

О.Н. ТИТОВА¹, д.м.н., профессор, Н.А. КУЗУБОВА¹, д.м.н., А.А. ШУМИЛОВ¹, В.А. ВОЛЧКОВ^{1,2}, д.м.н., профессор, А.Ю. ГИЧКИН¹, к.м.н., М.М. ЗАБЕЖИНСКИЙ^{3,1}, к.м.н.

¹ НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России

КОРРЕКЦИЯ СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ:

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Цель исследования заключалась в изучении влияния сулодексида на клинико-функциональные показатели больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с гипертонической болезнью. Было обследовано 40 больных ХОБЛ. Пациентов разделили на две группы по 20 человек. Одна группа получала только базисную терапию ХОБЛ и антигипертензивное лечение, другая группа – базисную и антигипертензивную терапию в сочетании с сулодексидом. Через 1 год наблюдения произведена оценка клинического течения заболевания и вентиляционной функции легких, легочно-сердечной гемодинамики, эндотелий-зависимой сосудодвигательной функции. У пациентов, дополнительно получавших сулодексид, отмечены стабилизация показателей АД, уменьшение головокружения и головных болей, повышение толерантности к физической нагрузке, уменьшение числа обострений, улучшение показателей спирометрии, диффузионной способности легких, параметров легочной гемодинамики и улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации. Таким образом, положительное влияние сулодексида на клинико-функциональные показатели свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения использования ангиопротекторов в комплексной патогенетической терапии ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, артериальная гипертензия, эндотелиальная функция, легочно-сердечная гемодинамика, сулодексид.

O.N. TITOVA¹, MD, Prof., N.A. KUZUBOVA¹, MD, A.A. SHUMILOV¹, V.A. VOLCHKOV^{1,2}, MD, Prof., A.Y. GICHKIN¹ PhD in medicine, M.M. ZABEZHINSKY^{3,1}, PhD in medicine

¹ Scientific and Research Institute of Pulmonology of the State Budgetary Education Establishment of Higher Professional Education of I.P. Pavlov SPBSMU

² Federal State Budgetary Education Establishment of Higher Professional Education Saint-Petersburg State University

³ Federal State Budgetary Education Establishment of Higher Professional Education Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia

CORRECTION OF VASCULAR DISTURBANCES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN COMBINATION WITH THE HYPERTONIC DISEASE: NEW DIRECTIONS OF PATHOGENETIC THERAPY

The purpose of the study was to study of effects of sulodexide on clinical and functional parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with hypertension. 40 COPD patients were examined. Patients were divided into two groups of 20 people. One group received only basic COPD therapy and antihypertensive treatment, the other group - basic and antihypertensive therapy in combination with sulodexide. After a year of observation the assessment of the clinical course of the disease, and ventilatory lung function, cardiopulmonary hemodynamics, endothelium-dependent vasomotor function was done. In patients, additionally treated with sulodexide, the following parameters were marked: stabilization of blood pressure parameters, reduction of dizziness and headaches, increase of tolerance to physical load, reducing the number of exacerbations, improvement in spirometry, lung diffusion capacity, improvement of pulmonary hemodynamics parameters and improvement of endothelium-dependent vasodilation. Thus, the positive effect of sulodexide on clinical and functional parameters indicates the feasibility of further study of the use of angioprotectors in complex pathogenetic therapy of COPD.

Key words: COPD, arterial hypertension, endothelial function, pulmonary and cardiac hemodynamics, sulodexide.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает четвертое место среди причин смертности в мире, что определяет возрастающее медико-социальное значение этой патологии. Заболевание характеризуется прогрессирующим ограничением скорости воздушного потока вследствие хронического

воспалительного ответа легких на действие патогенных частиц или газов [7, 16]. Прогрессирующее течение ХОБЛ всегда сопровождается развитием не только дыхательной недостаточности, но и возникновением таких осложнений, как хроническое легочное сердце и легочная гипертензия (ЛГ). Формирование ЛГ у больных

ХОБЛ происходит в результате структурных изменений сосудистой стенки кровеносного русла легких с пролиферацией меди, миграцией гладкомышечных клеток в интиму, фиброэластозом интимы, утолщением адвентиции [5, 6]. В основе расстройств микроциркуляции легких, способствующих нарушению вентиляционно-перфузионных отношений, формированию и прогрессированию ЛГ, лежит нарушение функциональной активности эндотелия, известное как дисфункция эндотелия (ДЭ). Одним из признаков ДЭ является повышение концентрации в крови эндотелина-1 (ЭТ-1), возникающее при гипоксии и вирусной инфекции, что часто наблюдается при обострении ХОБЛ. ЭТ-1 – пептид, синтезирующийся бронхиальным эпителием, эндотелием и альвеолярными макрофагами. Он обладает рядом эффектов: сосудосуживающим действием, стимуляцией образования слизи, усилением гиперреактивности бронхов, участвуя, таким образом, в формировании ЛГ [4, 6, 7].

В основе расстройств микроциркуляции легких, способствующих нарушению вентиляционно-перфузионных отношений, формированию и прогрессированию ЛГ, лежит нарушение функциональной активности эндотелия, известное как дисфункция эндотелия

Наиболее часто встречающимися коморбидными состояниями при ХОБЛ являются артериальная гипертензия (АГ) (28%), сахарный диабет (14%), ишемическая болезнь сердца (10%) [2, 12, 15]. Развитию АГ у больных ХОБЛ способствуют раннее формирование эндотелиальной дисфункции в малом и большом кругах кровообращения, повышение симпатической активности, дисбаланс синтеза катехоламинов, хроническое системное воспаление, дисбаланс в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, что приводит к изменению метаболизма вазоактивных веществ, продуктов оксидативного стресса. Активность ангиотензин-превращающего фермента увеличивается как при гипоксии, так и опосредованно, через активацию симпатоадреналовой системы, способствуя развитию системной АГ [2, 4, 5].

Воздействие на сосудистое звено патогенеза позволяет повысить эффективность лечебных мероприятий, замедляющих прогрессирование не только ХОБЛ, но и коморбидной патологии. В качестве одного из таких корректирующих подходов может рассматриваться прямое или опосредованное восстановление функциональной активности эндотелиальных клеток. В настоящее время существует ряд лекарственных средств с ангиопротективным эффектом, оказывающих нормализующее действие на эндотелиальную функцию. К таким препаратам относятся сулодексид, входящий в группу гепариноидов [1, 11]. В экспериментальном исследовании у крыс с моделированной ХОБЛ применение сулодексида позволило существенно улучшить легочную микроциркуляцию, что проявилось исчезновением долевых нарушений перфузии и включением в кровоток резервных зон. Кроме того,

наблюдались выраженное восстановление NO-зависимой вазодилатации и частичное восстановление работы адренорецепторов [3].

Так как ХОБЛ в перечень самостоятельных показаний к применению сулодексида не входит [1], в качестве показаний к применению этого препарата у пациентов с ХОБЛ может рассматриваться наличие сопутствующей патологии и, прежде всего, нарушение мозгового кровообращения и дисциркуляторная энцефалопатия, обусловленные гипертонической болезнью.

Целью настоящей работы явилось определение влияния сулодексида на клинико-функциональные показатели и проявления системной эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ и сопутствующей АГ с эпизодами динамического нарушения мозгового кровообращения.

МАТЕРИАЛ

В исследование вошли 40 мужчин, страдающих ХОБЛ, в возрасте от 50 до 69 лет (средний возраст – $61,5 \pm 0,75$ года) с индексом курящего человека (ИКЧ) от 10 до 72 пачка/лет (средний ИКЧ – $35,2 \pm 2,5$ пачка/лет). Степень тяжести ХОБЛ оценивалась в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [8]. Оценка тяжести одышки у больных по шкале mMRC составила более 2 баллов. Изменения функциональных показателей спирометрии в обследуемой группе соответствовали критериям GOLD 3-4 (2015). У всех пациентов диагностирована АГ I и II степени, определяемая в соответствии с общепринятой классификацией уровней АД (ВНОК, 2010); продолжительность АГ – не менее 5 лет. У каждого больного за время наблюдения по поводу АГ было зарегистрировано не менее 1 эпизода транзиторной ишемической атаки (ТИА), что соответствовало острому преходящему нарушению кровообращения головного мозга по ишемическому типу в вертебро-базиллярном либо каротидном бассейнах.

Пациенты были рандомизированы на две группы по 20 человек, сопоставимые по возрасту, стажу курения и клинико-функциональным показателям (табл. 1).

Базисная терапия ХОБЛ у больных обеих групп проводилась согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХОБЛ [8]. Обе группы в течение 1 года получали индакатерол 150 мкг и тиотро-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследуемых групп

Показатель	Группа 1 (n = 20)	Группа 2 (n = 20)
Средний возраст (годы)	$60,9 \pm 0,8$	$61,3 \pm 0,6$
ИКЧ (пачка/лет)	$35,2 \pm 4,5$	$37,2 \pm 2,5$
Длительность ХОБЛ (годы)	$10 \pm 3,1$	$10 \pm 2,9$
SatO ₂ (%)	$92,1 \pm 0,3$	$92,7 \pm 0,9$
mMRC (баллы)	$2,5 \pm 0,11$	$2,2 \pm 0,11$
6-минутный шаговый тест (шаги)	$168,2 \pm 4,7$	$169,5 \pm 5,4$

пия бромид 18 мкг 1 р/сут ежедневно. В период обострения пациентам дополнительно назначалась небулайзерная терапия: будесонид в дозе 500 мкг/сут и ипратропия бромид / фенотерола гидробромид 0,25/0,5 мг, а также левофлоксацин 500 мг/сут. При необходимости проводилась ситуационная кислородотерапия с потоком O_2 4 л/мин до достижения PaO_2 55–65 мм рт. ст. и SaO_2 94–95%. Для доставки O_2 использовались носовые канюли или маска Вентури.

В настоящее время существует ряд лекарственных средств с ангиопротективным эффектом, оказывающих нормализующее действие на эндотелиальную функцию. К таким препаратам относится сулодексид, входящий в группу гепариноидов

Базисная терапия АГ в группах 1 и 2 проводилась с помощью лозартана – блокатора AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, т. к. известно, что, в отличие от ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, он не обладает такими побочными эффектами, как сухой кашель и ангионевротический отек. Суточная доза лозартана составляла 50 мг/сут. Эффективность терапии контролировалась с помощью суточного мониторинга АД. При недостаточном гипотензивном эффекте на 4-й нед. лечения доза препарата удваивалась.

Больным группы 2, помимо базисных препаратов, назначался сулодексид в суточной дозе 500 ЛЕ (2 капсулы по 250 ЛЕ) в течение 1 мес. Курс лечения сулодексидом был повторен через полгода.

Обследование проводилось дважды: при включении пациентов в исследование и через 1 год наблюдения. В исследование не включались пациенты с заболеваниями, имеющие противопоказания к приему сулодексида. На момент включения все пациенты подписали информированное согласие.

Статистическая обработка выполнялась с использованием стандартного пакета прикладного статистического анализа Statistica for Windows 6.0.

МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и СПб ГБУЗ «Введенская городская клиническая больница».

Толерантность к физической нагрузке оценивалась во время проведения пробы с 6-минутной ходьбой (тест 6МХ). Спирометрия и определение диффузионной способности легких при задержке дыхания (single breath carbon monoxide diffusing capacity of the lungs) выполнялись на приборе для комплексного исследования функциональных показателей легких Masterscreen (Erich Jaeger). Оценка данных спирометрии проводилась с использованием должных величин [9]. Диффузионная способность легких (DLCO SB) определялась методом единичного вдоха. Переносимый объем углекислоты, выраженный в миллилит-

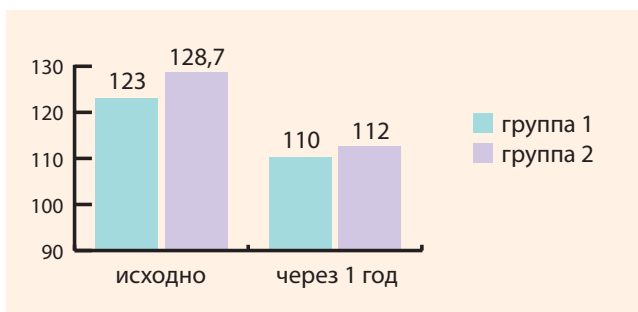
рах в минуту на миллиметр ртутного столба альвеолярного парциального давления CO , рассчитывался путем вдоха 0,3% CO при 10-секундной задержке дыхания. Всем пациентам проводилась пульсоксиметрия. Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась с помощью ультразвукового сканера экспертного класса GE VIVID7 Dimension (General Electrics). Для исследования сердца и легочно-сердечной гемодинамики применяли кардиологический матричный мультислотный датчик 2–4 МГц, а для оценки функциональной активности эндотелия – линейный матричный мультислотный датчик с частотой работы 8–12 МГц, позволяющий проводить исследование в режиме ультразвука высокого разрешения. Функция эндотелия оценивалась с помощью пробы на реактивную гиперемии плечевой артерии (постокклюзионную эндотелий-зависимую вазодилатацию) с использованием методических рекомендаций М. Coretti и соавт. [10]. Критерием выявления ДЭ считали менее чем 10% прирост диаметра плечевой артерии в ответ на ее 3-минутную экстравазальную окклюзию.

Уровень ЭТ-1 в плазме определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя тест-системы фирмы Biomedica (Австрия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ни у одного пациента не были зарегистрированы бронхоспазм и кашель на фоне приема лозартана. Все больные, участвовавшие в исследовании, достигли целевых значений АД. Повышение дозы лозартана до 100 мг/сут потребовалось пяти пациентам из группы 1 и четверем – из группы 2. По данным ЭхоКГ (рис. 1), за 1 год наблюдения отмечена тенденция к понижению индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) в среднем до 110 г/м² в группе 1 и до 112 г/м² в группе 2, что составило 11,8% и 14,9% от среднего исходного соответственно. Повторных эпизодов ТИА на протяжении периода наблюдения ни в одной из групп зарегистрировано не было.

Рисунок 1. Динамика индекса массы миокарда ЛЖ в группах больных ХОБЛ



При динамическом контроле у 15 из 20 пациентов (75%), принимавших дополнительно к базисной терапии препарат сулодексид, был получен положительный эффект, заключающийся в более редких и менее продолжительных обострениях ХОБЛ по сравнению с пациентами, получавшими только базисную терапию (табл. 2).

Таблица 2. Частота и продолжительность обострений у больных ХОБЛ

Показатель	Группа 1 (n = 20)	Группа 2 (n = 20)	Достоверность по критерию Манна – Уитни
Среднее число обострений за год	2,5 ± 0,9	1,9 ± 0,7*	p < 0,04
Средняя длительность обострения (дни)	11,3 ± 1,3	9,6 ± 0,9*	p < 0,04

* достоверность различия (p < 0,04) между группами.

У больных, принимавших сулодексид, увеличилась толерантность к физической нагрузке и насыщение артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии (табл. 3).

Таблица 3. Динамика толерантности к физической нагрузке в исследуемых группах

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Тест 6МХ (шаги)	168,2 ± 4,7	164,5 ± 7,4	169,5 ± 5,4	178 ± 5,1*
Одышка по шкале MRC	3,5 ± 0,11	3,6 ± 0,19	3,2 ± 0,15	3,8 ± 0,16*
SatO ₂ (%)	92,1 ± 0,3	92,3 ± 1,1	92,7 ± 0,9	95,2 ± 0,7*

* достоверность различия (p < 0,04) при сравнении с исходными показателями.

У пациентов, получавших только базисную терапию, показатели спирометрии и DLCO SB существенно не изменились (табл. 4). Однако результаты исследования вентиляционной функции легких демонстрировали положительную динамику в группе больных, получавших в качестве дополнительного лечения сулодексид: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) через 1 год терапии увеличился на 15%, максимальная объем-

Таблица 4. Показатели спирометрии и диффузионной способности легких у больных ХОБЛ (медиана и дисперсия)

Функциональный показатель	Группа 1		Группа 2	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
ЖЕЛ (FVC) % должного	63 ± 3,2	61 ± 2,4	62 ± 2,6	68 ± 1,9*
Индекс Тиффно (FEV ₁ /FVC)	43 ± 1,3	42 ± 3,5	43,5 ± 2,6	45,2 ± 3,2
ОФВ ₁ (FEV ₁)	33,2 ± 2,1	31,5 ± 2,7	33,8 ± 2,3	38,1 ± 1,6*
МОС ₅₀ (MEF ₅₀)	9,6 ± 3,4	8,9 ± 2,6	8,5 ± 1,3	12,2 ± 1,4*
DLCO SB ммоль/мин/кПа	35 ± 1,9	34 ± 2,7	35,9 ± 3,9	45,2 ± 9,1

* достоверность различия (p < 0,04) при сравнении с показателями до начала приема сулодексида.

ная скорость выдоха (МОС₅₀) – на 50%, форсированная жизненная емкость легких – на 37%, а DLCO SB – на 28% от исходных значений.

Результаты ЭхоКГ-исследования свидетельствуют о наличии у пациентов обеих групп дилатации правых камер, гипертрофии миокарда свободной стенки правого желудочка (ПЖ), повышения систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и диастолической дисфункции ПЖ по типу нарушенного расслабления, что характерно для больных со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ.

В группе 1 на фоне базисной терапии не было отмечено существенных изменений гемодинамики, за исключением показателя эластических свойства миокарда ЛЖ (Е/А ЛЖ), продемонстрировавшего нерезко выраженную отрицательную динамику (табл. 5). Напротив, у пациентов, получавших дополнительно ангиопротективную терапию, ЭхоКГ-исследование выявило улучшение диастолической функции миокарда ЛЖ (Е/А ЛЖ), снижение уровня СДЛА, уменьшение диастолического размера ПЖ, диаметра легочной артерии (ЛА) и площади правого предсердия (Spn) по сравнению с исходными значениями. Эластические свойства миокарда ЛЖ в этой группе остались на прежнем уровне.

Таблица 5. Показатели легочно-сердечной гемодинамики и функция эндотелия (медиана и дисперсия)

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Диаметр ЛА (см)	2,5 ± 0,02	2,44 ± 0,03	2,6 ± 0,03	2,4 ± 0,10
СДЛА (мм рт. ст.)	38,2 ± 2,22	36,3 ± 8,03	40,0 ± 7,9	35,6 ± 1,78*
ПЖд (см)	3,1 ± 0,19	3,2 ± 0,17	3,35 ± 0,08	3,2 ± 0,06
S пп	20,2 ± 0,12	21,8 ± 0,17	21,9 ± 1,02	18,2 ± 0,21
Е/А ЛЖ (по TDI)	0,89 ± 0,02	0,68 ± 0,03*	0,81 ± 0,06	1,04 ± 0,06
Е/А ПЖ (по TDI)	0,72 ± 0,03	0,67 ± 0,01	0,76 ± 0,01	0,73 ± 0,02

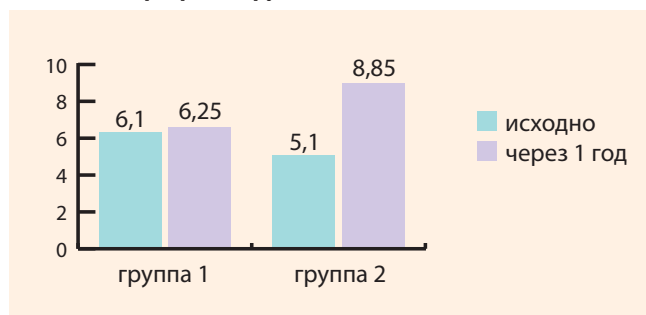
* достоверность различия (p < 0,04) при сравнении с исходными показателями.

В отличие от группы 1 у пациентов группы 2 было отмечено статистически достоверное (p < 0,05) увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации (рис. 2), что сопровождалось снижением концентрации циркулирующего ЭТ-1 (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хроническое персистирующее воспаление при ХОБЛ способствует поражению эндотелия сосудов, ремоделированию дыхательных путей и легочной ткани вследствие развития фиброза и деструкции стенок альвеол. Утрата альвеолярно-капиллярных единиц, нарушение региональных вентиляционно-перфузионных отношений в процессе формирования эмфиземы при ХОБЛ приводит к длительной гипоксемии, нарастанию гиперкапнии, сни-

Рисунок 2. Динамика эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии в группах больных ХОБЛ



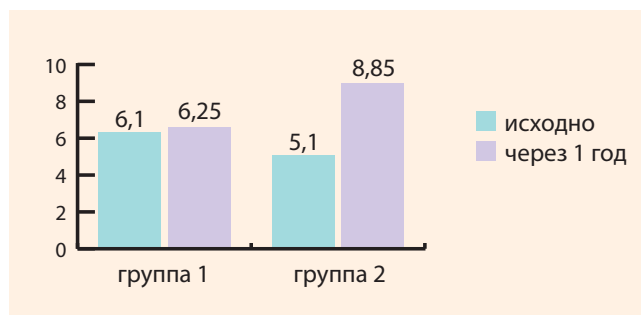
жению толерантности к физической нагрузке, вследствие чего формируются хронические адаптивные реакции, такие как ЛГ – основная причина развития хронического легочного сердца [4–7].

Вазоактивная функция эндотелия у больных ХОБЛ нарушается прежде всего вследствие воздействия табачного дыма или других поллютантов, оксидативного стресса и развития хронического воспалительного процесса. Роль табачного дыма в качестве агрессивного поллютанта, повреждающего эндотелиальные клетки легочных сосудов и способствующего нарушению функциональной активности эндотелия, подчеркивается в ряде исследований [6, 7]. В свою очередь, от вазоактивной функции эндотелия посредством секреции биологически активных веществ: вазоконстрикторов (ЭТ-1, ангиотензин-2, кислородные радикалы и др.) и вазодилататоров (оксид азота, эндотелиальный фактор гиперполяризации и др.) зависят регуляция сосудистого тонуса, рост гладкомышечных клеток, процессы ремоделирования сосудистой стенки. В проведенном исследовании выявлено повышение средних значений концентрации ЭТ-1 в обеих группах больных ХОБЛ, что может рассматриваться как один из признаков наличия ДЭ. Этот биологически активный субстрат активизирует рецепторы на гладкомышечных клетках, вызывает стойкую вазоконстрикцию и пролиферацию средней оболочки мелких сосудов, стимулирует дальнейшую активацию провоспалительных цитокиновых каскадов, поддерживает персистенцию хронического воспаления, усиливая адгезию тромбоцитов и образование микротромбов [4, 5].

Вазоактивная функция эндотелия у больных ХОБЛ нарушается прежде всего вследствие воздействия табачного дыма или других поллютантов, оксидативного стресса и развития хронического воспалительного процесса

Указанные патогенетические механизмы лежат в основе выявленных взаимосвязей ДЭ с функциональными показателями легочно-сердечного кровообращения и структурными параметрами как правых, так и левых отделов сердца, что подтверждает роль нарушения сосудодвигательной функции эндотелия не только в развитии и

Рисунок 3. Динамика концентрации ЭТ-1 в группах больных ХОБЛ



прогрессировании легочного сердца, но и формировании левожелудочковой недостаточности. Так, при корреляционном анализе установлено наличие статистически достоверных взаимосвязей между степенью эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии и СДЛА ($r = -0,47$, $p < 0,05$); ЭЗВД и ПЖд ($r = -0,62$, $p < 0,05$); ЭЗВД и показателями диастолической функции ПЖ и ЛЖ – Е/А ПЖ ($r = 0,39$, $p < 0,05$) и Е/А ЛЖ ($r = 0,35$, $p < 0,05$); ЭЗВД и диастолическим размером ЛЖ ($r = -0,44$, $p < 0,05$).

Применение сулодексида позволяет проводить фармакологическую коррекцию функционального состояния эндотелия за счет ангиопротективного действия сразу по нескольким направлениям: воздействие на синтез эндотелиальных факторов и уменьшение связывания эндотелия с прокоагулянтами, уменьшение апоптоза эндотелиоцитов, нивелирование воздействия повреждающих факторов

Статистически достоверными были прямая корреляционная связь между уровнем циркулирующего ЭТ-1 и расчетным систолическим давлением в ЛА ($r = 0,32$, $p < 0,05$) и отрицательная – между уровнем циркулирующего ЭТ-1 и показателем диастолической функции ПЖ – Е/А ПЖ ($r = -0,30$, $p < 0,05$). При анализе взаимосвязи степени постокклюзионной ЭЗВД плечевой артерии и уровня циркулирующего ЭТ-1 у пациентов с ХОБЛ было установлено наличие статистически достоверной отрицательной корреляции ($r = -0,37$, $p < 0,05$).

Применение сулодексида позволяет проводить фармакологическую коррекцию функционального состояния эндотелия за счет ангиопротективного действия сразу по нескольким направлениям: воздействие на синтез эндотелиальных факторов и уменьшение связывания эндотелия с прокоагулянтами, уменьшение апоптоза эндотелиоцитов, нивелирование воздействия повреждающих факторов [3]. Помимо этого, гепариноиды, к которым относится сулодексид, благодаря двухкомпонентному составу, содержащему высокоподвижную фракцию гепарина и дерматансульфата, обладают комплексным антикоагулянтным действием. Двойной механизм антитромботического действия сулодексида состоит в замедлении образования

тромбина путем воздействия на фактор Ха и другие сериновые протеазы при участии антитромбина III (фракция гепарина), а также в нейтрализации активности этих протеаз и инактивировании уже связанного тромбина при участии кофактора гепарина II (фракция дерматансульфата) [13, 14]. Клиническая эффективность сулодексида не ограничивается только влиянием на свертываемость крови, фибринолиз и реологические свойства крови. Положительное воздействие на вазоактивную функцию эндотелия, приводящее к повышению его защитных и противовоспалительных свойств, было продемонстрировано в ряде исследований [11, 13, 14]. Препарат блокировал выброс ЭТ-1, стимулировал выработку эндотелиального фактора релаксации – оксида азота, способствуя восстановлению поврежденной базальной мембраны сосудов и улучшению бета-адренергической регуляции тонуса легочных артерий [3]. Таким образом, применение сулодексида, помимо улучшения реологических свойств крови, благоприятно влияет на состояние поврежденного эндотелия, что имеет особое значение у больных ХОБЛ вследствие не только развития у них сосудистых повреждений в малом круге кровообращения, но и образования сладжа в капиллярном русле легких.

Положительное влияние сулодексида на функциональную активность эндотелия и микроциркуляцию в бронхолегочной системе лежит в основе позитивных изменений не только легочно-сердечной гемодинамики, приводящих к снижению нагрузки на правые камеры сердца, но и диффузионной функции легких, определяющей состояние газообмена. Улучшение вентиляционной функции легких и гемодинамики малого круга кровообращения отразилось на клиническом течении заболевания, что проявилось в уменьшении выраженности одышки, частоты, длительности и тяжести обострений, повышении толерантности к физической нагрузке.

Несмотря на достигнутый положительный эффект, в доступных литературных источниках отсутствуют указания на проведение коррекции эндотелий-опосредованных механизмов формирования и прогрессирования

ХОБЛ. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения места ангиопротекторов в комплексной терапии ХОБЛ не только при наличии коморбидных заболеваний. Разработка нового патогенетического направления лечения этого заболевания, в основе которого лежит коррекция сосудистых

Применение сулодексида, помимо улучшения реологических свойств крови, благоприятно влияет на состояние поврежденного эндотелия, что имеет особое значение у больных ХОБЛ вследствие не только развития у них сосудистых повреждений в малом круге кровообращения, но и образования сладжа в капиллярном русле легких

повреждений, будет способствовать как редуцированию клинической симптоматики, так и замедлению прогрессирования патологического процесса, наступления сроков инвалидизации, а следовательно, снижению бремени социально-экономических расходов.

ВЫВОДЫ

Использование сулодексида у больных гипертонической болезнью и ХОБЛ с эпизодами динамического нарушения мозгового кровообращения оказывает положительное влияние на течение не только кардиоваскулярного заболевания, но и респираторной патологии.

Вследствие улучшения вентиляционной функции легких и состояния легочно-сердечной гемодинамики на фоне терапии сулодексидом отмечены редукция симптомов, сокращение длительности и частоты обострений ХОБЛ.

Коррекция сосудистых повреждений может рассматриваться в качестве перспективного направления патогенетической терапии у пациентов с ХОБЛ в сочетании с кардиоваскулярной патологией.



ЛИТЕРАТУРА

1. Вессел Дуэ Ф <http://www.alfawassermann.ru/?p=43> (дата обращения: 12.03.16).
2. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Ли В.В. и др. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких – проблемы выбора терапии. *Лечащий врач*, 2012, 7: 77-81.
3. Кузубова Н.А., Федин А.Н., Лебедева Е.С., Титова О.Н. Влияние эндотелиопротекторов на тонус легочных артерий и бронхов на модели обструктивной патологии легких. *Российский физиол. ж.*, 2014, 3: 339-347.
4. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский мед. ж.*, 2015, 96(4): 659-665.
5. Некрасов А.А. Активация нейрогормональных систем как важный и независимый от тяжести легочной гипертензии механизм развития легочного сердца на фоне бронхообструктивной патологии. *Терапевт*, 2011, 2: 48.
6. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. В сб.: Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Под. ред. Н.Н. Петрищева. СПб.: СПбГМУ, 2003. 184 с.
7. Чучалин А.Г. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 800 с.
8. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *РМЖ*, 2014, 5: 331-348.
9. Функциональная диагностика в пульмонологии под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2009. 179 с.
10. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 39: 257-265.
11. Coccheri S. Biological and clinical effects of sulodexide in arterial disorders and diseases. *Int. Angiol.*, 2014, 33(3): 263-274.
12. Crisafulli E, Costi S, Luppi F et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax*, 2008, 63: 487-492.
13. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2013, 8: 49-65.
14. Masola V, Zaza G, Onisto M et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int. Angiol.*, 2014, 33(3): 243-254.
15. WHO Key Facts COPD <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html> (дата обращения: 12.03.16).



Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество»
приглашает Вас принять участие в работе

XXVI Национального Конгресса по болезням органов дыхания

Конгресс состоится в г. Москва
с 18 по 21 октября 2016 г.

**Организаторы
конгресса** Российское респираторное общество
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(План научно-практических мероприятий
Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2016 год)

**Место
проведения** г. Москва, площадь Европы, д. 2
Деловой центр, гостиница «Славянская»

К участию в работе Конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

Президент конгресса профессор Игнатова Г.Л.

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА: Пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи • Эпидемиология заболеваний органов дыхания • Инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания • Преемственность оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети • Порядок и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания • Клинические рекомендации – ХОБЛ, бронхиальная астма, саркоидоз, тяжелая внебольничная пневмония у взрослых • Орфанные заболевания • Интервенционная пульмонология: бронхоскопия, торакоскопия, криотерапия • Профессиональные заболевания легких • Иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях органов дыхания • Легочная гипертензия • Функциональные методы диагностики: Кардиореспираторные нагрузочные тесты: клинические примеры • Морфология для клиницистов • Рак легких: современные рекомендации по диагностике и лечению • Медицина сна • Образовательные программы в пульмонологии • Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах респираторного здоровья.

Заявки на участие в научной программе необходимо оформить (не позднее 25.06.2016 г.) **через сайт www.spulmo.ru**
Правила оформления заявки размещены на сайте www.spulmo.ru. Информация по тел. **8 (495) 940-6331**

ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Должны быть высланы через сайт www.spulmo.ru не позднее 30 июля 2016 г. (правила оформления на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать Заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе, (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором) необходимо до 1 октября 2016 г. прислать по e-mail: rropulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос до 1 августа 2016 г. составляет 6500 рублей, после 1 августа – 7500 рублей.

Лица оплатившие, единый регистрационный взнос имеют:

- Участие в мероприятиях XXVI Национального конгресса по болезням органов дыхания;
- Годовую подписку на журналы «Пульмонология», «Атмосфера», «Астма и Аллергия»;
- Получают монографии, подготавливаемые ежегодно ведущими экспертами в области респираторной медицины;
- Имеют доступ к закрытой части сайта www.spulmo.ru;
- Электронный доступ к Европейскому респираторному журналу (ЕРЖ);
- Еженедельную информационную рассылку ЕРО всем членам РРО;
- ЕРО предоставит всем членам РРО электронный доступ к журналу

European Respiratory Review, Breath (в обоих в настоящий момент открытый доступ) и к монографиям; ЕРО будет предлагать все свои публикации в печатном виде всем заинтересованным по специальной сниженной цене.

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

registration@spulmo.ru
тел. (843) 526-5332, 526-5427, 8 (917) 269-6753

БРОНИРОВАНИЕ НОМЕРОВ

services@spulmo.ru
тел. (843) 526-5332, 526-5427, 8 (917) 269-6753

ВЫСТАВКА

В рамках работы Конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

Заявки на участие в выставке принимаются до 25 сентября 2016 г. тел.: (495) 730-5649, 8 (910) 465-1906, exhibition@spulmo.ru