

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПРЕССИОННОЙ ОСЦИЛЛОМЕТРИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕМ УРОВНЯ АССИМЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

© О.М. Урясьев, И.Н. Никитина, А.В. Шаханов, А.А. Никифоров

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
Рязань, Российская Федерация

Цель. Изучение проблемы раннего выявления риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у больных бронхиальной астмой путем оценки степени выраженности эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе пульмонологического отделения ГБУ РО Областной клинической больницы г. Рязани в 2019 г. Всем пациентам проводилась компрессионная осциллометрия (КО) с использованием аппарата АПКО-8-РИЦ и определение асимметричного диметиларгинина методом ИФА с использованием набора реактивов ADMA Xpress 1 ELISA k7860. Обследовано 40 человек, из которых было выделено две группы: пациенты с диагнозом бронхиальная астма (БА) (n=20), группа контроля, условно здоровые лица (n=20).

Результаты. При сравнении основной и контрольной групп было обнаружено, что медиана асимметричный диметиларгинин (АДМА) в основной группе – 0,7 [0,5; 0,8] достоверно выше, чем в контрольной 0,6 [0,5; 0,6], $p=0,047$. По результатам компрессионной осциллометрии у лиц, страдающих бронхиальной астмой выявлено статистически значимое уменьшение диаметра сосуда по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$), увеличение медианы диастолического ($p<0,009$) и среднего давления ($p<0,007$), а также минутного объема крови в основной группе по сравнению с контрольной ($p<0,023$). Выявлена статистически значимая взаимосвязь давности заболевания бронхиальной астмой и скорости пульсовой волны.

Выводы. Уровень асимметричного диметиларгинина у пациентов, страдающих бронхиальной астмой достоверно выше, чем в контрольной группе. По результатам компрессионной осциллометрии у лиц, страдающих бронхиальной астмой, выявлено достоверное уменьшение диаметра сосуда, увеличение диастолического и среднего артериального давления, минутного объема крови по сравнению с контрольной группой. Выявлена статистически значимая взаимосвязь давности заболевания бронхиальной астмой и скорости пульсовой волны.

Ключевые слова: *асимметричный диметиларгинин; компрессионная осциллометрия; бронхиальная астма.*

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION USING COMPRESSION OSCILLOMETRY AND DETERMINATION OF THE LEVEL OF ASYMMETRIC DIMETHYL ARGININE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

O.M. Uryasyev, I.N. Nikitina, A.V. Shakhanov, A.A. Nikiforov

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation



Aim. To study the problem of early detection of the risk of cardiovascular disease in patients with bronchial asthma by assessment of the severity of endothelial dysfunction.

Materials and Methods. The study was conducted on the base of the pulmonological department of GBU RO Regional Clinical Hospital of Ryazan in 2019. All patients underwent compression oscillometry (CO) using the APCO-8-RIC apparatus, and the determination of asymmetric dimethyl arginine by ELISA method using ADMA Xpress 1 ELISA k7860 reagent kit. 40 Individuals arranged into two groups were examined: patients with the diagnosis of bronchial asthma (BA) (n=20), and the control group involving conditionally healthy individuals (n=20).

Results. When comparing the main and control groups, it was found that the median asymmetric dimethyl arginine (ADMA) in the main group was 0.7 [0.5; 0.8] that was significantly higher than in the control group 0.6 [0.5; 0.6], $p=0.047$. According to the results of compression oscillometry, a statistically significant decrease in the diameter of the vessel in patients with bronchial asthma was found compared with the control group ($p<0.001$), increase in the median diastolic ($p<0.009$) and mean pressure ($p<0.007$), as well as of the minute blood volume ($p<0.023$). A statistically significant relationship between the duration of bronchial asthma disease and the pulse wave velocity was identified.

Conclusions. The asymmetric dimethyl arginine level in patients with bronchial asthma was significantly higher than in the control group. According to the results of compression oscillometry, in patients with bronchial asthma a significant decrease in the diameter of the vessel, an increase in diastolic and average blood pressure, and in the minute blood volume were found in comparison with the control group. A statistically significant relationship was established between the duration of bronchial asthma disease and the pulse wave velocity.

Keywords: *asymmetric dimethyl arginine, compression oscillometry, bronchial asthma.*

В настоящее время среди населения развитых государств наблюдается неуклонный рост количества бронхообструктивных заболеваний, в частности бронхиальной астмы (БА) [1], которая встречается среди всех возрастных групп населения. При этом численность людей, страдающих БА, в мире уже достигла 300 млн. человек и продолжает увеличиваться [2]. Период обострения бронхиальной астмы характеризуется нарушениями легочной вентиляции разной степени выраженности. Как известно, вентиляционные нарушения приводят к развитию альвеолярной гипоксии, которая не может не сказываться на состоянии функции эндотелия. Бронхообструктивные заболевания характеризуются персистирующим воспалением в дыхательных путях, что сопровождается проявлением элементов системного воспаления и эндотелиальной дисфункции. Работы последних десятилетий показали, что эндотелиальная дисфункция ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [3]. Эндотелиальная дисфункция

проявляется нарушением баланса выработки вазоактивных веществ, регулирующих просвет сосуда и рост клеток. Оксид азота (NO) – один из медиаторов, который имеет первостепенное значение для поддержания функционирования эндотелиальных клеток. Субстратом для синтеза оксида азота под воздействием фермента NO-синтазы выступает L-аргинин – основная эндогенная аминокислота [4]. В организме L-аргинин, как и другие аминокислоты, подвергается различным метаболическим изменениям. В частности, на L-аргениновые остатки, входящие в состав различных белков как в эндотелии, так и в других тканях, под действием ферментов переносятся метильные группы с образованием метилированных аминокислот. Одним из таких продуктов является асимметричный диметиларгинин (АДМА), который представляет собой производное L-аргинина, в молекуле которого у одного атома азота два атома водорода замещены метильными группами. АДМА может конкурировать с L-аргиномом в качестве суб-

стра́та NO-синтазы и приводит к развитию эндотелиальной дисфункции [4]. В 1992 году было впервые показано, что увеличение концентрации АДМА приводит к значительному снижению выработки оксида азота [5,6]. АДМА обладает способностью ингибировать NO-синтазу, что приводит к уменьшению образования NO в тканях и кровеносных сосудах, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции. Таким образом представляет интерес изучение роли АДМА в развитии эндотелиальной дисфункции у больных бронхиальной астмой. Целью работы было изучение проблемы раннего выявления риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у больных бронхиальной астмой путем оценки степени выраженности эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе пульмонологического отделения ГБУ РО «Областная клиническая больница» города Рязани в 2019 г. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова от 20 июня 2019 г., протокол №12. У всех участников было получено информированное согласие на участие в исследовании. Представленные в настоящей работе данные получены при проспективном обследовании больных бронхиальной астмой, находившихся под наблюдением. Клинико-инструментальные и лабораторные методы исследования включали сбор аллергоанамнеза, клинический осмотр пациентов, оценку тяжести течения БА, проведение АСТ-теста.

Критерии включения в контрольную группу:

- Отсутствие хронических заболеваний и нормальный уровень АД

Критерии включения в группу пациентов, страдающих БА:

- Установленный диагноз бронхиальная астма с частичным контролем заболевания.

Критерии исключения для всех пациентов:

- хирургические вмешательства на легких в анамнезе

- злоупотребление алкоголем и наркотиками, курильщики

- пациенты с легочными заболеваниями, отличными от БА или имеющие значимые воспалительные заболевания, другие хронические заболевания внутренних органов в фазе декомпенсации.

Всем пациентам проводилась компрессионная осциллометрия с использованием аппарата АПКО-8-РИЦ и определение асимметричного диметиларгинина методом ИФА с использованием набора реактивов ADMA Xpress 1 ELISA k7860. Исследование состояния гемодинамики проводилось с использованием метода объемной компрессионной осциллометрии (ОКО) при помощи аппаратно-программного комплекса АПКО-8-РИЦ.

Метод ОКО основан на регистрации изменения объема магистрального сосуда под действием нарастающего давления в манжете и тока крови и позволяет в течение 30-60 секунд неинвазивным способом определить 18 гемодинамических показателей. Регистрационная карта включала всех обследованных пациентов, куда вносились не только результаты осциллометрии, но и паспортные данные, сведения о стратификации риска и клиническом состоянии больного.

Следующим нашим этапом было лабораторное обследование больных БА и контрольной группы с использованием набора реактивов ADMA Xpress 1 ELISA k7860 в соответствии с рекомендациями производителя на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории РязГМУ. Забор крови осуществлялся путём венепункции с помощью вакуумных систем для забора крови из кубитального доступа с КЗ-ЭДТА; Ningbo Greetmed Medical Instruments Co. на второй день госпитализации, с последующим центрифугированием и определением АДМА в плазме крови методом ИФА.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием ПО Microsoft Excel 2010, Stat Soft Statistica 10, Doctor Stat 1.9. Оценка распре-

деления признаков производилась с использованием критерия Шапиро-Уилка, при рассчитанном значении $p > 0,05$ распределение признавалось нормальным. Описание количественных признаков, имеющих распределение отличное от нормального дано в виде $Me [Q25; Q75]$, где Me – медиана, а $Q25$ и $Q75$ – значения нижнего и верхнего квартиля соответственно. Описание количественных признаков, имеющих нормальное распределение в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – ошибка среднего. Для сравнения групп по количественному признаку использованы критерии Стьюдента и Манна-Уитни. Сравнение относительных показателей качественных признаков (частот и долей) выполнено с использованием критерия χ^2 . Оценка взаимосвязи признаков между собой приведена с использованием коэффициента корреляции r Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Для решения поставленных задач и целей обследовано 40 человек, из которых было выделено две группы: пациенты с диагнозом БА ($n=20$) и группа контроля, условно здоровые лица ($n=20$). Средний возраст обследуемых составил 41 год, давность бронхиальной астмы – 5,5 года. Большинство больных бронхиальной астмой в среднем имели не более 2-3 обострений в год. При анализе степени тяжести в группе больных БА преобладали среднетяжелые формы заболевания – 11 человек (55%), тяжелая – 6 человек (30%), легкая персистирующая – 3 человека (15%). Среди пациентов преобладал неатопический фенотип БА – 16 человек (80%), на долю атопического варианта – 1 пациент (5%), с ожирением – 3 человека (15%). Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрастно-половому составу. Медиана возраста исследуемых в основной группе составила 41,5 [38,5; 46] лет, в контрольной 41 [28; 52] год. Различия сравниваемых групп по возрасту не имели статистической значимости ($p=0,588$). АСТ-тест в основной группе составил $18,3 \pm 0,8$ баллов.

В основной группе выявлен достоверно более высокий уровень АДМА по сравнению с контрольной (0,7 [0,5; 0,8] и 0,6 [0,5; 0,6] соответственно, $p=0,047$) (рис. 1). (на 15%, $p=0,007$).

По результатам компрессионной осциллометрии у лиц, страдающих бронхиальной астмой выявлено статистически значимое уменьшение диаметра сосуда по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), увеличение медианы диастолического (Адд) и среднего артериального давления (АД ср), а также минутного объема крови (МОК) в основной группе по сравнению с контрольной (табл. 1). Установлено, что у больных бронхиальной астмой скорость пульсовой волны достоверно ассоциирована давностью установления диагноза бронхиальной астмы, при этом у лица с более длительным анамнезом отмечаются более высокие показатели СПВ (рис. 2).

Опубликовано более 800 экспериментальных и клинических исследований, посвященных вопросам метаболизма АДМА и роли данного вещества в механизмах развития сердечно-сосудистых заболеваний [5,6]. Широкий функциональный диапазон таких маркеров как АДМА предполагает непосредственное участие этих веществ в патогенезе бронхиальной астмы.

Выявлено, что у группы пациентов с бронхиальной астмой показатель АДМА был превышен в сравнении с контрольной группой, что свидетельствует об активности эндотелия. Регистрация параметров кровообращения на аппарате АПКО-8-РИЦ позволяет демонстрировать изменение эластичности сосудистой стенки у больных бронхиальной астмой. Применение компрессионной осциллометрии дает возможность выявить начальные стадии нарушения эластических свойств сосудистой стенки и расширяет возможности ранней диагностики сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с бронхиальной астмой.

Выводы

1. Уровень АДМА у пациентов, страдающих БА достоверно выше, чем в контрольной группе.

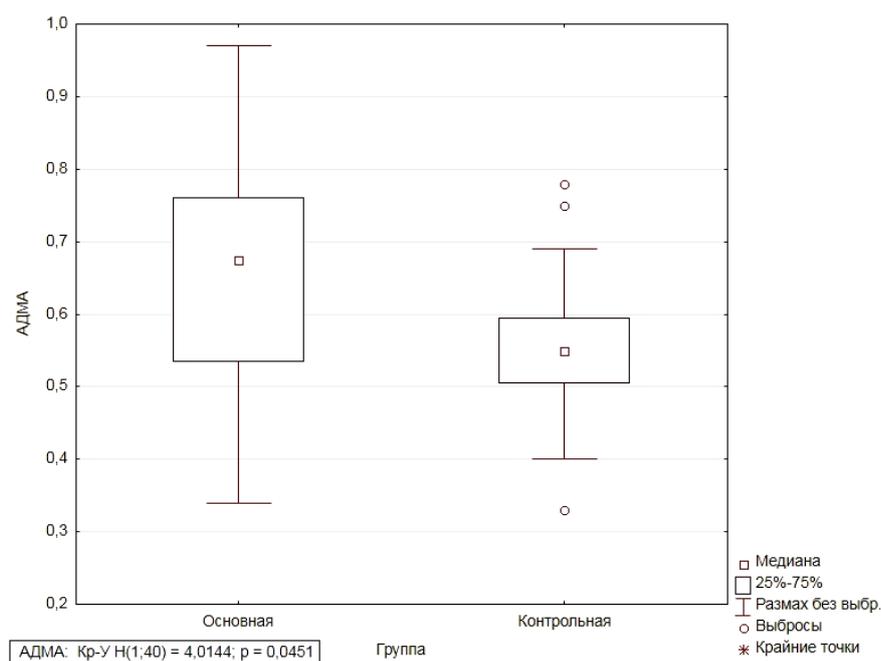


Рис. 1. Уровень АДМА в исследуемых группах

Таблица 1

Результаты компрессионной осциллометрии в исследуемых группах

Показатель	Итого	Основная	Контрольная	p
Адд КО	62,5 [57; 71]	68 [60,5; 77]	60 [54; 64]	0,009
Ад ср КО	90 [84; 100]	100 [85,5; 107,5]	84,5 [83,5; 92]	0,007
Адс КО	116 [107,5; 127]	123 [105; 138]	114 [107,5; 120]	0,109
Адп КО	56 [48; 60]	54 [47; 60]	56 [50; 60]	0,663
Пульс	73,6 ±1,8	75,2 ±2,8	72,1 ±2,3	0,348
УО	68 [61; 76,5]	69 [45,5; 83]	68 [68; 70]	0,957
МОК	4,3 ±0,2	4,6 ±0,4	4,1 ±0,2	0,023
Диаметр сосуда	0,6 ±0,1	0,4 ±0,0	0,9 ±0,2	<0,001
Скорость пульсовой волны	5,8 ±0,2	5,7 ±0,3	5,9 ±0,3	0,710
Податливость артерии	1,3 [1,2; 1,8]	1,3 [1,2; 1,6]	1,2 [1,1; 1,9]	0,308
ОПСС	1435 [1367,5; 1638]	1487,5 [1367,5; 1654,5]	1435 [1348; 1475]	0,400
Податливость сердечно-сосудистой системы	1,7 [1,6; 1,8]	1,8 [1,6; 1,9]	1,7 [1,6; 1,8]	0,363

2. По результатам компрессионной осциллометрии у лиц, страдающих БА выявлено достоверное уменьшение диаметра сосуда, увеличение диастолического и среднего артериального давления, минутного объема крови по сравнению с контрольной группой.

3. Выявлена статистически значимая взаимосвязь давности заболевания бронхиальной астмой и скорости пульсовой волны.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в

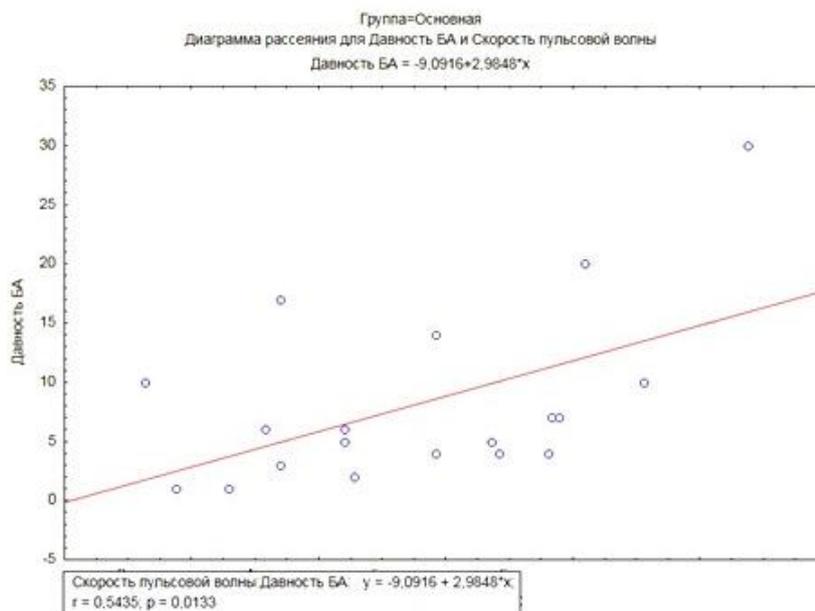


Рис. 2. Уровень скорости пульсовой волны в зависимости от давности заболевания

связи с публикацией данной статьи.

Этика. В исследовании использованы данные людей в соответствии с подписанным информированным согласием.

Финансирование. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали. Исследование проведено при поддержке внутривузовского гранта для молодых ученых ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – Урясьев О.М., Никитина И.Н., Шаханов А.В.

Сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста – Никитина И.Н., Шаханов А.В.

Проведение лабораторных исследований – Никифоров А.А.

Редактирование – Урясьев О.М.

Литература

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>. Accessed: 2019 December 18.
- Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В., и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Российский кардиологический журнал. 2006. №4. С. 45-50. doi:10.15829/1560-4071-2006-4-45-50
- Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2012. №4. С. 151-157.
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Максаев Д.А. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с вторичной лимфедемой и способы ее коррекции (обзор литературы) // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №2. С. 283-293. doi:10.23888/HMJ201972283-293
- Maas R., Quitzau K., Schwedhel E., et al. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild hypercholesterolemia // Atherosclerosis. 2007. Vol. 191, №1. P. 211-219. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.024
- Sibal L., Agarwal S.C., Home P.D, et al. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease // Current Cardiology Reviews. 2010. Vol. 6, №2. P. 82-90. doi:10.2174/157340310791162659

References

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>. Accessed: 2019 December 18.
- Shalnova SA, Balanova YuA, Konstantinov VV, et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Russian Journal of Cardiology*. 2006;(4):45-50. (In Russ). doi:10.15829/1560-4071-2006-4-45-50
- Suchkov IA. Correction of Endothelial Dysfunc-

- tion: Current Status of the Problem (Literature Review). *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2012;(4):151-7. (In Russ).
4. Kalinin RE, Suchkov IA, Makshev DA. Endothelial dysfunction in patients with secondary lymphedema and methods of its correction (literature review). *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):283-93. (In Russ). doi:10.23888/HMJ201972283-293
 5. Maas R, Quitzau K, Schwedhel E, et al. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2007;191(1):211-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.024
 6. Sibal L., Agarwal S.C., Home P.D, et al. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Current Cardiology Reviews*. 2010;6(2):82-90. doi:10.2174/157340310791162659

Информация об авторах [Authors Info]

Урясьев Олег Михайлович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. SPIN: 7903-4609, ORCID ID: 0000-0001-8693-4696, Researcher ID: S-6270-2016.

Oleg M. Uryasyev – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy with the Course of Therapy of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. SPIN: 7903-4609, ORCID ID: 0000-0001-8693-4696, Researcher ID: S-6270-2016.

***Никитина Ирина Николаевна** – ассистент кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. E-mail: irina.nikitina1984@mail.ru SPIN: 1493-4564, ORCID ID: 0000-0002-3713-5350, Researcher ID: M-6874-2018.

Irina N. Nikitina – Assistant of the Department of Faculty Therapy with the Course of Therapy of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. E-mail: irina.nikitina1984@mail.ru SPIN: 1493-4564, ORCID ID: 0000-0002-3713-5350, Researcher ID: M-6874-2018.

Шаханов Антон Валерьевич – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. SPIN: 6378-4031, ORCID ID: 0000-0002-5706-9418.

Anton V. Shakhanov – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with the Course of Therapy of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. SPIN: 6378-4031, ORCID ID: 0000-0002-5706-9418.

Никифоров Александр Алексеевич – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. SPIN: 8366-5282, ORCID ID: 0000-0002-7364-7687.

Alexander A. Nikiforov – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology with the Course of Pharmacy of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. SPIN: 8366-5282, ORCID ID: 0000-0002-7364-7687.

Цитировать: Урясьев О.М., Никитина И.Н., Шаханов А.В., Никифоров А.А. Комплексная оценка эндотелиальной дисфункции с использованием компрессионной осциллометрии и определением уровня ассиметричного диметиларгинина у больных бронхиальной астмой // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020. Т. 8, №3. С. 363-369. doi:10.23888/HMJ202083363-369

To cite this article: Uryasyev OM, Nikitina IN, Shakhanov AV, Nikiforov AA. Comprehensive assessment of endothelial dysfunction using compression oscillometry and determination of the level of asymmetric dimethyl arginine in patients with bronchial asthma. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(3):363-9. doi:10.23888/HMJ202083363-369

Поступила / Received: 18.12.2019
Принята в печать / Accepted: 02.09.2020