

© Коллектив авторов, 2014

## Особенности факторов риска, системного воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца

О.В. БЕЛАН, И.П. КАЙДАШЕВ, О.А. БОРЗЫХ

Кафедра внутренней медицины №3 Украинской медицинской стоматологической академии, Полтава, Украина

## The features of risk factors, systemic inflammation, and endothelial dysfunction in patients with asthma concurrent with coronary heart disease

O.V. BYELAN, I.P. KAYDASHEV, O.A. BORZYKH

Internal Medicine Department Three, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

### Резюме

**Цель исследования.** Выявить факторы риска (ФР), оценить влияние системного воспаления и дисфункции эндотелия (ДЭ) на развитие бронхиальной астмы (БА) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) и определить степень контроля заболевания.

**Материалы и методы.** В клиническое исследование включили 50 больных БА в возрасте 40—75 лет, которые страдали ИБС. У всех больных оценивали функцию внешнего дыхания (ФВД), регистрировали электрокардиограмму, артериальное давление и антропометрические показатели, проводили велоэргометрию. Осуществляли сбор анамнестических и аллергологических данных, оценку ФР и базисную терапию. Проводили оценку лабораторных показателей крови и мочи, функции эндотелия с определением диаметра плечевой артерии (ПА) и максимальной линейной скорости кровотока (ТАМХ) при зависимой и независимой от эндотелия вазодилатации (ЗЭВД и НЗЭВД).

**Результаты.** Выявлено, что развитие БА на фоне ИБС ассоциируется с такими ФР, как женский пол (66%), наследственный характер БА (40%) и ИБС (76%), АГ (86%), ожирение (42%), курение (7%), наличие вредных факторов на производстве (20%) и дислипидемия. В ходе лабораторного исследования у 16 (32%) пациентов с БА на фоне ИБС выявлены положительная реакция на наличие С-реактивного белка (СРБ), а также повышение уровня холестерина в крови. У больных БА в сочетании с ИБС при пробе с реактивной гиперемией диаметр ПА достоверно увеличился до  $4,27 \pm 0,3$  мм, при пробе с нитроглицерином — до  $4,54 \pm 0,03$  мм по сравнению с исходными показателями ( $p < 0,01$ ). У большинства больных отмечены выраженные и частые симптомы болезни, высокая частота обострений, нарушение ФВД и потребность в бронхолитиках неотложной помощи.

**Заключение.** В возникновении БА в сочетании с ИБС важную роль играют ФР, которые способствуют развитию этой патологии, а именно: женский пол, наследственность, АГ, ожирение и дислипидемия. Обнаружены нарушение ЗЭВД, НЗЭВД и ТАМХ, гиперхолестеринемия и повышение уровня СРБ в крови. Базисная терапия у пациентов с БА в сочетании с ИБС не была оптимальной и достаточно эффективной, поскольку у 70% пациентов не достигнут контроль над заболеванием.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца, факторы риска, системное воспаление, дисфункция эндотелия.

**Aim.** To identify risk factors (RFs), to evaluate the impact of systemic inflammation and endothelial dysfunction on the development of asthma concurrent with coronary heart disease (CHD), and to determine the degree of control of the disease.

**Subjects and methods.** The clinical trial included 50 asthmatics aged 40—75 years with CHD. All the patients underwent external respiratory function (ERF) test, ECG, blood pressure and anthropometric measurements, and bicycle ergometry. Their medical and allergy history data were collected and RFs and basic therapy were assessed. Laboratory blood and urine values and endothelial function were estimated determining the brachial artery diameter and the time-averaged maximal linear velocity (TAMX) of blood flow in endothelium-dependent and endothelium independent vasodilation (VDV and VIDV).

**Results.** The development of asthma in the presence of CHD was found to be associated with RFs, such as female gender (66%), hereditary asthma (40%) and CHD (76%), hypertension (86%), obesity (42%), smoking (7%), occupational exposures (20%), and dyslipidemia. Laboratory tests in the asthmatic patients with CHD revealed a positive C-reactive protein reaction (CRP) in 16 (32%) patients and increased serum cholesterol levels. Reactive hyperemia and nitroglycerin tests in the patients with asthma concurrent with CHD showed that the BA diameter was significantly increased up to  $4.27 \pm 0.3$  and  $4.54 \pm 0.03$  mm, respectively, as compared to the baseline values ( $p < 0.01$ ). Most patients were observed to have marked and frequent symptoms of the disease, frequent asthma exacerbations, and impaired ERF and to need «rescue» bronchodilators.

**Conclusion.** RFs, such as female gender, family history, hypertension, obesity and dyslipidemia play an important role in the development of asthma concurrent with CHD. Impaired TAMX, VDV, and VIDV, hypercholesterolemia and higher CRP levels were detected. Basic therapy in the patients with asthma concurrent with CHD was not optimal or rather effective since disease control was not achieved in 70% of the patients.

**Key words:** asthma, coronary heart disease, risk factors, systemic inflammation, endothelial dysfunction.

АГ — артериальная гипертония  
АД — артериальное давление  
АлАТ — аланинаминотрансфераза  
АсАТ — аспаргатаминотрансфераза

БА — бронхиальная астма  
БАДД —  $\beta_2$ -агонист длительного действия  
ВЭМ — велоэргометрия  
ГКС — глюкокортикостероиды

ГПЖ — гипертрофия правого желудочка  
 ДАД — диастолическое АД  
 ДН — дыхательная недостаточность  
 ДЭ — дисфункция эндотелия  
 ЗЭВД — зависимая от эндотелия вазодилатация  
 ИБС — ишемическая болезнь сердца  
 ИГКС — ингаляционные ГКС  
 ИМТ — индекс массы тела  
 ИР — индекс реактивности  
 НГ — нитроглицерин  
 НЗЭВД — независимая от эндотелия вазодилатация  
 ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ОХС — общий холестерин  
 ПА — плечевая артерия  
 РГ — реактивная гиперемия  
 САД — систолическое АД  
 СРБ — С-реактивный белок  
 ТГ — триглицериды  
 ФВД — функция внешнего дыхания  
 ФК — функциональный класс  
 ФР — фактор риска  
 ЧДД — число дыхательных движений  
 ЭКГ — электрокардиограмма  
 ТАМХ — максимальная линейная скорость кровотока

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, которое часто сочетается с ишемической болезнью сердца (ИБС). По данным ряда авторов, сочетание БА и ИБС составляет 48—61,7% [1]. Несомненным является существование общих факторов риска (ФР), этиологических и патогенетических звеньев развития этих заболеваний [2, 3].

Вопрос о роли таких патогенетических факторов, как хроническое системное воспаление и дисфункция эндотелия (ДЭ) в развитии БА в сочетании с ИБС, остается открытым. Системное воспаление характеризуется нарушением метаболизма оксида азота, окислительным стрессом, что приводит к развитию ДЭ и продукции провоспалительных цитокинов [1]. Тяжесть клинического течения ИБС и степень поражения венечных артерий прямо коррелируют с ДЭ [4]. Благодаря современным исследованиям стало известно, что молекулярной основой формирования системного воспаления и ДЭ является активация ядерного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, которая наблюдается при воспалительных процессах в дыхательных путях при БА, атеросклеротическом поражении сосудов и ДЭ при ИБС [5—8]. Однако, несмотря на эти достижения, многие авторы отмечают, что не всегда удается достичь контроля и улучшения результатов лечения [9, 10], и это стимулирует к дальнейшему углубленному изучению факторов и механизмов развития патологии, анализу эффективности применяемых терапевтических средств.

Целью нашего исследования стали выявление ФР, оценка влияния системного воспаления и ДЭ на развитие БА в сочетании с ИБС и определение степени контроля заболевания.

## Материалы и методы

В клиническое исследование включили 50 больных БА в возрасте 40—75 лет, которые страдали ИБС, клиническая характеристика которых представлена в **табл. 1**. Исследование проводили с 2011 по 2013 г. на базе пульмонологического, терапевтического и амбулаторного отделений 1-й городской клинической больницы Полтавы. Перед началом все участники исследования подписали информированное согласие, было получено одобрение комиссии

по биоэтике Украинской медицинской стоматологической академии.

Диагноз БА подтверждали в соответствии с критериями Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA, 2009—2012) [11]. ИБС диагностировали у пациентов по наличию стенокардии напряжения I—IV функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов и явлений недостаточности кровообращения согласно Нью-Йоркской кардиологической классификации (NYHA).

Функцию внешнего дыхания (ФВД) оценивали с помощью спирометрии (спирограф Кардиоплюс, Украина) с бронходилатационным тестом (сальбутамолом) по критериям Американского и Европейского торакальных обществ. У пациентов регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ), проводили измерение артериального давления (АД) и велоэргометрию (ВЭМ) на велоэргометре Велоэрготест 05 (Украина) по методике ступенчатой возрастающей нагрузки с последующим увеличением мощности каждые 3 мин под контролем ЭКГ и АД. Критериями прекращения ВЭМ были общепринятые клинические или электрокардиографические признаки ишемии миокарда.

Обследование включало сбор анамнестических и аллергологических данных, выявление ФР (пол, наследственность БА и ИБС, ожирение, курение, вредные профессиональные факторы и дислипидемия). У больных оценивали антропометрические показатели — масса тела, рост, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Проводили оценку принимаемой пациентами базисной стандартной терапии.

Функцию эндотелия оценивали по методике, предложенной D. Celermajer и соавт. [12], на ультразвуковом сканере Ultima PA expert («Родмил», Украина) в триплексном режиме линейным датчиком рабочей частотой 5—12 МГц. В исходном состоянии измеряли диаметр плечевой артерии (ПА) и максимальную линейную скорость кровотока (ТАМХ). Зависимую от эндотелия вазодилатацию (ЗЭВД) определяли с помощью пробы с реактивной гиперемией (РГ), независимую от эндотелия вазодилатацию (НЗЭВД) — с помощью пробы с нитроглицерином (НГ). Оценивали изменение диаметра ( $\Delta\%$ ) и ТАМХ в ПА. После проведения проб рассчитывали индекс реактивности (ИР).

Лабораторные исследования включали выполнение общеклинического анализа крови, мочи, биохимического анализа крови — уровень глюкозы, билирубина, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), тимоловой пробы, общего белка, мочевины, креатинина, остаточного азота, триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), С-реактивного белка (СРБ) общепринятыми методами.

Статистический анализ данных проводили при помощи программы Statistica 6.0 («StatSoft», США). Для получения описательных характеристик изучаемых переменных (частот распре-

### Сведения об авторах:

Белан Оксана Васильевна — соискатель каф. внутренней медицины №3; e-mail: litwinenko.oxana@yandex.ru

Борzych Оксана Анатольевна — к.м.н., доц. каф. внутренней медицины №3; e-mail: oksana.borzykh@rambler.ru

### Контактная информация:

Кайдашев Игорь Петрович — д.м.н., проф., проректор по научной работе, зав. каф. внутренней медицины №3; Украина, 36011 Полтава, ул. Шевченко, д. 23; тел.: 380(532)27-0539; e-mail: kaidashev@yandex.ru

**Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов с БА в сочетании с ИБС**

Характеристика	Значение
Пол: мужчины/женщины	17 (34%)/33 (66%)
Возраст, годы	55,58±1,23
Масса тела, кг	83,72±2,56
Рост, см	166,82±1,13
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,0±0,25
Длительность заболевания, годы:	
БА	13,06±1,44 (от 2 до 41)
ИБС	5,1±0,43 (от 1 до 12)
БА в сочетании с ИБС	4,58±0,39 (от 1 до 12)
Наследственная обусловленность:	
БА	20 (40%)
ИБС	38 (76%)
АГ, стадия:	43 (86%)
I	11 (22%)
II	31 (62%)
III	1 (2%)
Нормальная масса тела	13 (26%)
Избыточная масса тела	16 (32%)
Ожирение, степень:	
1-я	15 (30%)
2-я	3 (6%)
3-я	3 (6%)
Курение	7 (14%)
Вредные профессиональные факторы	10 (20%)
Факторы, вызывающие развитие БА:	
неспецифические ирританты	50 (100%)
физическая нагрузка	46 (92%)
аллергены	40 (80%)
Степень тяжести БА:	
интермиттирующая	5 (10%)
персистирующая, степень:	
легкая	12 (24%)
средняя	12 (24%)
тяжелая	21 (42%)
ЧДД в минуту	От 16 до 21/17,42±0,17
ОФВ <sub>1</sub> , %	65,52±2,99
Индекс Тиффно	77,26±2,33
Стенокардия, ФК:	
I	18 (36%)
II	29 (58%)
III	2 (4%)
IV	1 (2%)
Частота сердечных сокращений, уд/мин	от 53 до 106/74,46±1,76
АД, мм рт.ст.:	
САД	137,3±1,42
ДАД	86,6±0,77
Нарушение ритма: экстрасистолия	2 (4%)
ГЛЖ	28 (56%)
ГПЖ	6 (12%)

*Примечание.* ЧДД — число дыхательных движений; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ГПЖ — гипертрофия правого желудочка.

лений, средних и стандартных ошибок средних) использовали соответствующие процедуры программы. Достоверность различий между показателями рассчитывали с применением теста для

попарно связанных величин (*t*). Зависимость тестируемых переменных оценивали с помощью корреляционного анализа Пирсона, ранговой корреляции Спирмена, линейной регрессии. Данные приведены в виде абсолютного числа (%) или среднего значения показателя (*M*) и стандартной ошибки среднего (*m*). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

## Результаты

По результатам исследования (см. табл. 1), у большинства больных имелись ФР: женский пол, отягощенная наследственность по БА и ИБС, АГ, ожирение, курение, вредные профессиональные факторы и дислипидемия. При детальном анализе анамнеза обнаружено, что у меньшего числа пациентов имелась наследственно обусловленная БА — у 20 (40%) против 30 (60%), тогда как, напротив, у большего числа больных в анамнезе отмечалась наследственно обусловленная ИБС — у 38 (76%) против 12 (24%). У 43 (86%) пациентов подтверждена АГ, у 74% — избыточная масса тела и ожирение. Вредные привычки, такие как курение, выявлены у 7 (14%) больных, отсутствие таковых — у 43 (86%). Вредные профессиональные факторы — биологическая и минеральная пыль, вредные газы и испарения выявлены у 10 (20%) человек. Среди причинных факторов, вызывающих развитие приступов БА, занимают неспецифические ирританты, которые отмечены у 50 (100%) обследованных, физическая нагрузка — у 46 (92%), аллергены — у 40 (80%).

По степени тяжести БА среди пациентов в исследовании преобладало персистирующее течение тяжелой степени — у 42% больных. Хроническая дыхательная недостаточность (ДН) I—III класса выявлена у 32 (64%) пациентов. Зарегистрировано нарушение ФВД по обструктивному типу, показатели обратимости объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) составили 20,22±1,48% (от 7 до 53%) и 353,28±20,49 мл (от 166 до 740 мл) соответственно.

По результатам ВЭМ, у пациентов преобладала стабильная стенокардия I—II ФК (94%). Выявлены нарушения ритма по типу экстрасистолии у 2 (4%) больных, ГЛЖ — у 28 (56%), ГПЖ — у 6 (12%). Хроническая сердечная недостаточность I—II ФК констатирована у 28 (56%) пациентов.

При лабораторном исследовании у пациентов с БА на фоне ИБС выявлены положительная реакция на провоспалительный фактор СРБ у 16 (32%) пациентов, а также повышение уровня ОХС в крови (табл. 2). Вместе с тем у этих пациентов не было статистически значимых изменений всех остальных показателей. Следовательно, при БА в сочетании с ИБС наблюдается проявление системного воспаления и дислипидемии в крови.

В ходе оценки функционального состояния эндотелия у всех пациентов с БА в сочетании с ИБС отмечено значительное нарушение его функции (табл. 3). Диаметр ПА при пробе с РГ достоверно увеличивался до 4,27±0,3 мм по сравнению с исходным (*p*<0,01). При вазодилатации, индуцированной НГ, диаметр ПА достоверно увеличивался до 4,54±0,03 мм по сравнению с исходным (*p*<0,01). Тест миогенной направленности показал, что у пациентов с БА в сочетании с ИБС при исходно одинаковой усредненной по времени ТАМХ в ответ на сублингвальный прием НГ наблюдалось недостаточное снижение

**Таблица 2. Данные лабораторного обследования пациентов с БА в сочетании с ИБС**

Показатель	Норма	$M \pm m$ (мин.—макс.)
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	4,0—5,5	4,28 $\pm$ 0,05 (4,04—4,50)
Гемоглобин, г/л	120—160	135,34 $\pm$ 1,95 (125,75—142,75)
Цветовой показатель	0,85—1,1	0,95 $\pm$ 0,01 (0,91—0,98)
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	4,0—9,0	7,00 $\pm$ 0,30 (5,23—8,48)
СОЭ, мм/ч	2—15	13,10 $\pm$ 1,15 (6,25—18,00)
Эозинофилы, %	0,5—5,0	2,44 $\pm$ 0,39 (1,00—3,00)
Базофилы, %	0—1,0	0,24 $\pm$ 0,10 (0,00—0,00)
Палочкоядерные, %	1,0—5,0	3,22 $\pm$ 0,28 (2,00—4,00)
Сегментоядерные, %	47,0—72	59,56 $\pm$ 1,38 (51,50—67,00)
Лимфоциты, %	19,0—37	27,48 $\pm$ 1,08 (22,00—33,75)
Моноциты, %	2,0—10	7,12 $\pm$ 0,42 (5,00—8,75)
Глюкоза крови, ммоль/л	3,3—5,5	4,62 $\pm$ 0,19 (4,03—5,00)
Билирубин:		
общий, мкмоль/л	8—21	11,37 $\pm$ 0,66 (8,00—12,00)
прямой, % от общего	25	3,17 $\pm$ 0,23 (2,00—3,00)
непрямой, % от общего	75	8,18 $\pm$ 0,45 (6,00—9,00)
АлАТ, ед/л	5—35	24,14 $\pm$ 3,39 (12,00—24,50)
АсАТ, ед/л	5—40	20,98 $\pm$ 2,07 (12,00—21,00)
Тимоловая проба, ед	До 4	1,90 $\pm$ 0,08 (1,60—2,18)
Общий белок, г/л	65—85	72,32 $\pm$ 0,72 (69,00—75,75)
ОХС, ммоль/л	3,6—4,5	5,56 $\pm$ 0,13 (4,80—6,23)
ТГ, ммоль/л	0,8—1,8	1,40 $\pm$ 0,08 (0,97—1,86)
Мочевина, ммоль/л	2,5—8,3	5,24 $\pm$ 0,16 (4,50—5,80)
Креатинин, мкмоль/л	50—120	79,94 $\pm$ 2,01 (71,00—88,00)
Остаточный азот, ммоль/л	17,5—35	25,38 $\pm$ 0,54 (23,00—26,00)
СРБ	Отрицательный	16 (32%)

**Таблица 3. Показатели ЗЭВД и НЗЭВД ПА обследованных пациентов с БА в сочетании с ИБС**

Показатель	Исходно		После пробы		$\Delta\%$ диаметр ПА
	диаметр ПА, мм	ТАМХ, см/с	диаметр ПА, мм	ТАМХ, см/с	
ЗЭВД (проба с РГ)	4,12 $\pm$ 0,03	5,97 $\pm$ 0,29	4,27 $\pm$ 0,3*	5,68 $\pm$ 0,28*	3,42 $\pm$ 0,17
НЗЭВД (проба с НГ)	4,12 $\pm$ 0,03	5,71 $\pm$ 0,28	4,54 $\pm$ 0,03*	6,05 $\pm$ 0,29*	9,76 $\pm$ 0,28

Примечание. Данные представлены как  $M \pm m$ . \* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходной пробой,  $t$ -критерий Стьюдента.

ТАМХ, что выражалось достоверным повышением показателей по сравнению с исходными ( $p < 0,01$ ).

У пациентов средние значения ИР при пробе РГ составили  $0,95 \pm 0,01$ , а при пробе с НГ —  $0,94 \pm 0,01$ . В ходе оценки ИР у пациентов с БА на фоне ИБС после пробы РГ в 7 (14%) случаях отмечался парадоксальный и в 43 (86%) отрицательный тип реакции кровотока. Вместе с тем после пробы с НГ эти показатели остались практически без изменений, у 10 (20%) человек наблюдался парадоксальный и у 39 (78%) отрицательный тип реакции кровотока. Положительный либо усиленный тип реакции кровотока в ответ на пробу РГ или прием НГ не выявлен ни у одного пациента. Таким образом, у пациентов с БА в сочетании с ИБС обнаружено нарушение функционального состояния эндотелия и скорости кровотока.

Пациенты с БА в сочетании с ИБС принимали препараты следующих групп:  $\beta$ -адреностимуляторы (сальбутамол) 50 (100%), метилксантины 12 (24%), антилейкотриены 3 (6%), глюкокортикостероиды (ГКС) (беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат) — ингаляционно 32 (64%) и в таблетках 5 (10%), ни-

траты 50 (100%), антиагреганты (аспирин) 27 (54%), диуретики 22 (44%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента 28 (56%), блокаторы кальциевых каналов 12 (24%).

Для лечения БА поддерживающую (контролирующую) терапию получали не все пациенты: только препараты неотложной помощи при необходимости принимали 13 (26%) больных. Ингаляционные ГКС (ИГКС) в низких дозах в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия (БАДД) принимали 12 (24%) человек, ИГКС в средних дозах с БАДД — 16 (32%), ИГКС в высоких дозах с БАДД — 4 (8%), ГКС внутрь принимали 5 (10%) пациентов.

Достижение и удержание контроля над заболеванием — основная цель лечения больных БА. Поэтому нами проведен мониторинг состояния пациентов путем оценивания ими достижения уровня контроля БА. Выявлено, что для быстрого купирования симптомов заболевания все больные принимали препарат неотложной помощи сальбутамол в минимальных количествах доз препарата в среднем  $14,04 \pm 2,43$  раза в неделю, в максимальных —  $18,84 \pm 3,05$  раза, из них 25% пациентов принимали более

29,5 ингаляции. Прием салбутамола ночью в течение 1 мес в среднем составил  $5,30 \pm 1,01$  раза, максимальное число пробуждений и неотложной помощи —  $6,19 \pm 0,90$ .

Контролируемое течение БА на фоне ИБС отмечено не у всех, так как дневные и ночные симптомы менее 2 раз в неделю/месяц регистрировали соответственно 19 (38%) и 24 (48%) пациентов. В то же время частично контролируемую либо неконтролируемую БА по наличию дневных и ночных симптомов более 2 раз в неделю/месяц отмечали соответственно 31 (62%) и 26 (52%) пациентов. Нормальные уровни  $\text{ОФВ}_1$  (>80% от прогнозированного индивидуального значения показателя) отмечены у 15 (30%) человек, тогда как уровни данного показателя <80% от прогнозированного либо индивидуального значения показателя, свидетельствующие о неконтролируемом течении БА, — у 35 (70%). Таким образом, у пациентов с БА в сочетании с ИБС констатировано недостаточно или полностью неконтролируемое течение заболевания.

Корреляционный анализ исследуемых показателей у пациентов с БА в сочетании с ИБС позволил выявить зависимость между степенью тяжести и длительностью течения БА ( $r = -0,438$ ;  $p < 0,05$ ); классом ДН ( $r = -0,588$ ;  $p < 0,05$ ); количеством принимаемого салбутамола в день/неделю/ночь ( $r = -0,566$ ;  $p < 0,05$  и  $r = -0,562$ ;  $p < 0,05$  и  $r = -0,431$ ;  $p < 0,05$  соответственно); ГПЖ ( $r = -0,374$ ;  $p < 0,05$ );  $\text{ОФВ}_1$  ( $r = 0,587$ ;  $p < 0,05$ ) и показателем изменения диаметра ПА  $\Delta\%$  при ЭЗВД ( $r = 0,514$ ;  $p < 0,05$ ). Уровень глюкозы в крови пациентов напрямую зависит от массы тела ( $r = 0,344$ ;  $p < 0,05$ ), ИМТ ( $r = 0,391$ ;  $p < 0,05$ ) и САД ( $r = 0,356$ ;  $p < 0,05$ ) пациентов. Уровень СРБ в крови пациентов зависит от класса сердечной недостаточности ( $r = 0,454$ ;  $p < 0,05$ ), ЧДД ( $r = 0,362$ ;  $p < 0,05$ ), количества приступов стенокардии в день ( $r = 0,381$ ;  $p < 0,05$ ) и количества принимаемого НГ в сутки ( $r = 0,381$ ;  $p < 0,05$ ). Изменения диаметра ПА  $\Delta\%$  при ЭЗВД коррелируют с длительностью течения БА ( $r = -0,553$ ;  $p < 0,05$ ), классом ДН ( $r = -0,779$ ;  $p < 0,05$ ), ЧДД ( $r = -0,485$ ;  $p < 0,05$ ), уровнем ОХС и ТГ в крови ( $r = -0,388$ ;  $p < 0,05$ ,  $r = -0,392$ ;  $p < 0,05$  соответственно).

Для определения показателей, определяющих степень тяжести БА на фоне ИБС, проведен линейный регрессионный анализ. В пошаговый дискриминантный анализ включены все показатели, включаемые в данное исследование и статистически значимые при однофакторном анализе. В обследованной когорте выявлена функциональная связь между параметрами степени тяжести БА и изменением диаметра ПА (показатель  $\Delta\%$ ) при ЭЗВД, которые описываются уравнением линейной регрессии: степень тяжести БА =  $33,58 + 0,471 \cdot \Delta\%$  ЭЗВД.

## Обсуждение

Последние десятилетия ознаменовались широким использованием лекарственных препаратов, улучшающих течение как БА, так и ИБС. Однако, несмотря на это, продолжается неуклонный рост заболеваемости и увеличивается число осложнений при БА в сочетании с ИБС [13]. Так, по результатам крупных рандомизированных исследований (CAMELOT, ACTION, EUROPA), ежегодная частота развития основных сосудистых осложнений (включая смерть и инфаркт миокарда) у больных ИБС составляет 1,5–3% в зависимости от исходной тяжести заболевания и наличия сопутствующих ФР [14]. Результаты нашей

работы показали, что развитие БА в сочетании с ИБС прямо связано с ФР и факторами, характеризующими степень тяжести заболевания.

Полученные нами данные подтвердили положение о том, что развитие БА на фоне ИБС ассоциируется с такими ФР, как женский пол (66%), наследственный характер БА (40%) и ИБС (76%), АГ (86%), ожирение (42%), курение (7%), вредные профессиональные факторы (20%) и дислипидемия. В подобном нашему исследовании показано, что ключевыми ФР являются женский пол, возраст моложе 46 лет, наличие наследственных аллергических заболеваний, ожирение, АГ, сахарный диабет, дислипидемия, курение и применение в курсе лечения ГКС [13].

Обсуждая вопрос участия ФР, необходимо учитывать также значение хронического системного воспаления и ДЭ в развитии заболевания. В последнее время все более отчетливо формируется две точки зрения по поводу основного инициирующего механизма развития БА в сочетании с ИБС, запускающего каскад процессов: 1) развитие системной хронической воспалительной реакции; 2) сбой в функционировании эндотелия.

Основным маркером острой фазы воспаления является СРБ, который стимулирует хемотаксис и адгезию моноцитов к эндотелию, секрецию провоспалительных цитокинов и подавляет эндотелиальную NO-синтазу. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов, которые также выявили повышенный уровень СРБ и связь с функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы у пациентов при БА и ИБС [15, 16]. Авторы показали, высокий уровень СРБ коррелирует с  $\text{ОФВ}_1$  и количеством эозинофилов в легких при БА, уровнем  $\alpha$ -фактора некроза опухоли, интерлейкинов-6, 18 и молекул адгезии (ICAM-1), тяжестью течения и вероятностью летального исхода ИБС; в целом это свидетельствует о взаимосвязи уровня СРБ и выраженности системных воспалительных проявлений в легочной и сердечно-сосудистой системах.

Доказано, что ДЭ является обязательным компонентом таких сердечно-сосудистых заболеваний, как атеросклероз, АГ и ИБС. В последние годы появились данные об участии эндотелия легочных сосудов в формировании легочной гипертензии и ЗЭВД, а также нарушении этого состояния у пациентов с хронической бронхолегочной патологией [17].

В данном исследовании установлены патологические изменения ЗЭВД, НЗЭВД и ТАМХ при БА в сочетании с ИБС. Впервые выявлена взаимосвязь нарушения ЗЭВД и степени тяжести и длительности течения заболевания, ДН и дислипидемии в крови при БА в сочетании с ИБС. При количественном анализе липидов в атеросклеротических бляшках выявлено высокое содержание неэстерифицированных жирных кислот и их метаболитов, которые стимулируют воспаление сосудистой стенки и развитие ДЭ, атеросклероза [5]. Вместе с тем связь системной ДЭ с развитием БА в сочетании с ИБС окончательно не определена.

Полученные нами данные подтверждают результаты контролируемых клинических исследований, согласно которым, несмотря на то что хороший контроль БА может быть достигнут у большинства пациентов, это не соответствует реальной ситуации как в украинской, так и в общемировой популяции. Так, в исследовании AIRE, в котором опрошены 2803 больных БА из 7 европейских стран,

установлено, что 55% пациентов отмечали дневные, а 37% — ночные симптомы БА. При этом 43% пациентов расценили свою болезнь как хорошо контролируемую, 34% — как полностью контролируемую, 17% — как частично контролируемую и лишь 5% — как плохо контролируемую или полностью неконтролируемую. Почти 60% больных использовали для лечения БА только быстродействующие бронхолитики и лишь 23% — ИГКС [18]. Настоящее исследование показало, что пациентам не удается достичь и поддержать оптимальный контроль заболевания, поскольку у большинства имеются частые симптомы болезни, повышенная частота развития обострений, нарушение ФВД, а также потребность в бронхолитиках неотложной помощи.

### Заключение

Таким образом, в возникновении БА в сочетании с ИБС важное место отводится ФР, которые способствуют развитию этой патологии. Следует отметить достаточно

высокую распространенность таких ФР, как женский пол, отягощенная наследственность, АГ, ожирение и дислипидемия. В ходе исследования обнаружены повышение уровня СРБ, гиперхолестеринемия, нарушение ЗЭВД и ТАМХ ПА у пациентов с БА в сочетании с ИБС. Следовательно, анализируя полученные данные, можно прийти к заключению, что при БА в сочетании с ИБС происходит ряд нарушений метаболических процессов, среди которых немаловажную роль играет развитие системного воспаления и ДЭ.

Однако применение базисной терапии у пациентов с БА в сочетании с ИБС не было оптимальным и недостаточно эффективным, поскольку у 70% пациентов не достигнут контроль над заболеванием. В связи с этим дальнейший поиск и разработка терапевтических стратегий, направленных на снижение системного воспаления, улучшение функции эндотелия и оптимизацию лечения заболевания, являются одной из перспективных задач современной терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Будовская Л.А. Механизмы воспаления при сочетании бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца. Укр пульмон журн 2012; 1: 68—73.
2. Iribarren C., Tolstykh I.V., Eisner M.D. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? Int J Epidemiol 2004; 33: 743—748.
3. Wouters E.F.M., Reynaert N.L., Dentener M.A., Vernooy J.H.J. Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Is there a connection? Proc Am Thorac Soc 2009; 6: 638—647.
4. Билецкий С.В., Билецкий С.С. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы. Внутр мед 2008; 2: 48—52.
5. Кайдашев И.П. NF-κB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. Міжнародн ендокр журн 2011; 3: 35—45.
6. Кайдашев И.П. Роль NFκB в функционировании отдельных тканей, развитии и синтропии заболеваний основных систем организма. Журн НАМН Укр 2012; 18: 186—198.
7. Кайдашев И.П. Активация NFκB при метаболічному синдромі. Фізіол журн 2012; 1: 93—101.
8. Edwards M.R., Bartlett N.W., Clarke D. et al. Targeting the NF-κB pathway in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Pharmac Therap 2009; 121 (1): 1—13.
9. Солдатченко С.С., Дониц С.Г., Игнатонис И.П. Приверженность к лечению больных бронхиальной астмой. Современное состояние вопроса. Укр пульм журн 2008; 2: 35—38.
10. Demoly P., Annunziata K., Gubba E., Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. Eur Respir Rev 2012; 21: 66—74.
11. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (updated 2009, 2012).
12. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V. M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111—1115.
13. Iribarren C., Tolstykh I.V., Miller M.K. et al. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure. Am J Epidemiol 2012; 176 (11): 1014—1024.
14. Комаров А.А., Шахматова О.О., Илющенко Т.А. и др. Факторы, определяющие прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения). Кардиология 2012; 52 (1): 4—14.
15. Berg A.H., Scherer P.E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. Circ Res 2005; 96: 939—949.
16. Halvani A., Tahghighi F., Nadooshan H.H. Evaluation of correlation between airway and serum inflammatory markers in asthmatic patients. Lung India 2012; 29 (2): 143—146.
17. Wanner A., Mendes E.S. Airway endothelial dysfunction in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. A challenge for future research. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 1344—1351.
18. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. Eur Respir J 2000; 16: 802—807.

Поступила 23.07.2013