

КОМПЕНСАТОРНА ФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ: МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ

Л.С. Воєйкова, В.В. Єфімов, В.І. Блажко, А.Є. Замазій, І.В. Талалай

Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України, Харків

Ключові слова: хронічні обструктивні захворювання легенів, дисфункція ендотелію, прогнозування розвитку.

Найважливішою ланкою профілактики хронічних обструктивних захворювань легенів (ХОЗЛ) є своєчасна діагностика цього небезпечного захворювання. Клінічні ознаки, які змушують хворого звернутися до лікаря, з'являються на тій стадії, коли вже йдеться про ускладнення хвороби. Сучасна медицина досягла значних успіхів у лікуванні бронхіальної обструкції, але зупинити прогресування порушень функції зовнішнього дихання та розвиток хронічного легеневого серця, як наслідок необоротного процесу ремоделювання дихальних шляхів і судин малого кола, доволі складно. Хронічна гіпоксія є причиною структурних змін легеневих судин навіть, коли немає вазоконстрикції, що пов'язано зі зменшенням утворення вазодилатувальних речовин ендотелієм, функції релаксації якого знижені [3, 5].

Сучасні дослідження свідчать, що на ранніх стадіях ХОЗЛ вже можливі порушення функції ендотелію легеневих судин [7, 11]. Пошкодження ендотелію спостерігається також в осіб, які активно курять, з нормальною функцією легенів (показник об'єму форсованого видиху за першу секунду — $ОФВ_1 \geq 80\%$, $ОФВ_1/ФЖЄЛ \geq 70\%$), що вказує на раннє порушення тонусу судин і гемостазу до появи основних клінічних симптомів ХОЗЛ [4, 9, 10].

З огляду на це своєчасне виявлення ознак ендотеліальної дисфункції є актуальною проблемою, що потребує розроблення нових ефективних способів прогнозування ризику розвитку або прогресування захворювання.

Мета дослідження — оцінити порушення функції ендотелію у хворих на ранніх стадіях ХОЗЛ та в курців з нормальною функцією легенів, вивчити можливості прогнозування розвитку ХОЗЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відділенні пульмонології обстежено 44 пацієнти віком від 28 до 74 років, які звернулися по амбулаторну допомогу з приводу кашлю. Досліджували

функцію зовнішнього дихання (ФЗД) за допомогою спірометра «Спіросіфт-3000» (Японія), аналізували показники $ОФВ_1$, $ФЖЄЛ$, $ОФВ_1/ФЖЄЛ$, $МОС_{75-25}$. Оскільки куріння є визначальним чинником ризику розвитку та прогресування хронічного обструктивного захворювання легенів, обстежених було розподілено на дві групи: перша — 26 активних курців з індексом куріння не менше як 5 пачко-років, які не мали клінічних і інструментальних даних, що вказували б на бронхообструктивний синдром ($ОФВ_1 \geq 80\%$, $ОФВ_1/ФЖЄЛ \geq 70\%$), друга — 18 хворих на ХОЗЛ I стадії. До контрольної групи увійшли 12 практично здорових осіб з нормальним артеріальним тиском без судинних захворювань в анамнезі та обтяженої спадковості щодо ІХС, алергійних захворювань, з рівнем концентрації загального холестерину в плазмі менше 5,5 ммоль/л.

Показники функції ендотелію оцінювали у хворих з I стадією та в осіб, які активно курять і не мають порушення функції зовнішнього дихання. Як показники функції ендотелію визначали концентрацію ендотеліну-1 (E-1) та суму стабільних метаболітів NO^- ($NO_2^- + NO_3^-$) у плазмі крові. Рівень ендотеліну визначали імуноферментним методом за допомогою набору реактивів BIG Endothelin-1 (Human) S-1235 (E1AH6912) виробництва фірми Peninsula Laboratories INC. Division of Bachem. Рівень нітриту в плазмі крові визначали спектрофотометрично за методом Грісса — Іосвая [2].

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою стандартних методів варіаційної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження дали змогу встановити залежність між основними показниками, які характеризують бронхіальну прохідність та рівень утворення азоту оксиду [1]. Найбільше виражений прямий кореля-

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених

Показник	Курці без ХОЗЛ (n = 26)	Хворі на ХОЗЛ І стадії (n = 18)
Вік, роки	49,7 ± 3,5	52,6 ± 4,2
Тривалість куріння, роки	20,6 ± 2,7	22,7 ± 2,2
Індекс куріння, пачко/роки	20,8 ± 2,9	24,6 ± 3,1
Тривалість кашлю, роки	5,3 ± 1,4	8,7 ± 1,6
ОФВ ₁ , %	82,4 ± 2,7	78,3 ± 4,8
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, %	75,7 ± 4,2	67,4 ± 3,2

ційний зв'язок між ОФВ₁ і концентрацією NO₂⁻ + NO₃⁻. Не простежувалася залежність між ОФВ₁ та концентрацією ендотеліну-1 у плазмі крові. В умовах гострої гіпоксії підвищувався показник сумарних метаболітів NO, а також пришивидшувалось утворення ендотеліну-1.

При хронічній гіпоксії, яка супроводжує прогресування вентиляційних порушень, виникає дефіцит ендотеліального NO. Це свідчить про втрату здатності адекватно реагувати на стимули, що змінюють структуру і функцію ендотелію [6, 8, 12].

Таким чином, якщо синтез азоту оксиду в період погіршення вентиляційної функції легенів на тлі високого рівня ендотеліну-1 не підвищується, то це може вказувати на порушення механізмів компенсації у хворих на ХОЗЛ. Зміни значень плазматичних маркерів дисфункції ендотелію відносно показників контрольної групи дають змогу оцінити ступінь дисфункції, але не дозволяють об'єктивно судити про адаптацію ендотелію до пошкоджувальних чинників, зокрема й гіпоксії. Тому як доступний та інформативний критерій оцінки ми запропонували визначення коефіцієнта дисфункції

ендотелію (K_{дисф.}) як відношення сумарного рівня метаболітів NO (NO₂⁻ + NO₃⁻) до вмісту ендотеліну за формулою K_{дисф.} = (NO₂⁻ + NO₃⁻) / E-1. За контрольний K_{дисф.} взято найменше значення коефіцієнта контрольної групи — 5,7.

Для кожного обстеженого розраховували і оцінювали коефіцієнт дисфункції ендотелію, при K_{дисф.} < 5,7 вважали, що адаптації ендотелію немає. Залежно від попереднього значення K_{дисф.} пацієнтів розподілено на дві групи: I — показник K_{дисф.} < 5,7; II — K_{дисф.} > 5,7. Кожну з груп вдруге обстежено через рік. Скарги хворого та його об'єктивний стан значно не змінилися. Однак під час дослідження функції зовнішнього дихання в обох групах виявлено зниження основного показника ФЗД — ОФВ₁. Порівняно з початковим значенням зміни показника ОФВ₁ (Δ ОФВ₁) в осіб, які мали K_{дисф.} < 5,7, були істотними.

Таким чином, в обстежених I групи, як у хворих на ХОЗЛ, так і в курців з індексом куріння більш ніж 20 пачко-років при K_{дисф.} < 5,7 (як наслідок зниження концентрації метаболітів оксиду азоту — сумарного рівня NO₂⁻ + NO₃⁻ та нормальної або підви-

Таблиця 2. Вміст NO₂⁻ + NO₃⁻ і ендотеліну-1 у плазмі крові у хворих на ХОЗЛ та курців

Показник	ХОЗЛ І стадії (n = 18)	Курці (n = 26)	Контрольна група (n = 12)
NO ₂ ⁻ + NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	48,06 ± 19,37*	27,6 ± 3,8	38,9 ± 4,4
Ендотелін-1, пкмоль/л	6,31 ± 1,6	6,7 ± 0,9	6,11 ± 0,41

Примітка. * P < 0,05 порівняно з контрольною групою.

Таблиця 3. Зміни показника ОФВ₁ в динаміці спостереження, мл

Δ ОФВ ₁	I група K _{дисф.} < 5,7 (n = 28)	II група K _{дисф.} ≥ 5,7 (n = 16)	Контрольна група (n = 12)
ХОЗЛ І стадії (n = 18)	230 ± 20**	70 ± 20*	30 ± 10
Курці (n = 26)	200 ± 40**	60 ± 10*	

Примітка. * P < 0,05 порівняно з контрольною групою; ** P < 0,01 між групами.

щеної концентрації ендотеліну), в динаміці спостереження простежувалося прогресування вентиляційних порушень. Пацієнтам, які рік тому не мали ознак бронхообструктивного синдрому, встановлено діагноз ХОЗЛ, призначено адекватну терапію, рекомендовано припинити курити. У хворих на ХОЗЛ цієї групи порівняно з пацієнтами II групи виявлено значніші зміни функції зовнішнього дихання, що дає підставу констатувати прогресування хвороби.

ВИСНОВКИ

1. Визначення зміни коефіцієнта дисфункції ($K_{\text{дисф.}}$) як відношення різних біологічно активних

речовин (суми стабільних метаболітів $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ та ендотеліну-1) дає змогу об'єктивно судити про адаптацію ендотелію до пошкоджувальних чинників, зокрема й гіпоксії, у взаємозв'язку зі ступенем ендотеліальної дисфункції під час обстеження пацієнтів, у яких не порушені функції зовнішнього дихання на доклінічній стадії або на ранній стадії захворювання.

2. Зниження $K_{\text{дисф.}} < 5, 7$ дає змогу прогнозувати розвиток ХОЗЛ у осіб, які активно курять, та прогресування ХОЗЛ у хворих з I стадією хвороби, а також своєчасно передбачати терапевтичні або профілактичні заходи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Блажко В.И., Ефимов В.В., Бондарь Т.Н., Талалай И.В. Роль оксида азота в реакции адаптации к гипоксии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Укр. тер. журн.— 2005.— № 2.— С. 52—54
2. Ванханен В.Д., Суханова Г.А. Техника санитарно-гигиенических исследований.— К.: Вища школа, 1983.— С. 236—237.
3. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение: обзор // Кардиология.— 1998.— № 9.— С. 68—80.
4. Кароли Н.А., Ребров А.П. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология.— 2004.— № 2.— С. 70—78.
5. Кароли Н.А., Ребров А.П. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких: обзор // Тер. арх.— 2005.— № 3.— С. 87—93.

6. Малышев И.Ю., Монастырская Е.А., Смирин Б.В., Манухина Е.Б. Гипоксия и оксид азота // Вестн. РАМН.— 2000.— № 9.— С. 44—48.
7. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Архипенко Ю.В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите // Вестн. РАМН.— 2000.— № 4.— С. 16—20.
8. Марцинкевич Г.И., Коваленко И.А., Соколов А.А., Ким В.Н. Сопоставление результатов функциональных проб, использующихся в неинвазивной оценке функции эндотелия // Тер. арх.— 2002.— № 4.— С. 16—18.
9. Varua R.S., Ambrose J.A., Eales-Reynolds L.-J. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium dependent vasodilatation // Circulation.— 2001.— Vol. 104.— P. 1905.
10. Migliacci R. Smoking and endothelium-dependent dilatation // N. Engl. J. Med.— 2003.— Vol. 358.— P. 1674—1678.
11. Voelkel N.F., Cool C.D. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir.— 2003.— Suppl., N 46.— P. 28s—32s.
12. Cella G., Sbarai A., Mazzaro G. et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease // Clin. Appl. Thromb. Hemost.— 2001.— N 7 (3)— P. 205—208.

КОМПЕНСАТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Л.С. Воейкова, В.В. Ефимов, В.И. Блажко, А.Е. Замазий, И.В. Талалай

Проведена оценка нарушения функции эндотелия у пациентов с ХОЗЛ I стадии и у курильщиков с нормальной функцией легких. Из 44 обследованных у 26 курильщиков и 18 больных ХОЗЛ I стадии определяли концентрацию эндотелина-1 (Э-1) и сумму стабильных метаболитов $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ в плазме крови, а также коэффициент дисфункции ($K_{\text{дисф.}}$) по формуле $K_{\text{дисф.}} = (\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-) / \text{Э-1}$. При снижении $K_{\text{дисф.}} < 5, 7$ прогнозировали развитие ХОЗЛ у активных курильщиков и прогрессирование ХОЗЛ у больных с I стадией болезни.

COMPENSATORY ENDOTHELIAL FUNCTION: POSSIBILITIES OF PROGNOSIS FOR THE DEVELOPMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

L.S. Voyeykova, V.V. Yefimov, V.I. Blazhko, A.E. Zamaziy, I.V. Talalay

The assessment has been held for endothelial dysfunction in patients with mild COPD and in smokers with normal pulmonary function. In 26 smokers and 18 patients with mild COPD of 44 investigated subjects the following values were determined: blood plasma endothelin-1 (E-1) and the sum stable metabolites $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ levels, as well as the coefficient of dysfunction ($K_{\text{dysf.}}$) by formula $K_{\text{dysf.}} = (\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-) / \text{E-1}$. The lowering $K_{\text{dysf.}} < 5, 7$ was a prognostic marker of the COPD development in active smokers and COPD progression in patients with mild COPD.