

**В. В. Ефимов, В. И. Блажко, Л. С. Воейкова, Е. О. Крахмалова,
И. В. Талалай, Т. Н. Бондарь**
**ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХОЗЛ
РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**

Институт терапии им. Л. Т. Малой АМН Украины

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) занимает одно из ведущих мест среди основных причин смертности и инвалидизации в большинстве стран мира и приводят к огромным экономическим затратам на лечение больных [5, 7, 8].

По данным, полученным в последние годы, установлено, что эндотелий играет важную роль в регуляции тонуса сосудов и гемостаза [2, 4, 6]. Эндотелий является высокоспециализированным метаболически активным монослоем клеток, выстилающим все сосуды организма. Эндотелий вырабатывает вазорелаксирующие (эндотелиальный фактор релаксации — оксид азота (NO), простациклин, эндотелиальный фактор гиперполяризации) и вазоконстрикторные (эндотелин-1, тромбоксан A_2) вещества, а также содержит ряд ферментов, которые могут активировать или инактивировать вазоактивные субстанции [1, 10, 14].

В настоящее время в отечественной литературе практически отсутствуют данные о нарушении функции эндотелия при ХОЗЛ, в то время как при этом заболевании имеется 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 активно курящих людей с нормальной функцией легких еще 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 могут отмечаться нарушения функции эндотелия, которые сопровождаются 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 нарушений 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).

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

Материал 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 пачко-лет, не имеющих клинических и инструментальных данных, подтверждающих наличие ХОЗЛ. Наличие и степень тяжести ХОЗЛ устанавливались в соответствии с критериями GOLD (1998) и Приказа МЗ Украины № 499 от 28.10.2003 г. В зависимости от особенностей течения заболевания, а также выраженности вентиляционных нарушений больные ХОЗЛ были разделены на три группы: ХОЗЛ II стадии (ОФВ₁ находился в пределах от 50 до 80 % от должных величин, ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70 %, $n = 11$), ХОЗЛ III стадии (ОФВ₁ — 30–50 % от должной, ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70 %, $n = 12$), ХОЗЛ IV стадии (ОФВ₁ < 30 %, ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70 %, $n = 10$).

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

Длительность курения у курильщиков без ХОЗЛ составила ($20,6 \pm 2,7$) года, у больных ХОЗЛ II ст. — ($24,6 \pm 3,1$) года, у больных ХОЗЛ III–IV ст. — ($46,8 \pm 4,2$) года. Длительность кашля составила соответственно ($8,7 \pm 1,6$), ($13,7 \pm 2,1$) и ($18,7 \pm 2,9$) лет. В группе активных курильщиков без ХОЗЛ кашель беспокоил только по утрам и не сопровождался бронхообструктивным синдромом. В этой группе обследованных одышка не отмечалась.

Всем больным проводили исследование ФВД на спирометре Спиромет-3000 (Япония) с анализом показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ, ПОС, МОС_{75–25}. 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 определяли иммуноферментным методом при помощи набора реактивов производства BIG Endothelin-1 (HUMAN) Peninsula Laboratories inc. Division of Bachem.

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 её диаметра и скорости кровотока использовали систему, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Использовалась стандартная методика пробы с реактивной гиперемией (эндотелий-зависимая дилатация) [2].

Количественные данные обрабатывали методом вариационной статистики с определением средней арифметической, критерия достоверности различий, уровня значимости отличий и коэффициента корреляции рангов

Таблиця 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатели	Курильщики без ХОЗЛ (n = 18)	Курильщики с ХОЗЛ II ст. (n = 11)	Курильщики с ХОЗЛ III–IV ст. (n = 22)
Возраст	49,7±3,5	52,6±4,2	57,6±3,8
Длительность курения	20,6±2,7	22,7±2,2	32,2±2,8
Индекс курения (пачко-лет)	20,8±2,9	24,6±3,1	46,8±4,2
Длительность кашля (лет)	по утрам	8,7±1,6	18,7±2,9
Длительность одышки (лет)	—	3,9±0,7	8,2±1,1
ФЖЕЛ, %	88,4±6,7	68,3±4,8	42,6±3,6
ОФВ ₁ , %	82,7±4,2	67,4±5,2	38,6±3,6

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 ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) в крови у активных курильщиков в зависимости от индекса курения представлены на рис. 1. Согласно полученным данным у лиц с индексом курения не более 5 пачко-лет содержание ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) 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 отмечалось снижение содержания стабильных метаболитов оксида азота в крови, которое у лиц с длительным стажем курения (25 и 30 пачко-лет) составило соответственно ($22,2 \pm 3,2$) мкмоль/л 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 отмечалось истощение адаптационных механизмов сосудистой регуляции, эндотелиальная дисфункция и развитие повреждения эндотелия.

При анализе содержания стабильных метаболитов NO и концентрации эндотелина-1 (Э-1) в крови у курильщиков с индексом курения более 15 пачко-лет без клинико-функциональных признаков ХОЗЛ, а также у больных ХОЗЛ II–IV ст., выявлено достоверно значимое снижение содержания ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) во всех трех группах по сравнению с контролем, а также повышение концентрации Э-1 в группе ХОЗЛ III–IV стадии. Наиболее выраженное снижение содержания стабильных метаболитов NO отмечено также в группе больных с тяжелым течением ХОЗЛ (таблица 2).

По мере ухудшения вентиляционной функции лёгких у больных ХОЗЛ наблюдалось снижение эндогенного синтеза оксида азота. Таким образом, нами выявлена зависимость между основными показателями, характеризующими вентиляционную функцию лёгких, и уровнем синтеза оксида азота. Наиболее тесная прямая корреляционная связь выявлена между ОФВ₁ и концентрацией $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$. Коэффициенты корреляции составили соответственно: при ХОЗЛ II стадии $r = 0,32$; III стадии — $r = 0,45$; IV стадии — $r = 0,61$.

Одним из объяснений полученных результатов может быть увеличение связывания оксида азота в физиологически активное депо при хронической гипоксии (гемовое и негемовое железо, тиолы).

Таблиця 2

Содержание $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ в плазме крови (мкмоль/л) у больных ХОЗЛ и у курильщиков

Период заболевания	ХОЗЛ II стадии, n=11	ХОЗЛ III стадии, n=12	ХОЗЛ IV стадии, n=10	Курильщики без ХОЗЛ n=18	Контрольная группа, n=12
Период обострения	58,4±3,7*	30,2±4,6	17,4±3,1*	27,6±3,1*	38,9±4,4
Период ремиссии	30,2±4,1	26,4±3,1*	15,2±2,6*		

Примечание: * — различия, по сравнению с контрольной группой, достоверны.

Однако более важным является отсутствие увеличения синтеза оксида азота при обострении ХОЗЛ и усилении гипоксии, особенно у больных с гипоксемией (сатурация кислорода (SaO_2) менее 92 % по данным пульсоксиметрии), тогда как адекватная реакция на гипоксемию должна сопровождаться увеличением продукции оксида азота как важного фактора адаптации к различным видам гипоксии. Потеря способности сосудистого эндотелия адекватно реагировать на нарушения вентиляционной функции лёгких неблагоприятно влияет на течение ХОЗЛ и ведёт к необратимым изменениям в малом круге кровообращения.

Учитывая важнейшую роль фактора курения в патогенезе ХОЗЛ, нами изучена концентрация оксида азота у курильщиков со стажем курения не менее 10 пачко-лет без нарушения вентиляционной функции лёгких. Содержание $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ у курильщиков в среднем по группе составило $27,6 \pm 3,1$ мкмоль/л, $p < 0,05$ и оказалось ниже уровня контрольной группы.

Таким образом, табачный дым оказывает не только повреждающее действие на слизистую дыхательных путей, но и вызывает нарушение функции эндотелия в период, когда вентиляционная функция лёгких ещё не нарушена. Полученные результаты являются предпосылкой необходимости более ранней коррекции функции эндотелия у больных ХОЗЛ.

Нами проведено неинвазивное определение состояния эндотелия периферических сосудов с использованием механической стимуляции синтеза и выделения эндотелий-релаксирующего фактора потоком крови — проба с реактивной гиперемией плечевой артерии (эндотелий-зависимая дилатация). Результаты исследования параметров плечевой артерии у здоровых лиц и у больных с различной степенью тяжести ХОЗЛ представлены в таблице 3.

Таблиця 3

**Параметры исследования плечевой артерии
у активных курильщиков и больных ХОЗЛ**

Показатели	Контроль	Активные курильщики	ХОЗЛ II ст.	ХОЗЛ III–IV ст.
Исходный диаметр ПА, мм	3,46±0,15	4,12±0,15*	4,08±0,11*	4,40±0,22*
Начальная скорость кро- вотока, 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
Потокозави- симая дилатация, %	18,63±0,81	12,13±0,95*	12,42±1,02*	8,26±0,83*

Примечание: * — различия, по сравнению с контрольной группой, достоверны.

У обследованных больных ХОЗЛ определяется достоверно более широкий диаметр плечевой артерии по сравнению с лицами контрольной группы ($p < 0,01$). 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 больными 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 поток-зависимой дилатации, по сравнению с контролем, при этом у пациентов с тяжелым течением ХОЗЛ наблюдается более выраженное снижение эндотелий-зависимой дилатации, чем у больных с легким и среднетяжелым течением и "здоровых" активных курильщиков (таблица 3).

Таким образом, у курильщиков с индексом курения более 15 пачко-лет, в сравнении с лицами контрольной группы, отмечено снижение содержания стабильных метаболитов NO, повышение концентрации эндотелина-1 в крови, расширение диаметра плечевой артерии, снижение поток-зависимой вазодилатации, что свидетельствует о развитии повреждения 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 у больных с легким и среднетяжелым течением ХОЗЛ, при которых 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 эндотелий-зависимой вазодилатации, уменьшение образования оксида азота и повышение концентрации эндотелина-1, $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ (мкмоль/л)

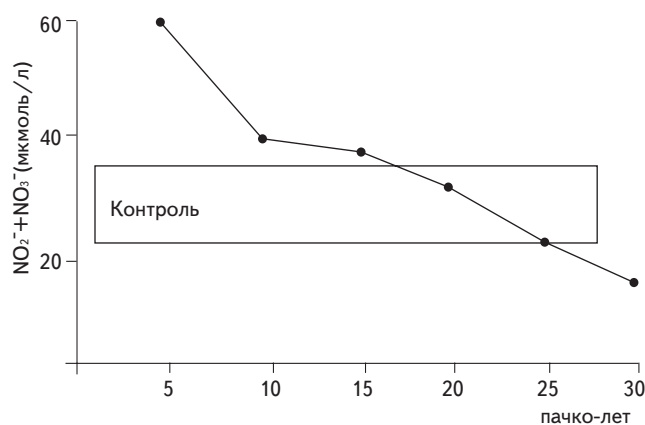


Рис. Зависимость концентрации $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ от индекса курения (пачко-лет)

Выводы

1. У больных ХОЗЛ воздействие табачного дыма является одним из 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 стадии) выражены в одинаковой степени, не зависят от выраженности бронхиальной обструкции и коррелируют с индексом курения (количеством пачко-лет).
4. У больных с тяжелым течением ХОЗЛ (III–IV стадии) obstructивные нарушения вентиляционной функции легких усугубляют выраженность эндотелиальной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипов Д. В., Корнев Б. М., Попова Е. И., Коган Е. А. Роль некоторых нейрогуморальных факторов в развитии лёгочной гипертензии у больных интерстициальными болезнями лёгких // Тер. архив. — 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 // Кардиология. — 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 // Клиническая фармакология и терапия. — 2001. — № 5. — С. 23–27.
6. Невзорова В. А., Зуга М. В., Гельцер Б. И. Роль окиси азота в регуляции легочных функций // Тер. архив. — 1997. — № 3. — С. 68–73.
7. Фещенко Ю. И., Яшина Л. А., Горовенко Н. Г. Хронические obstructивные заболевания легких // Київ: Морион. — 2001. — 80 с.
8. Barnes P. J. Chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. — 2000. — V. 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. — V. 104. — P. 1905.

10. *Cella G, Sbarai A, Mazzaro G, Vanzo B.* Plasma markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease // Clin. Appl. Thromb. Haemost. — 2001. — V. 7. — P. 205–208.
11. *Howard G., Burke Szko M.* Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness // Arch. Intern. Med. — 2002. — V. 154. — P. 1277–1282.
12. *Ichinose M., Sugiura H., Yamagata S.* Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — V. 162. — P. 701–706.
13. *Migliacci R.* Smoking and endothelium-dependent dilatation // N. Engl. J. Med. — 2003. — V. 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. — V. 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. — V. 54. — P. 346–354.

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХОЗЛ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

**В. В. Ефимов, В. И. Блажко, Л. С. Воейкова,
Е. О. Крахмалова, И. В. Талалай, Т. Н. Бондарь**

Резюме

Проведена оценка выраженности повреждения эндотелия и вазорегулирующей функции сосудистой стенки у 33 больных ХОЗЛ различной степени тяжести и 18 активных курильщиков с индексом курения не менее 5 пачко-лет, не имеющих клинических и инструментальных данных, подтверждающих наличие бронхообструктивного синдрома. Показано, что нарушения функции эндотелия выявляются у активных курильщиков с не-

измененной вентиляционной функцией легких. Изменения показателей функции эндотелия (содержание стабильных метаболитов оксида азота и эндотелина-1 в крови) у лиц с длительным стажем курения и у больных с начальными стадиями ХОЗЛ (I–II стадии) выражены в одинаковой степени, не зависят от выраженности бронхиальной обструкции и коррелируют с индексом курения. У больных с тяжелым течением ХОЗЛ (III–IV стадии) обструктивные нарушения вентиляционной функции легких усугубляют выраженность эндотелиальной дисфункции.

THE ENDOTHELIUM FUNCTION IN PATIENTS WITH COPD OF VARIOUS DEGREE OF SEVERITY

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

Summary

There was conducted an estimation of endothelium injury and vasoregulating function of vascular wall in 33 patients with COPD of various severity and in 18 active smokers with smoking index at least 5 packs/years without clinical and instrumental signs of bronchoobstructive syndrome. It was shown that the endothelium dysfunction was present in active smokers with normal ventilatory function of lungs. Endothelium function indicators changes (blood content of stable metabolites of nitrogen oxide ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) and endothelin-1) in individuals with long-term smoking and patients with initial COPD stages (I–II stages) were expressed in similar degree, regardless of bronchial obstruction, and correlated with smoking index (pack/years quantity). In patients with severe COPD (III–IV stages) an obstructive ventilation disturbances aggravated endothelium dysfunction, determining unfavorable prognosis in this category of patients.