

УДК 616.018.74-008 + 616.24-008]:616.24-008.4:616.24.007-036.12

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ВЕНТИЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХОЗЛ

*В.В. Ефимов, В.И. Блажко, А.С. Воейкова,
Е.О. Крахмалова, И.В. Талалай, Т.Н. Бонгарь*

Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины, Харьков

Ключевые слова: ХОЗЛ, курение, эндотелий, оксид азота, эндотелин-1, функция внешнего дыхания, эндотелийзависимая дилатация.

Хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ) объединяют группу распространенных во всем мире заболеваний, которые существенно влияют на состояние здоровья населения. ХОЗЛ занимают одно из ведущих мест среди главных причин смертности и инвалидизации в большинстве стран мира и приводят к громадным экономическим затратам на лечение больных [5, 7, 8].

По данным, полученным в последние годы, установлено, что эндотелий играет фундаментальную роль в регуляции тонуса сосудов и гемостаза [2, 4, 6]. Сосудистый эндотелий является высокоспециализированным метаболически активным монослоем клеток, выделяющим все сосуды организма. Эндотелий вырабатывает вазорелаксирующие (эндотелиальный фактор релаксации — оксид азота (NO), простагландин, эндотелиальный фактор гиперполяризации) и вазоконстрикторные (эндотелин-1, тромбоксан А-2) вещества, а также содержит ряд ферментов, которые могут активизировать или инактивировать вазоактивные субстанции [1, 10, 14].

В настоящее время в отечественной литературе практически нет данных о нарушении функции эндотелия при ХОЗЛ, в то время как при этих заболеваниях есть достаточно факторов, определяющих развитие эндотелиальной дисфункции, а именно: гипоксия, повышение содержания различных биологически активных веществ (цитокины, лейкотриены и др.). К таким факторам можно отнести и курение [3, 12, 13]. Повреждение эндотелия отмечается у людей, которые активно курят, с нормальной функцией легких, что свидетельствует о раннем нарушении тонуса сосудов и гемостаза до появления основных клинических симптомов ХОЗЛ [9, 11].

Действие табачного дыма и воспаление бронхиальной стенки относят к потенциальным механизмам эндотелиального повреждения на ранних стадиях ХОЗЛ. Современные исследования показывают, что на ранних стадиях ХОЗЛ, которые протекают без нарушений функции легких, уже возможны изменения функции эндотелия, сопровождающиеся нарушением регуляции тонуса сосудов, ростом клеток сосудистой стенки [15].

Вместе с тем до настоящего времени не проводились исследования по сопоставлению дисфункции эндотелия и респираторных нарушений у больных с разными стадиями ХОЗЛ. Недостаточно изучено функциональное состояние эндотелия у больных без значительных отклонений вентиляционной функции легких и у лиц с факторами риска ХОЗЛ. Не разработаны схемы дифференцированной терапии ХОЗЛ с включением препаратов коррекции дисфункции эндотелия с целью предотвращения прогрессирования сосудистых и гемодинамических нарушений при ХОЗЛ и профилактики развития хронического легочного сердца (ХЛС).

Цель исследования — оценка выраженности повреждения эндотелия и вазорегулирующей функции сосудистой стенки у больных ХОЗЛ различной степени тяжести и оценка влияния курения на изучаемые параметры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследован 51 человек в возрасте от 42 до 74 лет (средний возраст $(56,7 \pm 1,3)$ года), из них 18 активных курильщиков с индексом курения не менее 5 пачек-лет, не имеющих клинических и инструментальных данных, подтверждающих бронхообструктивный синдром, 11 больных ХОЗЛ II ста-

дии и 22 больных ХОЗЛ III—IV стадии. Наличие и степень тяжести ХОЗЛ устанавливали в соответствии с критериями GOLD (1998) и приказом МЗ Украины № 499. Клиническая характеристика обследованных приведена в табл. 1. В зависимости от особенностей течения заболевания, а также выраженности вентиляционных нарушений пациенты были разделены на три группы: ХОЗЛ II стадии ($ОФВ_1$ в пределах 50 до 80% от должных величин, $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, $n = 11$), ХОЗЛ III стадии ($ОФВ_1 = 30—50\%$ от должной, $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, $n = 12$), ХОЗЛ IV стадии ($ОФВ_1 < 30\%$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, $n = 10$). Активные курильщики были выделены в IV группу.

Контрольную группу составили 12 практически здоровых лиц с нормальным артериальным давлением, не имеющих сосудистых заболеваний в анамнезе, без отягощенной наследственности по ИБС, аллергическим заболеваниям, с концентрацией общего холестерина плазмы менее 5,5 ммоль/л.

Длительность курения в I группе составила ($20,6 \pm 2,7$) года, во II — ($24,6 \pm 3,1$) года, в III — ($46,8 \pm 4,2$) года. Кашель продолжался соответственно ($8,7 \pm 1,6$), ($13,7 \pm 2,1$) и ($18,7 \pm 2,9$) года. В группе активных курильщиков кашель беспокоил только по утрам и не сопровождался бронхообструктивным синдромом. У этих обследованных одышка не отмечалась. Показатели ФВД отражали степень бронхиальной обструкции и у больных ХОЗЛ составляли: $ОФВ_1$ менее 80% от должных величин, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ менее 70%. Обратимость $ОФВ_1$ после ингаляции 200 мкг салбутамола не превышала 12%.

У всех пациентов исследовали ФВД на спирометре Спиросифт-3000 (Япония) с анализом показателей $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, ПОС, $МОС_{75-25}$. Проводили тест с 6-минутной ходьбой для оценки толерантности к физической нагрузке. Определяли содержание стабильных метаболитов оксида азота ($NO_2 + NO_3$) в крови спектрофотометрическим методом с помощью набора реактивов для определения общего оксида азота (Total NO) производства «RD-system» (сумма нитрата и нитрита рассматривается как маркер эндогенного синтеза NO). Содержание эндотелина-1 в крови определя-

ли иммуноферментным методом при помощи набора реактивов производства BIG Endothelin-1 (Human) Peninsula Laboratories inc. Division of Bachem.

Обследование проводили в условиях стационара. Диагноз устанавливали на основании клинической картины заболевания, данных лабораторно-функциональных исследований. Сатурацию кислорода определяли при помощи пульсоксиметра «Ютас-окси» (Украина).

Для изучения функции эндотелия проводили пробу с реактивной гиперемией. Для получения изображения правой плечевой артерии, измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали систему, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Применяли стандартную методику пробы с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая дилатация) [2].

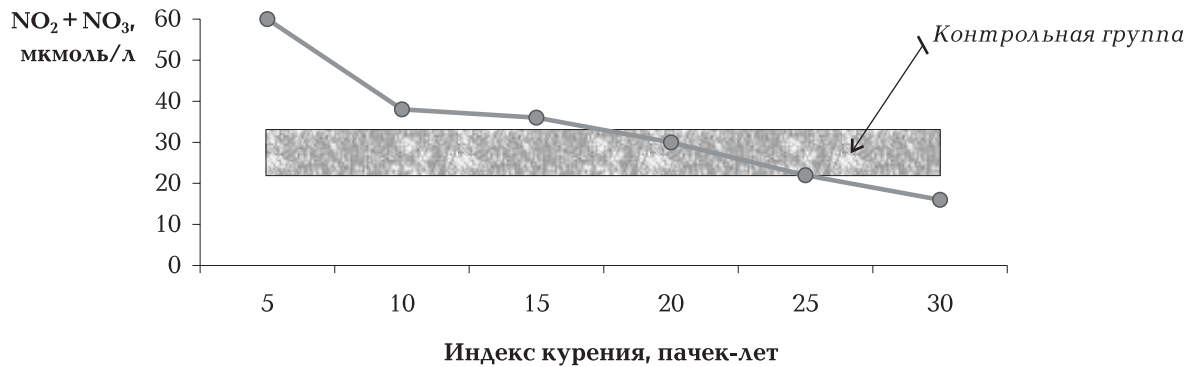
Количественные данные обрабатывали методом вариационной статистики с определением средней арифметической, критерия достоверности различий, уровня значимости отличий и коэффициента корреляции рангов Спирмена на компьютере IBM в операционных стандартах Windows с помощью приложения Microsoft Excell. Различия между средним арифметическим считали достоверным при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования содержания стабильных метаболитов оксида азота ($NO_2 + NO_3$) в крови у активных курильщиков в зависимости от индекса курения представлены на рисунке. Согласно полученным данным, у лиц с индексом курения не более 5 пачек-лет содержание ($NO_2 + NO_3$) составляло ($58,2 \pm 2,4$) мкмоль/л, что почти в 1,5 раза превышало этот показатель в контрольной группе. По мере увеличения индекса курения снижалось содержание стабильных метаболитов оксида азота в крови, которое в случаях длительного стажа курения (25 и 30 пачек-лет) составило соответственно ($22,2 \pm 3,2$) и ($16,4 \pm 2,6$) мкмоль/л. Таким образом, воздействие табачного дыма у лиц с относительно небольшим стажем курения вызывало компенсаторное усиление синтеза оксида азота, тогда как при высоком индексе курения отмечали исто-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Курильщики без ХОЗЛ	Курильщики с ХОЗЛ I—II стадии	Курильщики с ХОЗЛ III—IV стадии
Возраст, годы	$49,7 \pm 3,5$	$52,6 \pm 4,2$	$57,6 \pm 3,8$
Длительность курения, годы	$20,6 \pm 2,7$	$22,7 \pm 2,2$	$32,2 \pm 2,8$
Индекс курения, пачек-лет	$20,8 \pm 2,9$	$24,6 \pm 3,1$	$46,8 \pm 4,2$
Длительность кашля, годы	по утрам	$8,7 \pm 1,6$	$18,7 \pm 2,9$
Длительность одышки, годы	—	$3,9 \pm 0,7$	$8,2 \pm 1,1$
ФЖЕЛ, %	$88,4 \pm 6,7$	$68,3 \pm 4,8$	$42,6 \pm 3,6$
$ОФВ_1$, %	$82,7 \pm 4,2$	$67,4 \pm 5,2$	$38,6 \pm 3,6$

Рисунок. Залежність концентрації NO₂ + NO₃ від індексу курення

щення адаптаційних механізмів судинистої регуляції, ендотеліальну дисфункцію і розвиток пошкодження ендотеліа.

При аналізі вмісту стабільних метаболітів NO і концентрації ендотеліна-1 (Э-1) в крові у курячих з індексом курення більше 15 пачек-лет без клініко-функціональних ознак ХОЗЛ, а також у хворих ХОЗЛ II—IV стадії, виявлено достовірно значиме зниження вмісту (NO₂ + NO₃) у всіх трьох групах порівняно з контролем і підвищення концентрації Э-1 в групі ХОЗЛ III—IV стадії. Найбільш виражене зниження вмісту стабільних метаболітів NO відмічено також в групі хворих з важким теченням ХОЗЛ (табл. 2).

По мірі погіршення вентиляційної функції легких при ХОЗЛ спостерігалося зниження ендогенного синтезу оксиду азоту. Таким чином, нами виявлено залежність між основними показателями, що характеризують вентиляційну функцію легких, і рівнем синтезу оксиду азоту. Найбільш тісна пряма кореляційна зв'язь встановлена між ОФВ₁ і концентрацією NO₂⁻ + NO₃⁻. Коefіцієнти кореляції, що відображають тісноту функціональної зв'язі, склали відповідно: при ХОЗЛ II стадії $r = 0,32$; III стадії — $r = 0,45$; IV стадії — $r = 0,61$.

Одним з пояснень отриманих результатів може бути збільшення зв'язування оксиду азоту в фізіологічеське активне депо при хронічеській гіпоксії (гемовоє і негемовоє залізо, тиолі). Але більш важливо те, що синтез оксиду азоту при обостренні ХОЗЛ і посиленні гіпоксії не збільшується, особливо у хворих з гіпоксемією (сатурація кислого (Sa O₂) менше 92% за даними пульсоксиметрії), тоді як адекватна реакція на гі-

поксемію повинна супроводжуватися підвищеною продукцією оксиду азоту як важливого фактора адаптації до різних видів гіпоксії. Втрата здатності судинистого ендотеліа адекватно реагувати на порушення вентиляційної функції легких несприятливо впливає на перебіг ХОЗЛ і веде до необоротним змін у малому колі кровообігу.

Ураховуючи найважливішу роль фактора курення в патогенезі ХОЗЛ, ми вивчили концентрацію оксиду азоту у курячих з стажом курення не менше 10 пачек-лет без порушення вентиляційної функції легких. Вміст NO₂⁻ + NO₃⁻ у курячих в середньому по групі склав (27,6 ± 3,8) мкмоль/л, $P < 0,05$ і виявився нижче рівня контрольної групи.

Таким чином, тютюновий дим викликає не тільки пошкодуюче діє на слизову дихальних шляхів, але і викликає порушення функції ендотеліа в період, коли вентиляційна функція легких ще не порушена. Отримані результати є передумовою необхідності більш ранньої корекції функції ендотеліа у хворих ХОЗЛ.

Проведено також неінвазивне визначення стану ендотеліа периферичеських судин з використанням механічеської стимуляції синтезу і виділення ендотеліального релаксуючого фактора потоком крові — проба з реактивною гіперемією плечової артерії (ендотеліальна залежна дилатація). Результати дослідження параметрів плечової артерії у здорових осіб і у хворих з різною тяжістю ХОЗЛ представлені в табл. 3. У досліджуваних з ХОЗЛ визначається достовірно більш широкий діаметр плечової артерії порівняно з людьми контрольної групи ($P < 0,01$).

Таблиця 2. Вміст NO₂⁻ + NO₃⁻ в плазмі крові у хворих ХОЗЛ і у курячих, мкмоль/л

Період захворювання	ХОЗЛ II стадії (n = 11)	ХОЗЛ III стадії (n = 12)	ХОЗЛ IV стадії (n = 10)	Курячі (n = 18)	Контрольна група (n = 12)
Період обострення	58,4 ± 3,7*	30,2 ± 4,6**	17,4 ± 3,1*	27,6 ± 3,8*	38,9 ± 4,4
Період ремісії	30,2 ± 4,1*	26,4 ± 3,1*	15,2 ± 2,6*		

Примітка. Достовірність різниць: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

Таблиця 3. Параметри дослідження плечової артерії у активних курильщиків і больних ХОЗЛ

Показатель	Контроль (n = 8)	Активні курильщики	ХОЗЛ II стадії	ХОЗЛ III—IV стадії
Исходный диаметр ПА, мм	3,46 ± 0,15	4,12 ± 0,15*	4,08 ± 0,11*	4,40 ± 0,22*
Начальная скорость кровотока, м/с	0,82 ± 0,05	0,78 ± 0,07	0,72 ± 0,04	0,60 ± 0,02*
Гиперемия, % увеличения скорости	156,21 ± 5,6	152,42 ± 6,74	154,87 ± 7,23	146,73 ± 7,04
Потокозависимая дилатация, %	18,63 ± 0,81	12,13 ± 0,95*	12,42 ± 1,02*	8,26 ± 0,83**

Примечание. Достоверность различий: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

У курильщиков диаметр плечевой артерии превышает аналогичный показатель у здоровых некурящих. У пациентов с ХОЗЛ III—IV стадии отмечается наиболее выраженное расширение плечевой артерии, а также значительное замедление начальной скорости кровотока, что может быть связано с развитием синдрома гипервязкости у этой категории больных. Существенной разницы в показателях исходного диаметра плечевой артерии и начальной скорости кровотока между пациентами с ХОЗЛ I—II стадии и курильщиками без ХОЗЛ не выявлено, что свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции у лиц с длительной экспозицией табачного дыма без клинических и функциональных проявлений ХОЗЛ. У активных курильщиков и у больных ХОЗЛ отмечается достоверно более низкий уровень потокозависимой дилатации, по сравнению с контролем, при этом у пациентов с тяжелым течением ХОЗЛ наблюдается более выраженное снижение эндотелийзависимой дилатации, чем у больных с легким и среднетяжелым течением и «здоровых» активных курильщиков (табл. 3).

Таким образом, у курильщиков с индексом курения более 15 пачек-лет, в сравнении с лицами контрольной группы, отмечены снижение содержания стабильных метаболитов NO, увеличение концентрации эндотелина-1 в крови, расширение диаметра плечевой артерии, снижение потокозависимой вазодилатации, что свидетельствует о повреждении эндотелия и эндотелиальной дисфункции у активных курильщиков. При ХОЗЛ эти изменения нарастают, достигая наибольшей выраженности у

пациентов с тяжелым течением заболевания (III—IV стадия). В данном исследовании продемонстрировано наличие эндотелиальной дисфункции при легком и среднетяжелом течении ХОЗЛ, когда не наблюдается выраженной гипоксемии. Это указывает на существование других факторов, способных вызывать нарушение функциональной активности эндотелия на ранних стадиях ХОЗЛ. К таким факторам относится курение, которое может вызывать снижение эндотелийзависимой вазодилатации, уменьшение образования оксида азота и повышение концентрации эндотелина-1.

ВЫВОДЫ

1. У больных ХОЗЛ воздействие табачного дыма является одним из ведущих факторов, способных вызывать нарушение функциональной активности эндотелия, в том числе на ранних стадиях заболевания.
2. Нарушения функции эндотелия выявляются у активных курильщиков с неизменной вентиляционной функцией легких.
3. Изменения показателей функции эндотелия у лиц с длительным стажем курения и у больных с начальными стадиями ХОЗЛ (I—II) выражены в одинаковой степени, не зависят от выраженности бронхиальной обструкции и коррелируют с индексом курения (пачек-лет).
4. У больных с тяжелым течением ХОЗЛ (III—IV стадии) обструктивные нарушения вентиляционной функции легких усугубляют выраженность эндотелиальной дисфункции, что определяет неблагоприятный прогноз у этой категории больных.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Архипов Д.В., Корнев Б.М., Попова Е.И., Коган Е.А. Роль некоторых нейрогуморальных факторов в развитии легочной гипертензии у больных интерстициальными болезнями легких // Тер. арх.— 2003.— Т. 75, № 3.— С. 44—49.
2. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелин как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения // Кардиол.— 1998.— № 3.— С. 37—41.

3. Кароли Н.А., Ребров А.П. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология.— 2004.— № 2.— С. 70—78.
4. 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.
5. Национальный институт сердца, легких и крови США и Всемирная организация здравоохранения. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких // Клин. фарм. и терап.— 2001.— № 5.— С. 23—27.

6. Невзорова В.А., Зуга М.В., Гельцер Б.И. Роль окиси азота в регуляції легочних функцій // Тер. арх.— 1997.— № 3.— С. 68—73.
7. Фещенко Ю.І., Яшина Л.А., Горovenko Н.Г. Хронические обструктивные заболевания легких.— К.: Морион, 2001.
8. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med.— 2000.— Vol. 343.— P. 269—280.
9. Barua 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. Cella G., Sbarai A., Mazzaro G. et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease // Clin. Appl. Thromb. Hemost.— 2001.— 7 (3).— P. 205—258.
11. Howard G., Burke Szklo M. Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness // Arch. Intern. Med.— 2002.— Vol. 154.— P. 1277—1282.
12. Ichinose M., Sugiura H., Yamagata S. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2000.— Vol. 162.— P. 701—706.
13. Migliacci R. Smoking and endothelium-dependent dilatation // N. Engl. J. Med.— 2003.— Vol. 358.— P. 1674—1678.
14. Repine I.E., Bast A., Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2002.— Vol. 156.— P. 341—357.
15. Scefler S.I., Eigen H. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patient with COPD // Eur. Respir. J.— 2003.— Vol. 54.— P. 346—354.

ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН РЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ ПРИ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ВЕНТИЛЯЦІЙНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ

V.V. Efimov, V.I. Blazhko, L.S. Voyeykova, E.O. Krakhmalova, I.V. Talalay, T.N. Bondar

Проведено оцінку вираженості пошкодження ендотелію і вазорегулюючої функції судинної стінки у 33 пацієнтів із ХОЗЛ різного ступеня тяжкості й у 18 активних курців з індексом куріння не менше ніж 5 пачок-років, що не мають клінічних і інструментальних ознак, які підтверджують бронхообструктивний синдром. Показано, що порушення функції ендотелію виявляються у активних курців з незміненою вентиляційною функцією легенів. Зміни показників функції ендотелію (вміст стабільних метаболітів оксиду азоту (NO₂ + NO₃) та ендотеліну-1 у крові) в осіб з тривалим стажем куріння та у пацієнтів із початковими стадіями ХОЗЛ (I—II) виражені однаковою мірою, не залежать від вираженості бронхіальної обструкції та корелюють з індексом куріння. У хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ (III—IV стадії) обструктивні порушення вентиляційної функції легенів поглиблюють ендотеліальну дисфункцію, що визначає несприятливий прогноз у цієї категорії хворих.

THE ENDOTHELIAL FUNCTION INDICATORS AND FUNCTIONAL STATUS OF RESPIRATORY SYSTEM AT VARIOUS DEGREES OF RESPIRATORY DISORDERS SEVERITY IN PATIENTS WITH COPD

V.V. Efimov, V.I. Blazhko, L.S. Voyeykova, E.O. Krakhmalova, I.V. Talalay, T.N. Bondar

The estimation of endothelium injury intensity and vasoregulatory function of vascular wall has been held in 33 patients with COPD of various severity degrees and in 18 active smokers with smoking index no less than 5 boxes-years not having clinical and instrumental data confirming existence of bronchial obstructive syndrome. It has been shown that endothelium dysfunction was revealed in active smokers with unaltered pulmonary ventilation function. The changes of endothelial function indicators (blood levels of stable metabolites of nitrogen oxide (NO₂ + NO₃) and endothelin-1) in long-term smokers and patients with initial COPD stages (I-II stages) are expressed in similar degree, the do not depend upon bronchial obstruction and correlate with smoking index (boxes-years quantity). In patients with severe COPD (III-IV stages) the obstructive violations of ventilation function of lungs aggravate endothelial dysfunction that determine unfavorable prognosis in this category of patients.