

## КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ РІВНЮ ЕНДОТЕЛІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ НА ТЛІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

Національний медичний університет (м. Харків)

arkhipkina.o.l@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Стаття є фрагментом НДР кафедри внутрішніх та професійних хвороб ХНМУ: «Удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику за хронічного обструктивного захворювання легень» (№ державної реєстрації 0116U004989).

**Вступ.** У теперішній час завдяки здобуткам сучасної медицини збільшується тривалість життя, а й, відповідно, кількість хворих з патологією декількох органів та систем. До найрозповсюдженіших у всьому світі коморбідних захворювань належать гіпертонічна хвороба (ГХ) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), що обумовлено спільною віковою категорією цих хворих, схожими факторами ризику, тісним взаємозв'язком між респіраторною системою та системою кровообігу. Серцево-судинні захворювання з розвитком судинних катастроф є лідером у структурі загальної смертності та незворотньої інвалідизації хворих на протязі багатьох десятиліть. Дослідження сучасних вчених у цьому питанні зосереджені перш за все на вивченні структурно-функціональної ролі ендотеліоцитів. Розвиток ендотеліальної дисфункції на сьогоднішній день вважається візитною карткою більшості захворювань системи кровообігу.

Не викликає сумніву, що у осіб з підвищеним артеріальним тиском існує дисбаланс між субстанціями з вазодилатуючими властивостями та вазоконстрикторами. Багато авторів навіть розглядають порушення функції ендотелію, як основний механізм становлення ГХ. Проте й прогресування ГХ призводить до більшого дисбалансу у роботі ендотеліоцитів з розвитком ендотеліальної дисфункції. Пошкоджений ендотелій синтезує значну кількість ендотеліну, що спричинює вазоконстрикцію та зміни гемодинаміки. Проте, чи є ЕД у хворих на ГХ первинною або вторинною? [1]. Це питання, на жаль, лишається без відповіді.

Відомо, що ендотелін (ЕТ) приймає участь у регуляції кров'яного тиску. Надлишкова експресія людського ЕТ приводить до підвищення кров'яного тиску через стимуляцію рецепторів ЕТ типу А [2]. Проте ефект ЕТ не обмежується вазоконстрикцією, як прийнято вважати. Він також може володіти протилежним ефектом – вазодилатацією, а його надлишкова експресія спричиняє пошкодження органів-мішеней у вигляді гіпертрофії та фіброзу [3]. Поглинання ЕТ рецепторами типу В сприяє дилатації артерій, запобігаючи його судиннозвужувальному ефекту, опосередкованому через рецептори типу А. Дисбаланс

наведеного механізму, вочевидь, сприяє дисфункції ендотелію та підвищенню артеріального тиску [4,5], але на сьогодні не відомо, чому саме відбувається зв'язування ЕТ з тими чи іншими рецепторами. Тобто, не сам ЕТ володіє судиномоторною функцією, а його розподіл серед різних рецепторів та/або їх чутливість до нього або його концентрація. Прямі докази того, що він може безпосередньо підвищувати артеріальний тиск не були отримані. Відомо, що рівень ЕТ у крові не відображає у повному обсязі активність ендотеліальної системи та не завжди корелює з рівнем артеріального тиску [6], проте наслідки його надмірної продукції не викликають сумніву. Існують дані, що потенціал ЕТ у складних міжмолекулярних взаємодіях може регулюватися іншими субстанціями або чинниками, що впливають на його кінцевий ефект [7].

Сьогодні відомо, що ЕТ відіграє важливу роль у підвищенні артеріального тиску не тільки великого кола кровообігу, а також спричиняє розвитку легеневої гіпертензії [8,9]. Розподіл цього вазоактивного пептиду у системному кровотоці може навіть викликати бронхоконстрикцію. На жаль, більшість досліджень, присвячених ролі ЕТ у хворих на ХОЗЛ, проводилися на пізніх стадіях захворювання [10] та в більшості випадків асоціювалися з легеневою гіпертензією. Ознаки ендотеліальної дисфункції присутні у багатьох хворих на ХОЗЛ, що підвищує ризик серцево-судинних подій, погіршує перебіг основного захворювання та прогноз для цієї категорії хворих.

Серед науковців усього світу існують різні думки про механізм розвитку ЕД у хворих на ХОЗЛ. Було встановлено зв'язок ЕТ з розвитком запального процесу у дихальних шляхах, який набуває системного характеру [11]. Проте інші вчені вважають основним механізмом, що призводить до ЕД у хворих на ХОЗЛ, оксидативний стрес [12]. Гіпоксія, ще один потужний патогенетичний механізм, що провокує ЕД. Вчені з Бразилії наполягають на тому, що саме гіпоксія активує симпатичну нервову систему та провокує розвиток системної гіпертензії [13]. Проте більшість науковців впевнені, що поєднання вищенаведених факторів у сукупності пошкоджує епітелій судин. Крім того, все більше дослідників звертають увагу на ендотеліальну дисфункцію при легеневій гіпертензії [14]. І знову сучасна наука дає більше запитань, ніж відповідей.

**Мета роботи:** визначити рівень ЕТ у хворих на ХОЗЛ та ХОЗЛ, поєднану з ГХ, та його роль у розвитку серцево-судинної патології серед хворих на ХОЗЛ.

Таблиця 1.

Клінічна характеристика обстежених осіб

Показник	Контрольна група (n=31)	Група співставлення (n=59)	Основна група (n=82)
Середній вік, роки	54±1,32	56,2±2,17	54,5±2,05
Індекс маси тіла, кг/м <sup>3</sup>	26,9±3,41	30,1±2,11*	29,4±3,05*
Тютюнопаління на момент обстеження	58,64%	71,18%	84,14%
Індекс тютюнопаління, пачко-років	3,1±0,4	14,3±2,1*	19,6±1,8**
ОФВ <sub>1</sub> , %	-	69,1±4,51	64,7±3,05
ЕТ, фмоль/л	0,43±0,02	0,74±0,05*	0,76±0,03*

Примітка. \* – різниця достовірна з контрольною групою, p<0,05;

\*\* – різниця достовірна між клінічними групами, p<0,05.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження проводилося на базі клініки НДІ ГП та ПЗ ХНМУ, де було обстежено 141 хворого на ХОЗЛ. Усі хворі мали рівень бронхообструкції  $\geq 50\%$  ОФВ<sub>1</sub> та відносилися до пацієнтів з низьким ризиком (група А та В за рекомендаціями GOLD). Усі обстежені отримували медикаментозну терапію згідно з чинними рекомендаціями ( $\beta$ -міметики, холінолітики). На момент обстеження усі хворі знаходилися у фазі ремісії. В усіх пацієнтів здійснювали загальноклінічні, лабораторні та інструментальні дослідження. Обстежені хворі були поділені на дві клінічні групи. До основної групи було залучено 82 пацієнта, які також страждали на ГХ I – II стадії. До групи співставлення ввійшло 59 хворих лише на ХОЗЛ. Група контролю сформована з 31 нормотензивної особи з нормальними значеннями спірографії, співставних за віком та статтю. Вміст ЕТ у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів для кількісного визначення Endothelin (1-21) ELISA Assay Kit «Biomedica».

Ультразвукове дослідження проводили на діагностичному апараті Radmir UltimaPro. Розраховували кінцево-систоличний (КСР) та кінцево-діастолічний (КДР) розміри, товщу задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) в діастолу, фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка. Для визначення маси міокарду лівого шлуночка використовували формулу Devereux R. та співавт. (1983). Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) розраховували як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла, яку визначали за формулою DuBios (1916). Критеріями гіпертрофії лівого шлуночка вважали ІММЛШ <125 г/м<sup>2</sup> для чоловіків та <110 г/м<sup>2</sup> для жінок. Також визначали швидкість трансмітрального та транскуспідального кровотоку та їх співвідношення (Е, А, Е/А). Тиск у легеневої артерії (ТЛА) визначали за А. Kitabatake.

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням комп'ютерного пакету Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США). За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали p<0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Дослідження такого відомого вазоконстрикторного маркера як ЕТ виявило його підвищення у всіх хворих на ХОЗЛ порівняно з групою контролю (табл. 1). Проте між клінічними групами статистично достовірної різниці не було встановлено. Виявилось, що наявність гіпертонічної хвороби, яка традиційно характеризується підвищенням рівня вазоконстриктора ЕТ, ніяк не впливала на його рівень у хворих на ХОЗЛ, що суперечить деяким дослідженням [15]. Такий результат виявився не очікуваним, тому для оцінки значущості підвищеного рівня ЕТ у всіх обстежених хворих було проведено кореляційний аналіз за Спірменом в залежності від наявності факторів ризику обох захворювань та клінічної характеристикою обстежених осіб. Так, вітчизняні вчені виявили порушення ендотеліалізалежної вазодилатації у хворих на ХОЗЛ

та у курців з незміненими спірографічними даними, проте статистично значуща різниця між здоровими курцями та хворими на ХОЗЛ мала місце лише при тяжкому перебігу захворювання [16]. Нещодавні дослідження швейцарських науковців у цьому питанні показали, що потік залежна вазодилатація була більш порушена у осіб з ХОЗЛ, які не палять, ніж у курців без ХОЗЛ [17]. Нами було встановлено міцний кореляційний зв'язок між індексом паління >10 пачко-років та рівнем ЕТ (r=0,53; p<0,05) у хворих основної групи та кореляційний зв'язок слабкої сили (r=0,26; p<0,06) у хворих групи співставлення. Таким чином, паління може виступати як важливий чинник розвитку ЕД у хворих на ХОЗЛ. Тобто в умовах наявності захворювань дихальної системи, сприйнятливості організму до цигаркового диму зростає. Отримані дані та дані наших колег дозволяють зробити висновок, що тютюнопаління без сумніву призводить до пошкодження ендотелію з розвитком ЕД, а негативний ефект тютюнопаління посилюється в умовах хронічного запалення та гіпоксії, притаманних для ХОЗЛ. Наше дослідження також показало розвиток ЕД у хворих на ХОЗЛ та виявило, що наявність ГХ у хворих з бронхолегеневою патологією робить їх судини більш уразливими до тютюнового диму, хоча рівень циркулюючого ЕТ не відрізнявся від хворих на ХОЗЛ без ГХ.

Індекс маси тіла теж мав позитивний кореляційний зв'язок з рівнем ЕТ у групі хворих на ХОЗЛ (r=0,29; p<0,08) та міцний зв'язок у групі з поєднаною патологією (r=0,39; p<0,6). Нещодавно опубліковані дані [18] демонструють домінування вазоконстрикторних реакцій у осіб з надлишковою масою тіла за відсутності гіпертензії чи метаболічних порушень. Крім того, рівень ЕТ у осіб з ожирінням незалежно від наявності чи відсутності захворювань дихальної системи корелює з тиском у легеневої артерії [19]. Таким чином, надлишкова маса тіла значно погіршує серцево-судинний прогноз для хворих на ХОЗЛ. Обмежені у фізичній активності ще на початкових стадіях хворі на ХОЗЛ схильні до накопичення надлишкової маси тіла, що підвищує ризик розвитку у них ендотеліальної дисфункції та ГХ.

У той же час негативний кореляційний зв'язок однакової сили спостерігався між ЕТ та ОФВ<sub>1</sub> у хворих основної групи та групи співставлення (r=-0,30,

Таблиця 2.

Ехокардіографічні показники обстежених осіб

Показник	Контрольна група (n=31)	Група співставлення (n=59)	Основна група (n=82)
ЛП, мм	34,6±0,5	38,7±0,2*	39,1±0,2*
КСР ЛШ, мм	30,74±0,7	34,05±0,8*	38,52±0,4**
КДРЛШ, мм	47,4±0,62	51,32±0,8*	52,4±0,3*
ФВ ЛШ, %	65,71±2,37	64,92±0,54	64,59±1,05
ТЗСЛШ, мм	8,8±0,2	11,2±0,4*	12,7±0,2**
ТМШП, мм	9,1±0,4	11,6±0,3*	12,9±0,06**
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	117,6±8,5	140,31±5,24*	156,38±4,36**
Е/А ЛШ	1,72±0,03	0,81±0,04*	0,74±0,05*
ПП, мм	32,4±0,2	37,02±0,4*	37,13±0,54*
Товщина стінки ПШ, мм	3,6±0,4	4,76±0,2*	4,81±0,3*
Е/А ПШ	1,62±0,05	0,84±0,04*	0,82±0,05*
ТЛА, мм рт. ст.	15,42±2,37	23,91±0,54*	26,71±1,13*

Примітка. \* – різниця достовірна з контрольною групою, p<0,05;

\*\* – різниця достовірна між клінічними групами, p<0,05.

p<0,002 та r=-0,32; p<0,06, відповідно). Таким чином, вміст ET асоціювався з рівнем бронхообструкції у хворих на ХОЗЛ, проте суттєво не відрізнявся між клінічними групами. Відомо, що ET володіє бронхоконстрикторними властивостями, а гіпоксія у свою чергу пошкоджує епітеліоцити.

Таким чином, виявлений нами підвищений рівень ET у всіх хворих на ХОЗЛ мав місце не залежно від наявності ГХ. Тобто усі хворі на ХОЗЛ мають високу вірогідність до реалізації вазоконстрикторного потенціалу ET та саме захворювання повинно враховуватися клініцистами як додатковий фактор ендотеліальної дисфункції, що корелює з рівнем ОФВ<sub>1</sub>. За умови наявності ГХ у хворих на ХОЗЛ збільшується негативний потенціал факторів ризику (паління та надлишкова маса тіла).

На наступному етапі дослідження усім хворим була проведена ехокардіографія (табл. 2). Оцінка структурних показників лівого шлуночка виявила збільшення його розмірів за наступними показниками. ТЗСЛШ, ТМШП та ІММЛШ у хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ були достовірно більші порівняно з контролем. У групі хворих з коморбітною патологією ми спостерігали статистично значуще збільшення цих показників, що обумовлено після навантаження на лівий шлуночок підвищеним тиском. Оцінка скорочувальної здатності міокарду виявила, що ФВ у хворих обох груп була збережена в той час, як мала місце тенденція до розширення порожнини ЛШ. Така помірно виражена систолічна дисфункція була більш вираженою у групі з поєднаним перебігом. Було виявлено сильну кореляцію рівню ET та КСР ЛШ у хворих групи співставлення (r=0,53, p>0,05) та хворих основної групи (r=0,61, p>0,05). Оцінка діастолічної функції ЛШ виявила перерозподіл систолічного наповнення за рахунок передсердного компоненту та зниження співвідношення Е/А. Отримані дані вказують на перший тип діастолічної дисфункції ЛШ у всіх хворих на ХОЗЛ незалежно від наявності ГХ. Ранні доклінічні прояви дисфункції ЛШ, вірогідно, пов'язані з гіпертрофією міокарду. Ремодельовання лівих відділів серця та формування його жорсткості у хворих на ХОЗЛ асоціювалося з рівнем ET та цей механізм потребує ретельного вивчення.

Оцінка правих відділів серця виявила його зміни порівняно з контролем, проте показники між групами суттєво не відрізнялися. Розширення порожнини правого передсердя мало місце у обстежених осіб обох груп спостереження. Середні значення товщини стінки ПШ хоча й не перевищували 5 мм, однак були достовірно більшими у всіх хворих на ХОЗЛ порівняно з групою контролю. Вивчення швидкісних показників правого шлуночка виявило І тип діастолічної дисфункції, як і у випадку з лівим. Збільшення тиску у легеневій артерії було достовірно вищим у групі співставлення порівняно з контролем та пере-

вищувало порогові значення ≤ 25 мм рт. ст. у стані спокою лише у групі з поєднаною патологією. У групі хворих на ХОЗЛ та ГХ тиск у легеневій артерії корелював з рівнем ET (r=0,41, p> 0,05).

Таким чином, за результатами ехокардіографічного дослідження нами виявлено гіпертрофію лівого шлуночка у хворих на ХОЗЛ та розвиток доклінічних проявів систолічної та діастолічної дисфункції обох шлуночків. Хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду – складний клінічний синдром, асоційований з багатокомпонентним патогенезом. Трансформація об'ємів м'язового та нем'язового компонентів міокарду, втрата кардіоміоцитами своїх властивостей та перебудова позаклітинного матриксу у хворих на ХОЗЛ без серцево-судинної патології потребує безумовно ретельного вивчення. Остаточно не з'ясована роль ET та його рецепторів у кардіологічних хворих. В сучасній літературі описані суперечливі дані щодо лікування хворих на серцеву недостатність блокаторами ET рецепторів [20,21]. У більшості досліджень використовувались як селективні, так і неселективні блокатори рецепторів ET, проте єдиної думки щодо ефективності блокування А та/або В рецепторів у хворих на серцеву недостатність не має. Кореляція виявлених нами змін з рівнем ET дозволяє припустити його патогенетичний вклад у розвиток серцевої недостатності у хворих на ХОЗЛ. Підвищення рівню ET у хворих на ХОЗЛ, без сумніву, сприяє розвитку структурно-функціональних змін міокарду, а наявність ГХ прискорює розвиток серцевої недостатності серед цих хворих.

Підвищення рівню ET, яке ми констатували у хворих на ХОЗЛ, може бути обумовлено багатьма патогенетичними механізмами та факторами ризику, притаманними цьому захворюванню. Нами було виявлено пряму залежність рівню ET від індексу паління >10 пачко-років та індексом маси тіла у обстежених осіб та їх сильна кореляція за умови наявності ГХ. Рівень бронхообструкції мав негативну кореляцію однакової сили у обстежених обох клінічних груп. Втрата еластичних властивостей з ремодельованням судинної стінки, міокарду та бронхолегеневої ткани-

ни тісно пов'язані між собою. Виявлена гіпертрофія лівого шлуночка та дисфункція у роботі обох шлуночків також асоціювалися з підвищеним рівнем ET. Отже, роль ET у хворих на ХОЗЛ не зводиться лише до вазоконстрикції, хоча причини таких змін потребують окремого обговорення. Таким чином, підвищений рівень ET у хворих на ХОЗЛ формує сприятливе підґрунтя для реалізації негативних факторів та появи серцево-судинних захворювань з розвитком серцевої декомпенсації. В свою чергу наявність ГХ у хворих на ХОЗЛ прискорює наведені зміни, розвиток пульмогенної гіпертензії та погіршує прогноз для хворих.

**Висновки.** Отримані дані свідчать, що підвищений рівень ET мав місце вже на ранніх стадіях ХОЗЛ, ступінь підвищення мав помірний характер та асоці-

ювався з індексом тютюнопаління >10 пачко-років та індексом маси тіла та мав негативну кореляцію з ОФВ<sub>1</sub>. Рівень ET асоціювався зі змінами у міокарді, що проявлялося зниженням ситолічної та діастолічної функції серця та ремоделюванням лівого шлуночка у всіх хворих на ХОЗЛ.

**Перспективи подальших досліджень.** На сьогоднішній день не розкритим залишається питання про механізми ініціації підвищеного синтезу ендотеліну у хворих на ХОЗЛ та механізми реалізації його потенціалів. У клінічному аспекті потребує подальшого вивчення моніторинг рівню ET хворих на ХОЗЛ в аспекті кардіоваскулярного ризику.

### Література

1. Mordi I, Mordi N, Delles C. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *J. of Hypertension*. 34(8):1464-72.
2. Rautureau Y, Coelho SC, Fraulob-Aquino JC, Ku-Geng Huo, Rehman A, Offermanns S, et al. Inducible human endothelin-1 overexpression in endothelium raises blood pressure via endothelin type A receptors. *Hypertension*. 2015;66:347-55.
3. Iglarz M, Clozel M. At the heart of tissue: endothelin system and end-organ damage. *Clin. Science*. 2010;119(11):453-63.
4. Bellien J, Iacob M, Monteil C, Rémy-Jouet I, Roche C, Duflo T, et al. Physiological role of endothelin-1 in flow-mediated vasodilatation in humans and impact of cardiovascular risk factors. *J. of Hypertension*. 2017 Jun;35(6):1204-12.
5. Miller E, Czopek A, Duthie KM, Kirkby NS, Elisabeth E. Franssen van de Putte, Christen S, et al. Smooth muscle endothelin B receptors regulate blood pressure but not vascular function or neointimal remodeling. *Hypertension*. 2017;69:275-85.
6. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, et al. Endothelin. *Pharmacol. Reviews*. 2016;68(2):357-418.
7. Hanthazi A, Gomar S, Ménard CG, Jespers P, Springael J-Y, Naeije R, et al. Chemerin potentiates pulmonary artery reactivity to endothelin-1. *Europ. Resp. J.* 2015;46:PA2440.
8. Sitbon O, Morrell NW. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Europ. Resp. Review*. 2012;21:321-7.
9. Guignabert C, Tu L, Girerd B, Ricard N, Huertas A, Montani D, et al. New Molecular Targets of Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension: Importance of Endothelial Communication. *Chest*. 2015 Feb;147(2):529-37.
10. Ugay LG, Kochetkova EA, Nevzorova VA, Maistrovskaja YV. Role of serum and tissue vascular remodeling markers in bone loss related to end-stage COPD. *Eur. Resp. J.* 2016;48:PA4612.
11. Kubysheva NI, Postnikova LB, Sodayeva SK. Znachenije rastvorimyx molekul kletochnoy adgezii, metabolitov oksida azota, endotelina-1 i ikh assotsiatsy kak markerov progressirovaniya vospaleniya pri KhOBL. *Sovremennye Tekhnologii V Meditsine* 2017.9(2):105-17. [in Russian].
12. Guzik TJ, Grodzicki T. "Radical" Link Between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Disease? *Hypertension*. 2014;63:444-6.
13. Moraes DJ, Bonagamba LG, da Silva MP, Mecawi AS, Antunes-Rodrigues J, Machado BH. Respiratory network enhances the sympathoinhibitory component of baroreflex of rats submitted to chronic intermittent hypoxia. *Hypertension*. 2016;68:1021-30.
14. Guignabert C, Tu L, Girerd B, Ricard N, Huertas A, Montani D, et al. New molecular targets of pulmonary vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension: importance of endothelial communication. *Chest*. 2015 Feb;147(2):529-37.
15. Shpagina LA, Shpagin IS, Gerasimenko ON, Zuyeva MA. Sistemnye mekhanizmy sosudistyx narusheny pri sochetannykh formakh patologii. *Vest. NGU. Seriya: biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2010;8(1):86-91. [in Russian].
16. Yefimov VV, Blazhko VI, Voyeykova LS, Krakhmalova YeO, Talalay IV, Bondar T.N. Pokazateli funktsii endoteliya i funktsionalnoye sostoyaniye respiratornoy sistemy pri razlichnoy stepeni tyazhesti ventilyatsionnykh narusheny u bolnykh KhOZL. *Ukr. Ter. Zh.* 2006 Ver. 3: 66-70. [in Russian].
17. Clarenbach CF, Senn O, Sievi NA, Camen G, van Gestel AJ, Rossi VA, et al. Determinants of endothelial function in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2013 Nov;42(5):1194-204.
18. Iantorno M, Schinzari F, Mores N, Tesaro M, Di Daniele N, Campia U, et al. Changes in vasodilator reactivity and vasoconstrictor tone in metabolically healthy obesity and the metabolic syndrome. *Circulation*. 2015;132:A18950 Abstract 18950.
19. Carratù P, Ventura V, Maniscalco M, Dragonieri S, Berardi S, Ria R, et al. Relationship between echocardiographic assessment and plasma endothelin-1 levels in obese patients with or without obstructive sleep apnea. *Eur Respir J.* 2015 Sep;46(59):PA3757.
20. Handoko ML, de Man FS, Vonk-Noordegraaf A. The rise and fall of endothelin receptor antagonists in congestive heart failure. *Eur Respir J.* 2011;37:484-5.
21. Jiang BH, Tardif JC, Shi Y, Dupuis J. Bosentan does not improve pulmonary hypertension and lung remodeling in heart failure. *Eur Respir J.* 2011;37:578-86.

### КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ РІВНЮ ЕНДОТЕЛІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ НА ТЛІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

Капустник В. А., Архипкіна О. Л.

**Резюме.** У статті наведені дані власних досліджень рівню ендотеліну у хворих на ХОЗЛ. Нами виявлено підвищений рівень ендотеліну у всіх хворих на ХОЗЛ, що не залежно від наявності гіпертонічної хвороби. Тобто усі хворі на ХОЗЛ мають високу вірогідність до реалізації вазоконстрикторного потенціалу ET та саме захворювання повинно враховуватися клініцистами як додатковий фактор ендотеліальної дисфункції, що корелює з рівнем ОФВ<sub>1</sub>. За умови наявності ГХ у хворих на ХОЗЛ збільшується негативний потенціал факторів ри-

зику (індексом тютюнопаління >10 пачко-років та індексом маси тіла). За результатами ехокардіографічного дослідження нами виявлено гіпертрофію лівого шлуночка у хворих на ХОЗЛ та розвиток доклінічних проявів систолічної та діастолічної дисфункції обох шлуночків, що теж корелювали з рівнем ендотеліну.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, гіпертонічна хвороба, ендотелін.

### КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

**Капустник В. А., Архипкина О. Л.**

**Резюме.** В статье приведены данные собственных исследований уровня эндотелина у больных ХОБЛ. Нами выявлен повышенный уровень эндотелина у всех больных ХОБЛ независимо от наличия гипертонической болезни. Таким образом, все больные ХОБЛ имеют высокую вероятность к реализации вазоконстрикторного потенциала эндотелина и само заболевание должно учитываться клиницистами как дополнительный фактор эндотелиальной дисфункции, который коррелирует с уровнем  $ОФВ_1$ . При наличии гипертонической болезни у больных ХОБЛ увеличивается отрицательный потенциал факторов риска (индекс курения >10 пачко-лет и индекс массы тела). По результатам эхокардиографического исследования нами выявлено гипертрофию левого желудочка у больных ХОБЛ и развитие доклинических проявлений систолической и диастолической дисфункции обоих желудочков, что тоже коррелировало с уровнем эндотелина.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, гипертоническая болезнь, эндотелин.

### CLINICAL ASPECTS OF ENDOTHELIN LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

**Kapustnik V. A., Arkhipkina O. L.**

**Abstract.** There is considerable evidence that the patients with COPD are at increased risk for cardiovascular events. Today COPD is more likely to be associated with arterial hypertension (AH). The role of endothelin in cardiovascular disease has been intensively studied. Endothelial dysfunction is much more complex process than it is described as rising of endothelin but there is still a lack of understanding about its pathophysiology.

The aim was to study the level of endothelin in patients with COPD and COPD with accompanying AH. The study involved 141 patients with COPD, who meet the criteria GOLD II. A study group consisted of 82 patients with COPD and concomitant AH (stage II). A group of comparison was formed from 59 patients suffering only from COPD. The control group included 31 normotensive persons with normal spirographic data. The quantitative determination of ET was measured in plasma using the Endothelin (1-21) ELISA Assay Kit «Biomedica» according to the manufacturer's protocol. Ultrasound examination of the heart was performed on a diagnostic apparatus Radmir UltimaPro. Left ventricle (LV) diastolic (DD) and systolic (SD) diameters, posterior wall thickness (PWS), interventricular septum (IVS), left ventricular ejection fraction (EF%) measurement were performed. LV mass was calculated by Devereux R. et al. and indexed for body surface area (left ventricular mass index – LVMI). Pulsed Doppler evaluation of LV and RV diastole indexes was performed.

We found an elevated level of endothelin in all patients with COPD, regardless of the presence of arterial hypertension. It was shown that all patients with COPD had a high risk of realizing vasoconstrictor potential of endothelin. Probably, rising of ET in COPD patients can be explained by affection of endothelium cells by persistent systemic inflammation, oxidative stress or hypoxia. COPD per se should be considered by physicians as an additional factor of development of endothelial dysfunction. Also, it was found negative correlation between ET and  $FEV_1$ . Besides that, patients with COPD who had accompanying arterial hypertension had enhanced negative potential of cardiovascular risk factors (smoking and excess body weight). According to the results of echocardiographic study plasma levels of ET were linked to left ventricular hypertrophy in patients with COPD and the development of preclinical manifestations of systolic and diastolic dysfunction of both ventricles. Comorbid patients also had pulmonary arterial hypertension compared with those without arterial hypertension. The role of endothelin in COPD and cardiovascular risk or congestive heart failure requires further investigation.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, endothelin.

*Рецензент – проф. Катеренчук І. П.*

*Стаття надійшла 30.03.2018 року*