

Т. А. Перцева, Е. Ю. Гашинова, Н. А. Ефимова
ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Днепропетровская государственная медицинская академия

В последние годы внимание исследователей привлечено к изучению состояния сосудистого эндотелия при различных заболеваниях. Установлено, что он играет важную роль в регуляции тонуса сосудов и гомеостаза, являясь высокоспециализированным метаболически активным монослоем клеток, который выстилает все сосуды организма [4, 12]. Эндотелий вырабатывает вазорелаксирующие (оксид азота — NO, простациклин, эндотелиальный фактор гиперполяризации) и вазоконстрикторные (эндотелин-1, тромбоксан A₂) вещества, а также ряд ферментов, активирующих или инактивирующих их [12]. В последнее десятилетие пристальное внимание уделяется такому вазоактивному веществу, как NO [3]. Известно, что он является одним из важнейших медиаторов, характеризующих воспаление в дыхательной системе [4]. Экспериментальные исследования показали [16], что накопление NO приводит к расслаблению бронхов. Нормальная концентрация NO в выдыхаемом воздухе составляет в среднем 7 (от 3 до 11) ppb (part per billion — молекул на 1 млрд. молекул воды) [5, 9].

У здоровых людей в образовании эндогенного NO преимущественно участвуют верхние дыхательные пути [11]. Он образуется из аминокислоты L-аргинина. Реакция катализируется ферментом NO-синтазой — гемопротеином, свойства которого сходны с цитохромом P-450, содержащим как окисляющий, так и восстанавливающий домены. Идентифицированы три изоформы NO-синтазы: конститутивные изоформы находятся в эндотелиальных клетках (eNOS, или тип 3) и нейронах (nNOS, или тип 1) и активируются при увеличении концентрации внутриклеточного кальция; индуцибельная NO-синтаза (iNOS, или тип 2) продуцируется некоторыми видами клеток в присутствии эндотоксинов и медиаторов воспаления, таких как цитокины [12].

Несмотря на то, что при ХОЗЛ имеется достаточно факторов, определяющих развитие эндотелиальной дисфункции, а именно — гипоксия, повышение содержания различных биологически активных веществ, включая цитокины, лейкотриены и др., практически отсутствуют данные о нарушении функции эндотелия при этом заболевании [1, 2, 10].

Поскольку основным этиологическим фактором при ХОЗЛ является табакокурение, при котором газовая фаза табачного дыма содержит свободные радикалы и активные формы кислорода, образованные из NO-/NO₂ при взаимодействии с реактивными составляющими дыма, важным является изучение влияния курения на уровень NO в конденсате выдыхаемого воздуха. Однако нет единого мнения о влиянии активного табакокуре-

ния на уровень NO в тканях дыхательных путей и конденсате выдыхаемого воздуха [6, 7, 8].

По данным некоторых современных исследований «асимптомные» курильщики имеют более низкие уровни NO в сыворотке крови и конденсате выдыхаемого воздуха, в то время как курящие с симптомами ХОЗЛ, имеют в несколько раз более высокие уровни NO и его производных по сравнению со здоровыми людьми [12]. Особенно повышается их количество в периоды обострения заболевания [13, 15]. В то же время, за последние годы встречаются работы, доказывающие обратную зависимость концентрации выдыхаемого оксида азота от интенсивности и длительности табакокурения у больных ХОЗЛ [14]. Наличие подобных данных среди отечественных и зарубежных литературных источников и было основанием для определения цели настоящего исследования.

Целью исследования было изучение влияния активного табакокурения на уровень NO в выдыхаемом воздухе у пациентов, страдающих ХОЗЛ.

Материалы и методы исследования

Обследовано 29 мужчин (средний возраст — 61,13 ± 1,47 года, средняя длительность заболевания — 7,45 ± 1,45 года), страдающих ХОЗЛ III и IV стадии (фаза ремиссии), получающих терапию бронхолитиками длительно-го действия и ингаляционными глюкокортикостероидами. Наличие и степень тяжести ХОЗЛ, а также фаза патологического процесса были установлены в соответствии с критериями, изложенными в Приказе МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 года.

Все обследованные были разделены на 2 группы в зависимости от наличия фактора курения: группу 1 составили 19 активно курящих пациентов (индекс пачка/лет — 41,53 ± 3,17); группу 2 — 10 никогда не куривших пациентов.

Для верификации диагноза ХОЗЛ всем больным определялись показатели функции внешнего дыхания (ФВД) с помощью спирографа MasterLab (Jaeger, Германия), анализировались уровни объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ; проводился тест на обратимость бронхиальной обструкции с β₂-агонистом короткого действия (вентолин).

Концентрацию NO в выдыхаемом воздухе определяли с помощью аппарата Niox Mino (Aerocrine, Швеция). Исследования проводились с 8 до 10 утра, натощак, до приема лекарственных препаратов.

Определение возраста пациентов, длительности заболевания и курения, частоты обострений в году, количества выкуриваемых сигарет осуществлялось по

разработанному нами оригинальному опроснику. Оценка никотиновой зависимости была проведена по анкете Фагерстрема.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа «Статистика 6» с определением средней арифметической, критерия достоверности различий, уровня значимости отличий. Также проводился корреляционный анализ между показателями уровня NO в выдыхаемом воздухе и показателями ФВД, степенью табачной нагрузки (длительность и интенсивность курения), степенью никотиновой зависимости.

Результаты и их обсуждение

Все группы больных были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, числу обострений в году ХОЗЛ, показателям ФВД (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика больных

Показатели	Группы	
	1 (n = 19)	2 (n = 10)
Возраст (M ± m, годы)	59,05 ± 1,82	63,20 ± 1,11
Длительность заболевания (M ± m, годы)	5,90 ± 1,32	9,00 ± 1,58
Число обострений в году (M ± m)	3,00 ± 0,22	2,30 ± 0,37
ОФВ ₁ (M ± m, % к должным)	41,44 ± 1,93	42,84 ± 2,15
ФЖЕЛ (M ± m, % к должным)	69,36 ± 2,11	74,60 ± 4,05

Примечание: $p > 0,05$ для каждого показателя во всех группах больных

Больные групп 1 и 2 получали сопоставимую терапию.

Основные показатели, характеризующие статус курения и степень никотиновой зависимости в группе курильщиков, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели статуса курения в группе 1

Показатели	Группа 1
Длительность курения (M ± m, лет)	40,68 ± 1,47
Количество выкуриваемых сигарет в день (M ± m, шт)	21,30 ± 5,03
Индекс курильщика (M ± m)	255,70 ± 50,01
Индекс пачка лет (M ± m, п/лет)	41,53 ± 3,17
Степень никотиновой зависимости (M ± m, баллы)	5,47 ± 0,41

У пациентов группы 2 уровень NO в выдыхаемом воздухе был достоверно выше, чем у пациентов группы 1 ($15,10 \pm 1,82$ ppb и $9,95 \pm 1,30$ ppb, соответственно) ($p < 0,05$) (рис. 1).

Таким образом, в среднем, у курящих больных ХОЗЛ в стабильном состоянии определялось уменьшение количества NO приблизительно в 1,5 раза. Это может

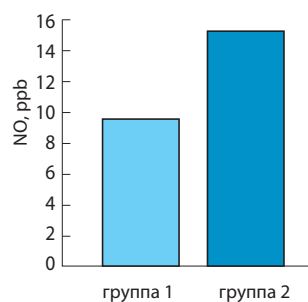


Рис. 1. Уровень NO в выдыхаемом воздухе у пациентов групп 1 и 2

быть одним из механизмов развития бронхоконстрикции у курильщиков, а также свидетельствовать об истощении адаптационных механизмов сосудистой регуляции, эндотелиальной дисфункции и развитии повреждения эндотелия, прогрессировании сосудистых и гемодинамических нарушений при ХОЗЛ у курящих пациентов.

У больных ХОЗЛ, независимо от наличия фактора курения, в фазу ремиссии не было выявлено корреляционной связи между уровнем NO в выдыхаемом воздухе и показателями, характеризующими ФВД. Таким обра-

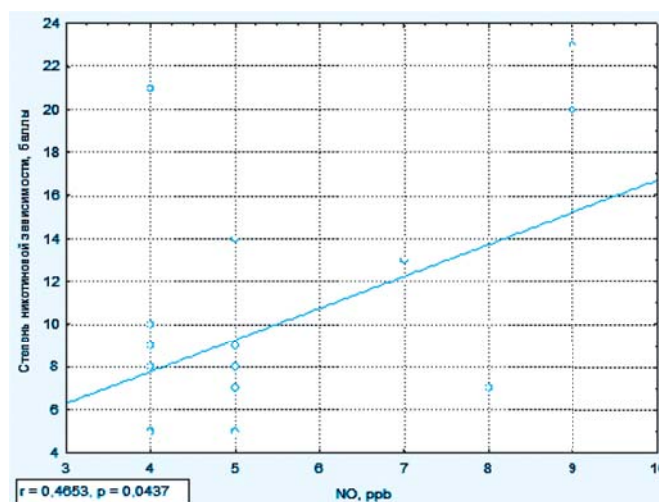


Рис. 2. Взаимосвязь уровня NO в выдыхаемом воздухе и степени никотиновой зависимости в группе 1

зом, согласно полученным данным, независимо от наличия фактора курения, на уровень NO в выдыхаемом воздухе у больных ХОЗЛ не влияет степень выраженности бронхообструктивных изменений.

У больных групп 1 и 2 не было обнаружено достоверной корреляционной связи между уровнем NO в выдыхаемом воздухе и показателями, характеризующими статус курения (длительность курения, индекс пачка/лет), в то время как со степенью никотиновой зависимости определялась положительная корреляционная взаимосвязь (рис. 2), что свидетельствует о наличии тенденции к повышению уровня NO в выдыхаемом воздухе у курящих пациентов ХОЗЛ с высокой степенью никотиновой зависимости.

Выводы

1. Фактор курения у больных ХОЗЛ в фазу ремиссии влияет на уровень NO в выдыхаемом воздухе, вызывая его достоверное снижение по сравнению с уровнем у некурящих больных.

2. Степень табачной нагрузки (длительность и интенсивность курения) не влияет на уровень NO в выдыхаемом воздухе у больных ХОЗЛ.

3. Степень никотиновой зависимости влияет на уровень NO в выдыхаемом воздухе у больных ХОЗЛ.

4. Уровень NO в выдыхаемом воздухе у курящих и некурящих больных ХОЗЛ не зависит от степени бронхообструкции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрахманова, Л. М. Особенности экспрессии активных форм кислорода клетками крови у больных хроническим бронхитом [Текст] / Л. М. Абрахманова, У. Р. Фархутдинов, Р. Р. Фархутдинов // Терапевтический архив. — 2001. — Т. 73, № 3. — С. 45–48.
2. Ишемические и реперфузионные повреждения органов [Текст] / под ред. М. В. Биленко. — Москва: Медицина, 1998. — 367 с.
3. Владимиров, Ю. А. Хемилюминесценция в биологических системах [Текст] / Ю. А. Владимиров // Природа. — 1997. — № 3. — С. 18–28.
4. Биохимические маркеры воспаления и обструкции [Текст] / Н. В. Кулакова, В. А. Невзорова, П. Л. Лукьянова, Б. И. Гельцер // Клиническая медицина. — 2000. — Т. 78, № 3. — С. 36–39.
5. Лев, Н. С. Патогенетическая роль оксида азота при бронхиальной астме [Текст] / Н. С. Лев // Российский вестник перинатальной педиатрии. — 2000. — № 4. — С. 51–57.
6. Невзорова, В. А. Окись азота и геморегуляция легких [Текст] / В. А. Невзорова, Б. И. Гельцер // Пульмонология. — 1997. — № 2. — С. 80–85.
7. Невзорова, В. А. Роль окиси азота в регуляции легочных функций [Текст] / В. А. Невзорова, М. В. Зуга, Б. И. Гельцер // Терапевтический архив. — 1997. — Т. 69, № 3. — С. 68–73.
8. Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях [Текст] / под ред. А. Г. Чучалина. — М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1999. — 92–111 с.
9. Bellavite, P. The superoxide forming enzymatic system of phagocytes [Text] / P. Bellavite // Free Radical Biology & Medicine. — 1988. — Vol. 4. — P. 225–261.
10. Freeman, B. Free radical chemistry of nitric oxide: Looking at the dark side [Text] / B. Freeman // Chest. — 1994. — Vol. 105. — P. 795–845.
11. Halliwell, B. Antioxidants in human health and disease [Text] / B. Halliwell // Annual Review of Nutrition. — 1996. — Vol. 16. — P. 33–50.
12. Kharitonov, S. A. Exhaled markers of pulmonary disease [Text] / S. A. Kharitonov, P. J. Barnes // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2001. — Vol. 163. — P. 1693–1722.
13. Maziak, W. Exhaled nitric oxide in COPD [Text] / W. Maziak, S. Loukides, S. Culpitt // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 1998. — Vol. 157. — P. 998–1002.
14. Rahman, I. Oxidant — antioxidant imbalance in smokers and COPD [Text] / I. Rahman // Thorax. — 1996. — Vol. 51. — P. 348–350.
15. Repine, J. Oxidative stress in COPD [Text] / J. Repine, A. Bast, I. Lankhorst // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 1997. — Vol. 156. — P. 341–335.
16. Ward, J. Modulation of cholinergic neural bronchoconstriction by endogenous nitric oxide vasoactive intestinal peptide in human airways in vitro [Text] / J. Ward, M. Belvisi, A. Fox // The journal of clinical investigation. — 1995. — Vol. 93. — P. 736–742.

ВПЛИВ ТЮТЮНОПАЛІННЯ НА КОНЦЕНТРАЦІЮ ОКСИДУ АЗОТА В ПОВІТРІ, ЩО ВИДИХАЄТЬСЯ У ПАЦІЄНТІВ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Т. О. Перцева, К. Ю. Гашинова, Н. О. Єфімова

Резюме

Метою нашої роботи було вивчення впливу активного тютюнопаління на рівень оксиду азота (NO) в повітрі, що видихається у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Обстежено 29 чоловіків, що страждають на ХОЗЛ III і IV стадії в фазу ремісії. Виділено групи в залежності від наявності фактора тютюнопаління. Функція зовнішнього дихання визначалась спірографом MasterLab (Jaeger), концентрація NO в повітрі, що видихається — апаратом Niox Mino (Aerocrine), нікотинова залежність — за анкетой Фагерстрема. Було встановлено, що фактор тютюнопаління у хворих на ХОЗЛ впливає на рівень NO в повітрі, що видихається, призводячи до його достовірного зниження у порівнянні з рівнем у хворих, що не палять; ступінь тютюнового навантаження не впливає, а ступінь нікотинової залежності впливає на рівень NO в повітрі, що видихається у хворих, що палять; рівень NO в повітрі, що видихається у паліїв та хворих, котрі не палять не залежить від ступеню бронхообструкції.

THE INFLUENCE OF TOBACCO SMOKING ON THE CONCENTRATION OF NITRIC OXIDE IN EXHALED AIR IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

T. O. Pertseva, K. Y. Gashynova, N. O. Efimova

Summary

The aim of the study was to evaluate the influence of tobacco smoking on exhaled NO (eNO) concentration in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 29 men with COPD, stage III–IV, were divided on groups depending on smoking status. Pulmonary function tests (by MasterLab, Jaeger); eNO concentration (by Niox Mino, Aerocrine) were performed in all patients. Nicotine dependence was evaluated by Fagerstrom questionnaire.

We determined, that eNO level depended on smoking status: active smoking led to decreasing eNO concentration. Tobacco burden did not influence an exhaled NO level. In contrary, nicotine dependence statistically significantly correlated with eNO. eNO did not correlate with pulmonary function in patients with COPD.