

Ключові слова: *маркери ендотеліальної дисфункції, легенева гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, середній тиск у легеневій артерії, рофлуміласт.*

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 2 (94). С. 127-135.

DOI: *10.24061/2413-0737. XXIV.2.94.2020.53*

E-mai: *ekaterina-mileyko@ukr.net*

Мета роботи *– визначити динаміку маркерів ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень під впливом лікування.*

Матеріал і методи. *Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 170 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) віком від 40 до 65 років, з яких 123 пацієнти мали легеневу гіпертензію та 47 осіб були без неї. В амбулаторних умовах обстежено 31 практично здорову особу.*

Пацієнти з легеневою гіпертензією на фоні ХОЗЛ були розподілені на дві підгрупи спостереження залежно від лікування. Перша підгрупа застосовувала базисну терапію, а друга підгрупа - базисну терапію з додаванням рофлуміласту. Маркери ендотеліальної функції визначені при скринінгу та через 12 місяців спостереження.

Результати. *Медіана рівня ендотелину-1 у групі пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні ХОЗЛ склала 3,17 [2,19 ; 4,14] фмоль/мл і була достовірно вищою, як проти значення 1,78 [1,25 ; 2,18] фмоль/мл у групі хворих на ХОЗЛ без легеневої гіпертензії ($p < 0,05$), так і високодостовірно перевищувала в 10,2 раза рівень 0,31 [0,19 ; 0,36] фмоль/мл у групі здорових осіб ($p<0,05$). Сума метаболітів оксиду азоту (NO2+ NO3) достовірно була нижче (на 15,8 %) у групі осіб з легеневою гіпертензією на фоні ХОЗЛ проти значення 22,00 [21,00 ; 23,00] мкмоль/л у групі хворих на ХОЗЛ без легеневої гіпертензії, і високодостовірно нижче на 37 % порівняно з групою здорових осіб, де рівень цього показника склав 26,00 [25,00 ; 28,00] мкмоль/л ($p<0,05$).*

Далі проводили кореляційний аналіз. Визначені достовірні взаємозв'язки між наступними показниками: тривалістю ХОЗЛ і рівнем NO3 ($R = -0,29$, $p = 0,001$); тривалістю ХОЗЛ і рівнем NO2+ NO3 ($R = -0,26$, $p = 0,003$); середнім тиском у легеневій артерії і рівнем ендотеліну-1 ($R = +0,70$, $p = 0,001$); середнім тиском у легеневій артерії і рівнем NO2 ($R = -0,59$, $p = 0,001$); середнім тиском у легеневій артерії і NO2+ NO3 ($R = -0,50$, $p = 0,001$).

Рівні ендотеліну-1 та метаболітів оксиду азоту в плазмі крові хворих були зіставні між першою та другої підгрупами спостереження при скринінгу ($p > 0,05$). Через 12 місяців виявлено статистично значуще зниження на $\Delta 1\% = -57,53$ % ендотеліну-1 до 1,87 [1,44 ; 2,36] фмоль/мл у першій підгрупі і на $\Delta 2\% = -82,34$ % до 1,62 [1,37 ; 1,92] фмоль/мл у другій підгрупі. Через 12 місяців терапії в обох підгрупах рівень суми метаболітів оксидів азоту в плазмі крові достовірно збільшився на $\Delta 1\% = 10,00$ % до 21,00 [18,00 ; 23,00] мкмоль/л у підгрупі базисної терапії, і на $\Delta 2\% = 19,05$ % до 24,00 [22,00 ; 26,00] мкмоль/л у підгрупі рофлуміласту, ($p<0,05$). Визначалось статистично значуще розходження рівнів ендотеліну-1 та суми метаболітів оксиду азоту між підгрупами через 12 місяців лікування.

Висновки. *У пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень виникає ендотеліальна дисфункція, що характеризується збільшенням*

концентрації ендотеліну-1 та зменшенням метаболітів оксиду азоту в плазмі крові. Збільшення рівня ендотеліну-1 у плазмі крові має прямий кореляційний зв'язок зі значенням середнього тиску в легеневій артерії. Базисна терапія в пацієнтів із легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень покращує стан ендотеліальної функції, за збільшенням кінцевих метаболітів оксиду азоту у плазмі крові. При додаванні до базисної терапії рофлуміласту достовірно визначається більш виражене зменшення концентрації ендотеліну-1 в плазмі крові.

Ключевые слова: *маркеры эндотелиальной дисфункций, легочная гипертензия, хроническая обструктивна болезнь легких, среднее давление в легочной артерии, рофлумиласт.*

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 2 (94). С. 127-135.

ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ

И.М. Фуштей, Е.Л. Николаева, Е.В. Сидь

Цель работы *– определить динамику маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с легочной гипертензией на фоне хронической обструктивной болезни легких под влиянием лечения.*

Материал и методы. *Результаты исследования основаны на данных комплексного обследования 170 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в возрасте от 40 до 65 лет, из которых у 123 пациентов была легочная гипертензия и 47 человек были без нее. В амбулаторных условиях обследован 31 практически здоровый человек. Больные легочной гипертензией на фоне ХОБЛ были разделены на две подгруппы наблюдения в зависимости от лечения. Первая подгруппа применяла базисную терапию, а вторая подгруппа - базисную терапию с добавлением рофлумиласта. Маркеры эндотелиальной функции определены при скрининге и через 12 месяцев наблюдения.*

Результаты. *Медиана уровня эндотелина-1 в группе больных легочной гипертензией на фоне ХОБЛ составила 3,17 [2,19 ; 4,14] фмоль/мл и была достоверно выше, как против значения 1,78 [1,25; 2,18] фмоль/мл в группе больных ХОБЛ без легочной гипертензии ($p < 0,05$), так и высокодостоверно превышала в 10,2 раза уровень 0,31 [0,19 ; 0,36] фмоль/мл в группе здоровых лиц ($p<0,05$). Сумма метаболитов оксида азота (NO2+NO3) была достоверно ниже (на 15,8 %) в группе больных легочной гипертензией на фоне ХОБЛ против значения 22,00 [21,00 ; 23,00] мкмоль/л в группе больных ХОБЛ без легочной гипертензии, и высокодостоверно ниже на 37 % по сравнению с группой здоровых лиц, где уровень этого показателя составил 26,00 [25,00 ; 28,00] мкмоль/л ($p<0,05$).*

Далее проводили корреляционный анализ. Определены достоверные взаимосвязи между следующими показателями: длительностью ХОБЛ и уровнем NO3 ($R = -0,29$, $p = 0,001$); длительностью ХОБЛ и уровнем NO2+NO3 ($R = -0,26$, $p = 0,003$); средним давлением в легочной артерии и уровнем эндотелина-1 ($R = +0,70$, $p = 0,001$); средним давлением в легочной артерии и уровнем NO2 ($R = -0,59$, $p = 0,001$); средним давлением в легочной артерии и NO2+ NO3 ($R=-0,50$, $p = 0,001$).

Уровни эндотелина-1 и метаболитов оксида азота в плазме крови больных были сопоставимы между первой и второй подгруппами наблюдения при скрининге ($p > 0,05$). Через 12 месяцев выявлено

статистически значимое снижение на Δ1% = -57,53 % эндотелина-1 до 1,87 [1,44 ; 2,36] фмоль/мл в первой подгруппе и на Δ2% = -82,34 % до 1,62 [1,37 ; 1,92] фмоль/мл во второй подгруппе. Через 12 месяцев терапии в обеих подгруппах уровень суммы метаболитов оксидов азота в плазме крови достоверно увеличился на Δ1% = 10,00 % до 21,00 [18,00 ; 23,00] мкмоль/л в подгруппе базисной терапии, и на Δ2% = 19,05 % до 24,00 [22,00 ; 26,00] мкмоль/л в подгруппе рофлумиласта, (p < 0,05). Выявлено статистически значимое различие уровней эндотелина-1 и суммы метаболитов оксида азота между подгруппами через 12 месяцев лечения.

Выводы. *У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких возникает эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся увеличением концентрации эндотелина-1 и снижением метаболитов оксида азота в плазме крови. Увеличение уровня эндотелина-1 в плазме крови имеет прямую корреляционную связь со значением среднего давления в легочной артерии. Базисная терапия у пациентов с легочной гипертензией на фоне хронической обструктивной болезнью легких улучшает состояние эндотелиальной функции, с увеличением конечных метаболитов оксида азота в плазме крови. При добавлении к базисной терапии рофлумиласта достоверно определяется более выраженное уменьшение концентрации эндотелина-1 в плазме крови.*

Key words: *markers of endothelial dysfunction, pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, mean pulmonary artery pressure, roflumilast.*

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 2 (93). P. 242-249.

THE DYNAMICS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS AMONG PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION ON THE BACKGROUND OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE UNDER THE INFLUENCE OF TREATMENT

I.M. Fushtey, K.L. Nikolaieva, E.V. Sid'

The objective of the research *- to determine the dynamics of endothelial dysfunction markers among patients with pulmonary hypertension on the background of chronic obstructive pulmonary disease under the influence of treatment.*

Material and methods. *The results of the study are based on data from a comprehensive survey of 170 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) aged from 40 to 65 years, 123 of which had pulmonary hypertension and 47 ones had no pulmonary hypertension. Also 31 almost healthy people were examined on an outpatient basis.*

Patients with pulmonary hypertension on a background of COPD were divided into two subgroups of observations depending on the treatment. The first subgroup was used as the background therapy and the second subgroup - background therapy with the roflumilast. Markers of endothelial function were determined during screening and after 12 months of follow-up.

Results. *The median level of endothelin-1 in the group of patients with pulmonary hypertension on the background of COPD was 3.17 [2.19 ; 4.14] fmol/ml and was significantly higher, both against the value of 1.78 [1.25 ; 2.18] fmol/ml in the group of COPD patients without pulmonary hypertension (p < 0.05), and 10.2 times higher than versus the level of 0.31 [0.19 ; 0.36] fmol/ml in the group of healthy individuals (p<0.05). The amount of nitrogen oxide metabolites (NO2+NO3) was significantly lower (by 15.8 %) in the group of patients with pulmonary hypertension on the background of COPD versus the value of 22.00 [21.00 ; 23,00] mmol/l in the group of COPD patients*

without pulmonary hypertension, and is 37 % lower than in the group of healthy individuals, where the level of this indicator was 26,00 [25,00 ; 28,00] mmol/l (p<0.05).

Then a correlation analysis was performed. Significant relationships were determined between the following indicators: duration of COPD and NO3 level (R = -0.29, p = 0.001); duration of COPD and NO2+ NO3 level (R - 0.26, p = 0.003); mean pulmonary artery pressure and endothelial-1 level (R = +0.70, p = 0.001); mean pulmonary artery pressure and NO2 level (R = -0.59, p = 0.001); mean pulmonary artery pressure and NO2+ NO3 (R = -0.50, p = 0.001).

The level of endothelin-1 and nitrogen oxide metabolites in the blood plasma of patients was comparable between the first and second subgroups of observation during screening (p > 0.05). After 12 months, there was a statistically significant decrease of Δ1% = -57.53 % endothelin-1 to 1.87 [1.44; 2.36] fmol/ml in the first subgroup and Δ2% = -82.34 % to 1.62 [1.37; 1.92] fmol/ml in the second subgroup. After 12 months of therapy in both subgroups, the level of total nitrogen oxide metabolites in blood plasma significantly increased Δ1% = 10.00 % to 21.00 [18.00 ; 23.00] mmol/l in the basic therapy subgroup, and Δ2% = 19.05 % to 24.00 [22.00; 26.00] mmol/l in the roflumilast subgroup, (p < 0.05). A statistically significant difference in endothelin-1 levels and the amount of nitrogen oxide metabolites between subgroups was determined after 12 months of treatment.

Conclusions. *Among patients with COPD, endothelial dysfunction occurs, characterized by an increase in the concentration of endothelin-1 and a decrease in nitrogen oxide metabolites in the blood plasma. An increase in the level of endothelin-1 in blood plasma has a direct correlation with the value of the mean pulmonary artery pressure. Background therapy among patients with pulmonary hypertension on the background of COPD improves the state of endothelial function, with increased nitrogen oxide metabolites in the blood plasma. When added to background therapy, roflumilast significantly reduced the concentration of endothelin-1 in blood plasma.*

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) значно впливає на якість життя, істотно обмежуючи фізичні можливості осіб, що страждають цим захворюванням . Поширеність ХОЗЛ у всьому світі становить близько 7,6 %, і є однією з головних причин захворюваності та смертності в сучасному суспільстві. Рівень смертності пацієнтів істотно збільшується з віком після 45 років, за даними ВООЗ, це четверта причина смерті у світі, і 5,6 % усіх смертей зумовлене саме ХОЗЛ. На думку експертів GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), смертність від ХОЗЛ до 2030 року посяде третє місце серед усіх причин смерті [1,2].

Актуальною медико-соціальною проблемою сучасності є розвиток легеневої гіпертензії (ЛГ) у пацієнтів, які мають ХОЗЛ. В Україні даних про поширеність і смертність від ЛГ та її різних форм немає, що пов'язано з відсутністю єдиного методично-консультативного центру та реєстру цих пацієнтів [3,4].

За сучасними уявленнями важливою ланкою патогенезу ЛГ є ендотеліальна дисфункція легеневих судин, що призводить до збільшення продукції активних судинних медіаторів, таких як ендотелін-1 (Ен-1), який має судинозвужувальний ефект. Вона може розвиватися як за спадковими механізми, так і під впливом чинників зовнішнього середовища, що змінюють баланс судинозвужувальних та вазодилатуючих медіаторів. Підвищення продукції Ен-1, у судинному ендотелії, викликає ремоделювання легеневої судинної мережі, що призводить до розвитку легеневої гіпертензії у хворих на ХОЗЛ. Підвищена продукція Ен-1, з одного боку, та зниження рівня оксиду азоту (NO)- з іншого, веде до порушення вазоактивної властивості легеневих судин та їх вазоконстрикції [5, 6].

На сьогодні існує мало інформації про роль ендотеліальної дисфункції у перебігу легеневої гіпертензії у пацієнтів з ХОЗЛ. Визначення біомаркерів ендотеліальної функції може бути корисним напрямком визначення ефективності лікування пацієнтів, які мають легеневу гіпертензію на фоні хронічного обструктивного захворювання легень, що визначило мету даної роботи.

Мета роботи. Визначити динаміку маркерів ендоте-

ліальної дисфункції у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень під впливом лікування.

Матеріал і методи. Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 170 хворих на ХОЗЛ віком від 40 до 65 років, з яких 123 мали легеневу гіпертензію, та 47 осіб − без неї. У період 2015-2018 років проводили обстеження пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні Комунальної установи «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради. В амбулаторних умовах обстежено 31 практично здорову особу.

Після підписання «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні» досліджуваним були проведені загальноклінічні, інструментальні та лабораторні обстеження з метою верифікації діагнозу та визначення супутньої патології. Методи дослідження обрані згідно з наказами МОЗ України № 555 від 27.06.13 року та № 614 від 21.06.2016 року з урахуванням рекомендацій GOLD (updated 2016).

Критеріями включення у дослідження були: пацієнти чоловічої і жіночої статі від 40 до 65 років; відома тривалість ХОЗЛ більше року; інформована згода пацієнта для участі у дослідженні.

Критеріями виключення із дослідження були: клінічно значуща коморбідна патологія; наявність декомпенсованого цукрового діабету; наявність інфаркту міокарда в анамнезі; хронічна серцева недостатність IIБ - III стадії; онкологічні захворювання; наявність протипоказань щодо призначення препаратів та їх компонентів; наркоманія, алкогольна залежність, наявність психічних розладів; відмова хворого від участі в дослідженні.

Після встановлення відповідності пацієнтів щодо критеріїв включення / виключення дослідження, їх розподіляли на групи залежно від наявності легеневої гіпертензії. Групи були однорідні за віком і соціальним статусом:

- до першої групи увійшли 123 пацієнти з ЛГ на фоні ХОЗЛ (медіана віку склала 59,0 [51,0 ; 65,0] років);
- до другої - 47 пацієнтів з ХОЗЛ без ЛГ (медіана віку 58,0 [50,0 ; 65,0] років);
- до третьої групи − 31 практично здорова особа (медіана віку склала 56,0 [54,0 ; 58,0] років).

Хворі на ЛГ на фоні ХОЗЛ були розподілені на дві підгрупи спостереження залежно від лікування. Перша підгрупа (n = 62) застосовувала базисну терапію, а друга підгрупа (n = 61) - базисну терапію з додаванням рофлуміласту.

Характеристика пацієнтів, залучених у дослідження. У групі хворих на ЛГ на фоні ХОЗЛ 24 (19, %) особи мали II стадію захворювання і 99 (80,5 %) - III стадію, у групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ було 11 (23,4 %) осіб з II стадією і 36 (76,6 %) - з III стадією. Групи хворих були зіставні за часткою стадій ХОЗЛ (p > 0,05). У групі ЛГ на фоні ХОЗЛ медіана середнього тиску в легеневій артерії (СТЛА) склала 31,00 [29,00 ;42,00] мм рт.ст., з I ступенем ЛГ було 84 (68,3 %) пацієнти і 39 (31,7 %) осіб мали II ступінь ЛГ.

Визначення ендотеліну-1. Кількісний вміст ендотеліну-1 у плазмі крові визначали імуноферментним методом із використанням набору реактивів «Endothelin-1 ELISA kit» (Biomedica, Австрія) згідно з доданою інструкцією. Оцінку оптичної щільності проводили спектрофотометричним методом при довжині хвилі λ = 540 нм. Величину екстинкції визначали за допомогою планшетного напівавтоматичного аналізатора «SUNRISE TS» (Австрія). Вміст ендотеліну-1 у плазмі крові виражали у фмоль/мл.

Визначення кінцевих стабільних метаболітів оксиду азоту. Проводили за методом, що базується на відновленні нітратів до нітритів із визначенням останніх за реакцією з реактивом Гріса. Вимірювали оптичну щільність на спектрофотометрі СФ-46 (ФЕК) при довжині хвилі λ = 540 нм. Розрахунок кількості нітритів здійснювали за калібрувальним графіком, що будували за нітритом азоту. При дослідженні отримували три результати: вміст нітрит-іонів (NO2) (мкмоль/л), вміст нітрат-іонів (NO3) (мкмоль/л) та загальний вміст нітрит та нітрат-іонів (NO2+ NO3) (мкмоль/л).

Лікування пацієнтів. Пацієнтам рекомендували припинити паління, підтримувати фізичну активність. Як базисну терапію призначали комбінацію селективного агоніста β2-адренорецепторів форматерол («Adamed», Польща) 12 мкг 1 інгаляція 2 рази на добу та М-холіноблокатор тривалої дії у вигляді тіотропію броміду («Спірива респімат», Німеччина) 2,5 мкг 2 дози 1 раз на добу. Додатково, методом адаптованої рамдомізації призначали інгібітор фосфодіестерази-4 - рофлуміласт (Даксас, Takeda, Німеччина) 500 мг 1 раз на добу.

Статистична обробка отриманих результатів. Проводили визначення розподілу даних із використанням критерію Шапіро-Уїлка, далі використовували метод описової статистики з розрахунком медіани та міжквартильного розмаху Me [25 ; 75], вказували обсяг аналізованої групи (n). Порівняння двох груп із параметричним розподілом проводили за допомогою критерію Стьюдента (t-тест): непарний - для порівняння незалежних вибірок і парний - при вивченні динаміки показників у середині груп. При розподілі, відмінному від нормального, аналізували за допомогою непараметричних тестів: при порівнянні двох незалежних вибірок - метод Манна-Уітні (U-тест), а при оцінці динамічних змін усередині груп - метод Вілкоксона (W-тест). За рівень статистичної значущості (p) приймали рекомендований для медико-біологічних досліджень нижче 0,05. Виявлення взаємозв'язків між кількісними показниками проводили за допомогою кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції із визначенням спрямованості зв'язку. При параметричному розподілі даних застосовували метод Пірсона (r), а при розподілі, відмінному від нормального - непараметричний метод Спірмена (R).

Оцінку динаміки показників під впливом терапії проводили з розрахунком Δ% індивідуально для кожного пацієнта. У подальшому обчислювали Me [25 ; 75] для Δ% по вибірці за допомогою описової статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. Оцінювали маркери ендотеліальної функції в обстежених осіб при скринінгу. Результати представлені в таблиці 1.

Медіана рівня Ен-1 у групі хворих на ЛГ на фоні ХОЗЛ склала 3,17 [2,19 ; 4,14] фмоль/мл і була достовірно вищою, як проти значення 1,78 [1,25 ; 2,18] фмоль/мл у групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ ($p < 0,05$), так і високодостовірно перевищувала в 10,2 раза рівень 0,31 [0,19 ; 0,36] фмоль/мл у групі здорових осіб ($p<0,05$). Рівень 1,78 [1,25 ; 2,18] фмоль/мл цього показника у групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ достовірно був у 5,7 раза вище, ніж у групі здорових осіб ($p < 0,05$).

Значення показника NO2 у групі хворих на ЛГ на фоні ХОЗЛ склало 7,00 [5,00 ; 8,00] мкмоль/л і було достовірно нижче, як проти - 8,00 [8,00 ; 9,00] мкмоль/л у групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ ($p < 0,05$), так і порівняно зі здоровими особами, де рівень склав 10,00 [9,00; 11,00] мкмоль/л, ($p < 0,05$). Достовірно рівень цього показника був на 14,3 % нижче у групі хворих на ЛГ на фоні ХОЗЛ проти значення 8,00 [8,00 ; 9,00] мкмоль/л у групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ ($p < 0,05$).

Такий показник, як NO3 у групах хворих на ХОЗЛ з ЛГ і без неї склав 12,00 [11,00 ; 14,00] мкмоль/л і 14,00 [12,00 ; 14,00] мкмоль/л відповідно та був достовірно нижче проти рівня 16,00 [14,00; 17,00] мкмоль/л у групі здорових осіб, ($p < 0,05$). Достовірна різниця рівня цього показника у групі осіб з ЛГ на фоні ХОЗЛ була нижче на 16,7 % порівняно зі значенням у групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ ($p < 0,05$).

Сума метаболітів оксиду азоту (NO2+ NO3) достовірно була нижче (на 15,8 %) у групі пацієнтів з ЛГ на фоні ХОЗЛ проти значення 22,00 [21,00; 23,00] мкмоль/л у групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ, і високодостовірно нижче на 37 % порівняно з групою здорових осіб, де рівень цього показника склав 26,00 [25,00; 28,00] мкмоль/л ($p<0,05$). У групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ медіана NO2+NO3 достовірно була нижче на 18,2% проти значення 26,00 [25,00; 28,00] мкмоль/л групи здорових осіб ($p < 0,05$).

Далі проводили кореляційний аналіз. Визначені достовірні взаємозв'язки між наступними показниками: тривалістю ХОЗЛ і рівнем NO3 ($R = -0,29$, $p = 0,001$); тривалістю ХОЗЛ і рівнем NO2+ NO3 ($R = -0,26$, $p = 0,003$); СТЛА і рівнем Ен-1 ($R = +0,70$, $p = 0,001$); СТЛА і рівнем NO2 ($R = -0,59$, $p = 0,001$); СТЛА і NO2+ NO3 ($R = -0,50$, $p = 0,001$).

Маркери ендотеліальної функції були визначені при скринінгу та через 12 місяців спостереження. Результати представлені в таблиці 2.

Рівень Ен-1 у плазмі крові при скринінгу склав 3,36 [2,48 ; 4,19] фмоль/мл у першій підгрупі і був порівняний зі значенням 3,00 [2,16 ; 3,81] фмоль/мл другої підгрупи спостереження ($p > 0,05$). Через 12 місяців виявлено статистично значуще зниження на $\Delta 1\% = -57,53$ % даного показника до 1,87 [1,44 ; 2,36] фмоль/мл у першій підгрупі і на $\Delta 2\% = -82,34$ % до 1,62 [1,37; 1,92] фмоль/мл у другій підгрупі. Значення Ен-1 через 12 місяців статистично достовірно було нижчим у підгрупі рофлуміласту 1,62 [1,37; 1,92] фмоль/мл проти рівня 1,87 [1,44; 2,36] фмоль/мл у підгрупі базисної терапії ($p < 0,05$).

При скринінгу рівень NO2 був порівняний між обома підгрупами спостереження - 7,00 [5,00; 8,00] мкмоль/л у першій проти 7,00 [5,00; 8,00] мкмоль/л у другій ($p > 0,05$). У першій підгрупі через 12 місяців лікування збільшення даного показника до 8,00 [6,00; 9,00] мкмоль/л було достовірним і становило $\Delta 1\% = 14,29$ %, тоді як у другій підгрупі збільшення було більш вираженим $\Delta 2\% = 20,00$ % і виявлялось вірогідне розходження між підгрупами за досягнутими рівнями ($p<0,05$).

В обох підгрупах при скринінгу були зіставні значення NO3 ($p > 0,05$). Більш виражене збільшення даного показника через 12 місяців лікування відзначалося в підгрупі рофлуміласту $\Delta 2\% = 17,65$ %, ніж у підгрупі базисної терапії $\Delta 1\% = 7,69$ %, і при цьому досягалося статистично значуща відмінність між його рівнями 15,00 [14,00; 17,00] мкмоль/л проти 13,00 [12,00; 14,00] мкмоль/л відповідно, ($p<0,05$).

При скринінгу не було статистично значущих відмінностей між підгрупами за рівнями суми метаболітів оксиду азоту ($p > 0,05$). Через 12 місяців терапії в обох підгрупах рівень суми метаболітів оксиду азоту у плазмі крові достовірно збільшився на $\Delta 1\% = 10,00$ % до 21,00 [18,00; 23,00] мкмоль/л у підгрупі базисної терапії, і на $\Delta 2\% = 19,05$ % до 24,00 [22,00 ; 26,00] мкмоль/л у підгрупі рофлуміласту, ($p<0,05$). Визначалось статистично значуще розходження рівнів NO2+NO3 між підгрупами через 12 місяців лікування.

Стан ендотеліальної функції у пацієнтів з ЛГ на фоні ХОЗЛ залишається недостатньою вивченою темою, яка представлена у невеликій кількості робіт. Отримані нами результати цілком вкладаються в теорію, що наявність етіологічних факторів розвитку ХОЗЛ сприяє змінам у ендотелії легеневих судин. Ці порушення можуть виникати в результаті різних механізмів, включаючи втрату легеневої судинної ємності внаслідок руйнування паренхіми, гіпоксичну вазоконстрикцію легеневих артерій та інші [7].

Іншим ключовим механізмом у патогенезі ЛГ є порушення синтезу або біодоступності оксиду азоту. Роль NO у регуляції судинного тонусу відома, він володіє вазодилатуючим і антипроліферативним ефектами. Збільшення концентрації ендотеліну призводить до зниження рівня оксиду азоту, що викликає стійке звуження легеневих судин [8, 9].

У хворих на ХОЗЛ при розвитку ЛГ відзначається порушення вироблення NO, що веде до хронічної вазоконстрикції. Стійка вазоконстрикція, порушення балансу між вазодилатуючими і вазоконстрикторними речовинами, звуження просвіту спричиняє потовщення легеневої артерії, що, у свою чергу, призводить до стійкого підвищення тиску в ній. Цей судинозвужувальний ефект посилюється за рахунок зниження судинорозширювальної здатності дистального відділу легеневої артерії [10, 11].

Таблиця 1

Маркери ендотеліальної функції в обстежених осіб (Me [25 ; 75], n = 201)

Показник, одиниця вимірювання	ЛГ на фоні ХОЗЛ (n = 123)	ХОЗЛ без ЛГ (n = 47)	Здорові особи (n = 31)
	1	2	3
Ен-1, фмоль/мл	3,17 [2,19 ; 4,14]	1,78 [1,25 ; 2,18]	0,31 [0,19 ; 0,36]
p-рівень	p1-2 < 0,001	p2-3 < 0,001	p1-3 < 0,001
NO2, мкмоль/л	7,00 [5,00 ; 8,00]	8,00 [8,00 ; 9,00]	10,00 [9,00 ; 11,00]
p-рівень	p1-2 = < 0,001	p2-3 < 0,001	p1-3 = < 0,001
NO3, мкмоль/л	12,00 [11,00 ; 14,00]	14,00 [12,00 ; 14,00]	16,00 [14,00 ; 17,00]
p-рівень	p1-2 = 0,007	p2-3 < 0,001	p1-3 < 0,001
NO2+ NO3, мкмоль/л	19,00 [17,00 ; 21,00]	22,00 [21,00 ; 23,00]	26,00 [25,00 ; 28,00]
p-рівень	p1-2 < 0,001	p2-3 < 0,001	p1-3 = < 0,001

Таблиця 2

Динаміка маркерів ендотеліальної функції під впливом терапії (Me [25 ; 75], n = 123)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи спостереження				p-рівень
	Перша (Базисної терапії) (n = 62)		Друга (Рофлуміласту) (n = 61)		
	При скринінгу	Через 12 місяців	При скринінгу	Через 12 місяців	
	1	2	3	4	
Ен-1, фмоль/мл	3,36 [2,48 ; 4,19]	1,87 [1,44 ; 2,36]	3,00 [2,16 ; 3,81]	1,62 [1,37 ; 1,92]	p1-3 = 0,45 p1-2 < 0,001 p3-4 < 0,001 p2-4 = 0,03
	Δ1 % = -57,53 [-95,81 ; -39,11]		Δ2 % = -82,34 [-125,41 ; -42,16		
NO2, мкмоль/л	7,00 [5,00 ; 8,00]	8,00 [6,00 ; 9,00]	7,00 [5,00 ; 8,00]	8,00 [7,00 ; 10,00]	p1-3 = 0,51 p1-2 < 0,001 p3-4 < 0,001 p2-4 = 0,02
	Δ1 % = 14,29 [12,50 ; 18,18]		Δ2 % = 20,00 [12,50 ; 28,57]		
NO3, мкмоль/л	12,00 [11,00 ; 13,00]	13,00 [12,00 ; 14,00]	13,00 [11,00 ; 14,00]	15,00 [14,00 ; 17,00]	p1-3 = 0,16 p1-2 < 0,001 p3-4 < 0,001 p2-4 < 0,001
	Δ1 % = 7,69 [7,14 ; 8,33]		Δ2 % = 17,65 [13,33 ; 22,22]		
NO2+ NO3, мкмоль/л	19,00 [16,00 ; 21,00]	21,00 [18,00 ; 23,00]	19,00 [17,00 ; 21,00]	24,00 [22,00 ; 26,00]	p1-3 = 0,25 p1-2 < 0,001 p3-4 < 0,001 p2-4 < 0,001
	Δ1 % = 10,00 [9,09 ; 12,00]		Δ2 % = 19,05 [16,67 ; 21,74]		

Ураження ендотелію можна розглядати як інтегративний концентратор, що запускає множинні патофізіологічні шляхи розвитку легеневої гіпертензії у хворих на ХОЗЛ. Краще розуміння патогенезу цього захворювання необхідне для того, щоб визначити нові молекулярні мішені для специфічних терапевтичних втручань у майбутньому [12].

На сьогодні інгібітор фосфодіестерази-4 – рофлуміласт включений у оновлені рекомендації GOLD, що базуються на принципах доказової медицини, як препарат лікування хворих на ХОЗЛ. У керівництві зазначається, що його дія зменшує запальний процес, який клінічно проявляється у цих пацієнтів [13].

Дані щодо клінічної та економічної ефективності свідчать про те, що рофлуміласт є важливим компонентом терапії, профілактики загострень у хворих з тяжким ХОЗЛ. Це також доведено за зниженням частоти госпіталізації цих пацієнтів [14].

На експериментальних моделях показана можливість інгібітора фосфодіестерази-4 послаблювати ЛГ, що індукована гіпоксією. Лікування рофлуміластом послаблює ремоделювання легеневих судин і розглядається як потенційно перспективний фармакологічний метод лікування хворих, які мають ЛГ на фоні ХОЗЛ [15, 16].

Висновки. У пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень виникає ендотеліальна дисфунк-

ція, що характеризується збільшенням концентрації ендотеліну-1 та зменшенням метаболітів оксиду азоту в плазмі крові. Збільшення рівня ендотеліну-1 у плазмі крові має прямий кореляційний зв'язок зі значенням середнього тиску в легеневій артерії.

Базисна терапія у пацієнтів із легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень покращує стан ендотеліальної функції, за збільшенням кінцевих метаболітів оксиду азоту в плазмі крові. При додаванні до базисної терапії рофлуміласту достовірно визначається більш виражене зменшення концентрації ендотеліну-1 у плазмі крові.

Перспективи подальших досліджень. Потенційно ендотелін-1 може бути використаний як прогностичний фактор при визначенні ризику несприятливого перебігу легеневої гіпертензії у хворих на ХОЗЛ. Майбутні дослідження повинні допомогти уточнити додаткову значимість для клініцистів визначення маркерів ендотеліальної функції у плазмі крові, з метою оцінки ефективності лікувальних програм.

Список літератури

1. Dury R. COPD and emotional distress: not always noticed and therefore untreated. Br J Community Nurs. 2016;21(3):138-41. DOI: 10.12968/bjcn.2016.21.3.138.

2. Rodriguez-Roisin R, Rabe KF, Vestbo J, Vogelmeier C. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 20th anniversary: a brief history of time. European Respiratory Journal. 2017;50:1-6. DOI: 10.1183/13993003.00671-2017.

3. Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, Sakamaki F, Emoto N, Kimura H, et al. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. Respirology. 2015;20(5):805-12. DOI: 10.1111/resp.12530.

4. Живило ІО, Радченко ГД, Сіренко ЮМ. Створення загальнодержавного реєстру хворих із легеневою гіпертензією - вимога сучасності? Український кардіологічний журнал. 2016;1:41-6.

5. Kwon YS, Chi SY, Shin HJ, Kim EY, Yoon BK, Ban HJ, et al. Plasma C-reactive protein and endothelin-1 level in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. J Korean Med Sci. 2010;25(10):1487-91. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.10.1487.

6. Dummer A, Rol N, Szulcek R, Kurakula K, Pan X, Visser BI, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension: loss of cilia length regulation upon cytokine stimulation. Pulm Circ. 2018;8(2):1-9. DOI: 10.1177/2045894018764629.

7. Ranchoux B, Antigny F, Rucker-Martin C, Hautefort A, Péchoux C, Bogaard HJ, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition in pulmonary hypertension. Circulation. 2015;131(11):1006-18. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008750.

8. Sun XZ, Li SY, Tian XY, Hong Z, Li JX. Effect of Rho kinase inhibitor fasudil on the expression ET-1 and NO in rats with hypoxic pulmonary hypertension. Clin Hemorheol Microcirc. 2019;71(1):3-8. DOI: 10.3233/CH-160232.

9. Seimetz M, Weissmann N. The Pulmonary Vasculature in Chronic Obstructive Lung Disease. In: Endothelial Signaling in Development and Disease. New York; 2015. 351-79 p.

10. Zanatta E, Polito P, Famoso G, Larosa M, De Zorzi E, Scarpieri E, et al. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disorders: Pathophysiology and treatment. Exp Biol Med. 2019;244(2):120-31. DOI: 10.1177/1535370218824101.

11. Li Xiao, Xiaoyong Tong. Advances in molecular mechanism of vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. Journal of Zhejiang University (Medical Science). 2019;48(1):102-10.

12. Kovacs G, Agusti A, Barberà JA, Celli B, Criner G, Humbert M, et al. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. Is there a pulmonary vascular phenotype? Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(8):1000-11. DOI: 10.1164/rccm.201801-0095PP.

13. Cazzola M, Rogliani P, Puxeddu E, Ora J, Matera MG. An overview of the current management of chronic obstructive pulmonary disease: can we go beyond the GOLD recommendations? Expert Rev Respir Med. 2018;12(1):43-54. DOI: 10.1080/17476348.2018.1398086.

14. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2015;385(9971):857-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62410-7.

15. Izikki M, Raffestin B, Klar J, Hatzelmann A, Marx D, Tenor H, et al. Effects of roflumilast, a phosphodiesterase-4 inhibitor, on hypoxia - and monocrotaline - induced pulmonary hypertension in rats. J Pharmacol Exp Ther. 2009;330(1):54-62. DOI: 10.1124/jpet.108.148742.

16. Arora TK, Sachdeva MK, Arora AK, Valecha N. Pharmacotherapy for Pulmonary Hypertension: Future Directions. Journal of Basic and Clinical Pharmacy. 2017;8:S039-S048.

References

1. Dury R. COPD and emotional distress: not always noticed and therefore untreated. Br J Community Nurs. 2016;21(3):138-41. DOI: 10.12968/bjcn.2016.21.3.138.

2. Rodriguez-Roisin R, Rabe KF, Vestbo J, Vogelmeier C. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 20th anniversary: a brief history of time. European Respiratory Journal. 2017;50:1700671. DOI: 10.1183/13993003.00671-2017.

3. Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, Sakamaki F, Emoto N, Kimura H, et al. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. Respirology. 2015;20(5):805-12. DOI: 10.1111/resp.12530.

4. Zhyvylo IO, Radchenko HD, Sirenko YuM. Stvorennia zahal'noderzhavnoho reiestru khvorykh iz lehenevoiu hipertenziieiu - vymoha suchasnosti? [Creating a national registry of patients with pulmonary hypertension - a modern requirement?]. Ukrains'kyi kardiolohichnyi zhurnal. 2016;1:41-6. (in Ukrainian).

5. Kwon YS, Chi SY, Shin HJ, Kim EY, Yoon BK, Ban HJ, et al. Plasma C-reactive protein and endothelin-1 level in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. Journal of Korean Medical Science. 2010;25(10):1487-91. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.10.1487.

6. Dummer A, Rol N, Szulcek R. Kurakula K, Pan X, Visser BI, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension: loss of cilia length regulation upon cytokine stimulation. Pulm Circ. 2018;8(2):1-9. DOI: 10.1177/2045894018764629.

7. Ranchoux B, Antigny F, Rucker-Martin C, Hautefort A, Péchoux C, Bogaard HJ, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition in pulmonary hypertension. Circulation. 2015;131(11):1006-18. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008750.

8. Sun XZ, Li SY, Tian XY, Hong Z, Li JX. Effect of Rho kinase inhibitor fasudil on the expression ET-1 and NO in rats with hypoxic pulmonary hypertension. Clin Hemorheol Microcirc. 2019;71(1):3-8. DOI: 10.3233/CH-160232.

9. Seimetz M, Weissmann N. The Pulmonary Vasculature in Chronic Obstructive Lung. In: Disease in Endothelial Signaling in Development and Disease. New York; 2015. 351-79 p.

10. Zanatta E, Polito P, Famoso G, Larosa M, De Zorzi E, Scarpieri E, et al. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disorders: Pathophysiology and treatment. Exp Biol Med. 2019;244(2):120-31. DOI: 10.1177/1535370218824101.

11. Li Xiao, Xiaoyong Tong. Advances in molecular mechanism of vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. Journal of Zhejiang University (Medical Science). 2019;48(1):102-10.

12. Kovacs G, Agusti A, Barberà JA, Celli B, Criner G, Humbert M, et al. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. Is there a pulmonary vascular phenotype? Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(8):1000-11. DOI: 10.1164/rccm.201801-0095PP.

13. Cazzola M, Rogliani P, Puxeddu E, Ora J, Matera MG. An overview of the current management of chronic obstructive pulmonary disease: can we go beyond the GOLD recommendations? Expert Rev Respir Med. 2018;12(1):43-54. DOI: 10.1080/17476348.2018.1398086.

14. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2015;385(9971):857-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62410-7.

15. Izikki M, Raffestin B, Klar J, Hatzelmann A, Marx D, Tenor H, et al. Effects of roflumilast, a phosphodiesterase-4 inhibitor, on hypoxia - and monocrotaline - induced pulmonary hypertension in rats. J Pharmacol Exp Ther. 2009;330(1):54-62. DOI: 10.1124/jpet.108.148742.

16. Arora TK, Sachdeva MK, Arora AK, Valecha N. Pharmacotherapy for Pulmonary Hypertension: Future Directions. Journal of Basic and Clinical Pharmacy. 2017;8:S039-S048.

Відомості про авторів

Фуштей І. М. – д. мед. н., професор кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна.

Ніколаєва К.Л. – аспірант кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна.

Сідь Є. В. – канд. мед. наук, доцент кафедри медицини невідкладних станів, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна.

Сведения об авторах

Фуштей И. – д.мед.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и эндокринологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, Украина.

Николаева Е.Л. – аспирант кафедры терапии, клинической фармакологии и эндокринологии, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, Украина.

Сидь Е. В. – канд.мед. наук, доцент кафедры медицины неотложных состояний, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, Украина.

Information about the authors

Fushtey I. M. – PhD, MD, Professor of Therapy, Clinical Pharmacology & Endocrinology Department, State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine», Zaporizhzhia, Ukraine.

Nikolaieva K.L. – Postgraduate student of Therapy, Clinical Pharmacology & Endocrinology Department, State Institution «Zaporizhia Medical Academy of Post-graduate Education of Ministry of Health of Ukraine», Zaporizhzhia, Ukraine.

Syd` Ye.V. – PhD, prof. assistant of the Department of the Emergency care, State Institute «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine», Zaporizhzhia, Ukraine.

Надійшла до редакції 30.04.2020

Рецензент — проф. Тащук В.К.

© І.М. Фуштей, К.Л. Ніколаєва, Є.В. Сідь, 2020