

УДК.616.24-002.2-008.4:613.84:611.018.74-008.63

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У КУРЯЩИХ И ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

© 2012 В.С. Куваев¹, Ю.В. Богданова², М.А. Селихова¹, В.И. Купаев¹, И.Л. Давыдкин¹¹ Самарский государственный медицинский университет² Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина

Поступила в редакцию 05.10.2012

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких уже на I стадии заболевания отмечается изменение маркеров повреждения эндотелия, преимущественно С-реактивного белка и фактора Виллебранда. Показатели микроциркуляции отражают активацию регуляторных механизмов и нарастание явлений застоя и артериального спазма в микроциркуляторном русле у пациентов со II стадией заболевания.

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, эндотелиальная дисфункция, микроциркуляция, курение*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время является одной из самых распространенных заболеваний органов дыхания, приводящей к временной нетрудоспособности и смертности большого количества пациентов. Предполагается, что к 2012 г. ХОБЛ займет третье место среди причин смертности во всем мире [8, 11]. Ведущей причиной летальности больных с ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [12]. Причиной ассоциации ХОБЛ и ССЗ может быть общий фактор риска – курение, а также персистирующее системное воспаление, хронические инфекции и прием некоторых лекарственных препаратов, повышающих активность симпатической нервной системы. Хроническое персистирующее воспаление, присутствующее при ХОБЛ, вносит свой вклад в патогенез атеросклероза и ССЗ [3, 15]. Известно, что эндотелий сосудов принимает участие в регуляции сосудистого тонуса, гомеостаза, адгезии, пролиферации клеток сосудов, влиянии на развитие процессов воспаления и иммунные механизмы [10].

К лабораторным методам оценки функции эндотелия можно отнести определение концентрации эндотелина-1, ангиотензина-II, нитритов, нитратов, селектинов, простаглицлинов, фактора Виллебранда. Непрямыми маркерами повреждения эндотелия могут являться СРБ, фибриноген, фактор некроза опухоли- α , концентрация липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП). К функциональным методам изучения функции эндотелия относят окклюзионную пробу, позволяющую оценить эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию. Доказано, что при ряде заболеваний нарушение функции эндотелия тесно связано с изменениями процессов микроциркуляции [16]. Состояние микроциркуляции в настоящее время изучается с использованием как функциональных (рео- и фотоплетизмография, лазерная доплеровская флоуметрия, термография, радиоизотопные методы исследования и ультразвук высокой частоты), так и биомикроскопических (капилляроскопия ногтевого ложа и бульбарной конъюнктивы) методов исследования. Наиболее часто в настоящий момент используются такие методы, как лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), капилляроскопия ногтевого ложа и бульбарной конъюнктивы [4]. В ряде работ показана эффективность метода лазерной доплеровской флоуметрии в сравнении с другими методами оценки микроциркуляторных нарушений при ХОБЛ [1, 2, 7, 9]. В то же время, анализируя литературу, мы не обнаружили исследований, посвященных комплексной оценке микроциркуляторных и эндотелиальных нарушений у пациентов на ранних стадиях ХОБЛ.

Цель работы: изучение микроциркуляторных нарушений и показателей эндотелиальной

Куваев Вадим Сергеевич, аспирант. E-mail: vladim.kuvaev@gmail.com

Богданова Юлия Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии. E-mail: svd70@list.ru

Селихова Марина Александровна, аспирантка

Купаев Виталий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой семейной медицины Института последипломного образования. E-mail: vk1964sam@rambler.ru

Давыдкин Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии. E-mail: dagi2006@rambler.ru

дисфункции у пациентов с ранними стадиями ХОБЛ в сравнении с курящими без признаков бронхиальной обструкции.

Обследованы 60 человек в возрасте $54,5 \pm 13,45$ лет. Из них группа курящих без ХОБЛ (контрольная группа) составили 20 человек (16 мужчин, 4 женщины) в возрасте $39 \pm 12,14$ лет со стажем курения $13,5 \pm 6,19$ пачка/лет. Группа пациентов с ХОБЛ I стадии 20 человек (16 мужчин, 4 женщины) в возрасте $51 \pm 12,26$ лет со стажем курения $24,3 \pm 10,2$ пачка/лет. Группа пациентов с ХОБЛ II стадии 20 человек (17 мужчин, 3 женщины) в возрасте $62,1 \pm 6,77$ лет со стажем курения $24,75 \pm 12,9$ пачка/лет. Диагноз ХОБЛ устанавливался согласно критериям GOLD 2011. Всем пациентам проводилось исследование функции внешнего дыхания с помощью электронного спирографа в утренние часы натощак (аппарат Micro Medical Ltd., Англия). Изучение процессов микроциркуляции проводилось с использованием аппарата лазерной доплеровской флоуметрии ЛАКК-2 (НПП «Лазма», Москва) при стандартизированных температурных и временных условиях. Световод прибора устанавливался на тыльной стороне левого предплечья на 4 см по средней линии выше основания шиловидных отростков лучевой и локтевой кости. Исследование проводилось в положении сидя в 2 этапа. На первом этапе, на протяжении 7 минут исследовался исходный кровоток. Затем на левое плечо надевалась манжета сфигмоманометра, в которой нагнеталось давление 250 мм.рт.ст. и проводилась регистрация ЛДФ-граммы в течение 3 минут, после чего воздух из манжеты максимально быстро стравливался и исследование продолжалось до нормализации показателей. Обработка результатов исследования проводилась в программном комплексе LDF 2.2.509. К характеристикам базального кровотока были отнесены показатели М (постоянная составляющая показателя микроциркуляции, выраженная в перфузионных единицах (пф.ед.)), σ (среднее колебание перфузии, пф.ед.), Kv (коэффициент вариации), которые давали общую оценку состоянию микроциркуляции. С помощью анализа амплитудно-частотного спектра с применением алгоритма Вейвлет-преобразования оценивались максимальные амплитуды колебания в эндотелиальном диапазоне ($A_{\text{эmax}}$), в сосудистом диапазоне ($A_{\text{сmax}}$), а также нормированный параметр по средней перфузии ($A_{\text{эmax}}/M$). При проведении окклюзионной пробы оценивались параметры $M_{\text{исх}}$ (среднее значение показателя микроциркуляции до окклюзии, пф.ед.), $M_{\text{оккл}}$ (показатель микроциркуляции в процессе окклюзии, пф.ед.), $ПФ_{\text{max}}$ (максимальное значение показателя микроциркуляции в процессе развития реактивной постокклюзионной гиперемии, пф.ед.), РКК

(резерв кровотока, рассчитываемый как отношение $ПФ_{\text{max}}$ к $M_{\text{исх}}$ в процентах).

Всем пациентам проводилось исследование уровня СРБ, фибриногена, общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, фактора Виллебранда. С целью определения жесткости сосудистой стенки и степени выраженности атеросклеротических изменений проводилось измерение лодыжечно-плечевого индекса. Лодыжечно-плечевой индекс определялся как отношение систолического артериального давления на лодыжке в области *arteria dorsalis pedis* к систолическому артериальному давлению на плече в области плечевой артерии в положении пациента лежа после десятиминутного отдыха. Согласно исследованиям ряда авторов, величина лодыжечно-плечевого индекса коррелирует с возрастом пациентов, с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [14]. Статистическая обработка производилась с помощью прикладной программы Statistica 8.0. Критический уровень значимости принимали равным 0,05. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Согласно полученным данным, у пациентов с ХОБЛ I и II стадиями в сравнении с группой контроля отмечается достоверное повышение уровня маркеров повреждения эндотелия. Так, концентрация С-реактивного белка в плазме крови у пациентов с ХОБЛ I и ХОБЛ II стадии была повышена на 37,5% ($p < 0,05$) и 56,6% ($p < 0,001$) соответственно. Уровень фибриногена при этом повышался достоверно только у пациентов со II стадией заболевания на 32,8% ($p < 0,001$). Уровень фактора Виллебранда был повышен как у пациентов с ХОБЛ I стадии на 26,1% относительно группы контроля ($p < 0,05$), так и на 36,2% у пациентов с ХОБЛ II стадией ($p < 0,001$). Выявленные изменения могут свидетельствовать о раннем развитии системного воспалительного процесса, способствующего нарушению функции эндотелия у больных ХОБЛ, начиная уже с I стадии.

У обследованных пациентов отмечалось нарушение липидного обмена – достоверное повышение в зависимости от тяжести течения ХОБЛ уровня общего холестерина и ЛПНП на фоне снижения ЛПВП ($p < 0,05$). Величина лодыжечно-плечевого индекса, отражающего степень жесткости сосудистой стенки, у пациентов с ХОБЛ оказалась достоверно меньше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Однако, нами не обнаружено достоверных различий данного параметра между I и II стадиями заболевания. Выявленные нарушения липидного обмена на фоне развития системного воспаления и эндотелиальной дисфункции несомненно способствуют усилению атерогенеза и прогрессированию сосудистых осложнений, о чем свидетельствовало достоверное снижение ЛПИ уже с I стадии ХОБЛ [13].

Таблица 1. Показатели степени выраженности сосудистых нарушений и тяжести течения ХОБЛ

Показатели	Обследованные группы		
	группа кон- троля (n=20)	ХОБЛ I ст. (n=20)	ХОБЛ II ст. (n=20)
ЛПИ	1,04±0,21	0,85±0,1*	0,84±0,3*
фибриноген, г/л	2,85±0,74	3,36±0,76	4,24±0,82**
С-реактивный белок, мг/л	2,28±1,3	3,59±1,26*	5,26±1,39**
общий холестерин, моль/л	5,0±0,86	5,67±0,56*	5,76±1,28*
ЛПНП, моль/л	3,62±1,17	4,8±0,72**	4,9±1,4*
ЛПВП, моль/л	0,98±0,26	0,79±0,21*	0,73±0,21*
триглицериды, моль/л	2,02±0,57	2,34±0,73	2,55±0,93
коэффициент атерогенности	2,85±0,99	3,32±1,13	4,2±1,64*
фактор Виллебранда, %	104±18	131,13±10,55*	141,44±13,8**
FEV1%	97,8±9,9	84,2±2,78**	61,4±7,58**
FEV1/FVC, %	92,26±8,6	64,5±2,85**	57,9±6,8**
M, пф.ед.	4,2±0,73	4,05±0,59	3,13±0,75**
σ, пф.ед.	0,49±0,11	0,51±0,12	0,55±0,13
Kv	15,4±3,9	16,67±6,07	24,74±3,99**
A _{эмах}	0,29±0,05	0,32±0,058	0,33±0,07
A _{смах}	0,1±0,019	0,11±0,06	0,22±0,34
A _{эмах} /M	7,26±2,09	7,97±2,65	11,87±6,18*
M _{исх} , пф.ед.	3,9±0,63	3,93±0,58	3,0±0,7**
M _{min} , пф.ед.	1,09±0,23	1,1±0,34	1,72±0,42*
ПФ _{мах} , пф.ед.	9,3±0,23	8,65±2,15	7,85±2,04
M _{восст} , пф.ед.	4,19±0,77	3,95±0,64	3,83±1,3
РКК, %	302,47±80,1	353,28±99,94	356,59±64,52*

Примечание: * - достоверность различий между показателями группы контроля и больными ХОБЛ $p < 0,05$; ** - достоверность различий между показателями группы контроля и больными ХОБЛ $p < 0,001$

При исследовании микроциркуляторных процессов, отмечается снижение средней перфузии у пациентов с ХОБЛ I и II стадиях на 3,7% ($p > 0,05$) и на 25,5% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Вариабельность колебаний в микроциркуляторном русле (σ) была повышена у больных ХОБЛ недостоверно на 4,1% и 10,9% ($p > 0,05$). Коэффициент вариации оказался достоверно повышенным только у пациентов с ХОБЛ II стадии на 37,7% в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют об усилении активности механизмов контроля за процессами микроциркуляции. Одновременно у больных ХОБЛ отмечалась тенденция к увеличению уровня амплитуды колебаний в эндотелиальном и сосудистом спектре, наиболее выраженная у пациентов с ХОБЛ II стадии на 12,12% ($p > 0,05$) и на 54,5% ($p > 0,05$) соответственно. Только у больных ХОБЛ II стадии отмечалось достоверное повышение на 38,8% нормированного параметра $A_{эмах}/M$. Амплитуда колебаний в эндотелиальной диапозоне $A_{эмах}$, и, в большей степени, нормированный по средней перфузии показатель $A_{эмах}/M$, могут свидетельствовать о развитии эндотелиальной дисфункции, степень выраженности которой увеличивается при прогрессировании ХОБЛ.

Согласно полученным данным окклюзионной пробы отмечалось прогнозируемое снижение показателя исходной перфузии ($M_{исх}$),

наиболее выраженное у пациентов с ХОБЛ II стадии на 23,3% ($p < 0,001$) сопоставимое с результатами исследования исходной микроциркуляции – снижением M на 25,5%, что связано со снижением периферической перфузии тканей при увеличении степени тяжести ХОБЛ. На основании нарастания показателя M_{min} можно предположить об увеличении жесткости сосудистой стенки, которое препятствует полному прекращению артериального притока крови на фоне окклюзии плечевой артерии манжетой сфигмоманометра. Кроме того, нарастание данного показателя возможно связано с увеличением застойных явлений и наличием отека тканей. Нарастание показателя резерва кровотока (РКК) свидетельствует о наличии спазма приносящих микрососудов на фоне общего нарушения микроциркуляции, что, в сочетании со снижением показателя M может говорить о преобладании спастического типа микроциркуляции у пациентов с ХОБЛ II стадии. [6]

Выводы:

1. У пациентов с ХОБЛ уже на I стадии заболевания отмечается увеличение концентрации маркеров повреждения эндотелия, в большей степени С-реактивного белка и фактора Виллебранда.

2. Изменения показателей липидного обмена и жесткости сосудистой стенки в сочетании с развитием системного воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции, свидетельствуют

о раннем развитии больных ХОБЛ процессов атерогенеза, начиная уже с I стадии.

3. Определение динамических показателей микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии продемонстрировало развитие их достоверных изменений со II стадии ХОБЛ. Выявленные изменения в регуляции процессов микроциркуляции, появление и усиление признаков застоя в микроциркуляторном русле, наличие спазма приносящих артериол, преобладание спастического типа микроциркуляции, по данным литературы, является неблагоприятным прогностическим фактором [2, 6].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Даниленко, С.А. Микрогемодициркуляторные нарушения в слизистой оболочке бронхов при хронической обструктивной болезни легких / С.А. Даниленко, Ю.С. Ландышев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010. Том 9. №1(33). С. 38-41.
2. Жулина, Н.И. Динамика показателей микроциркуляции при восстановительном лечении больных старшей возрастной группы с хронической обструктивной болезнью легких / Н.И. Жулина, О.В. Смирнова // Клиническая геронтология. 2006. Т. 12, №9. С. 25-26.
3. Карпов, Ю.А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин, О.А. Фомичева // Сердце. 2003. Т. 2, №4(10). С. 190-192.
4. Канищева, Е.М. Возможность оценки состояния микроциркуляторного русла и стенок крупных сосудов / Е.М. Канищева, А.А. Федорович // Сердце. 2010. Т. 9, №1(51). С. 65-70.
5. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. С. 125.
6. Микроциркуляция в кардиологии. Руководство для врачей. Под ред. В.И. Маколкина. – М.: 2004. С. 133.
7. Федорова, Т.А. Сравнительные возможности различных методов исследования микроциркуляции у больных хронической обструктивной болезнью легких // Т.А. Федорова, А.В. Мамонов, П.Н. Мяскин // Микроциркуляция. 2007. №1. С. 55-60.
8. Чучалин, А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии // РМЖ. 2004. №2. С. 727.
9. Яценко, М.К. Кожная микроциркуляция у больных с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / М.К. Яценко, Л.П. Вороница, Г.А. Трубинов // Успехи современного естествознания. 2005. №12. С. 12.
10. Endemann, D.H. Endothelial dysfunction / D.H. Endemann, E.L. Schiffrin // J. Am. Soc. Nephrol. 2004. Aug. №15(8). P. 1983-1992.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2011. P. 36.
12. Hansel, A.L. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis / A.L. Hansel, J.A. Walk, J.B. Soriano // Eur. Respir. J. 2003. №22(5). P. 809-814.
13. Mills, N.L. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk / N.L. Mills, J.J. Miller, A. Anand et al. // Thorax. 2008. Apr. №63(4). P. 306-311.
14. Ratanakorn, D. Prevalence and Association between Risk Factors, Stroke Subtypes, and Abnormal Ankle Brachial Index in Acute Ischemic Stroke / D. Ratanakorn, J. Keandoungchun, C.H. Tegeler // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2011. Jan. №12. P. 145-147.
15. Sin, D.D. Why are the patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular disease? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D.D. Sin, S.F. Man // Circulation. 2003. №107(11). P. 1514-1519.
16. Tousoulis, D. Endothelial function and inflammation coronary artery disease / D. Tousoulis, M. Charakida, L. Stefanadis // Hec. 2005. №92. P. 441-444.

ENDOTHELIUM DYSFUNCTION AT SMOKERS AND PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

© 2012 V.S. Kuvayev¹, Yu.V. Bogdanova², M.A. Selikhova¹, V.I. Kupayev¹, I.L. Davydkin¹

¹Samara State Medical University

²Samara Regional Clinical Hospital named after M.I. Kalinin

At patients with chronic obstructive pulmonary disease already at the I stage of disease is noted change of endothelium damage markers, mainly C-reactive protein and Villebrand's factor. Indicators of microcirculation reflect activation of regulatory mechanisms and increase the phenomena of stagnation and arterial spasm in the microcirculatory channel at patients with the II stage of a disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, endothelium dysfunction, microcirculation, smoking

Vadim Kuvayev, Post-graduate Student. E-mail: vadim.kuvaev@gmail.com; Yuliya Bogdanova, Candidate of Medicine, Chief of the Pulmonology Department. E-mail: svd70@list.ru; Marina Selikhova, Post-graduate Student; Vitaliy Kupayev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Family Medicine Department at the Institute of Post-Diploma Education. E-mail: vk1964sam@rambler.ru; Igor Davydkin, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Hospital Therapy with the Course of Transfusiology Department. E-mail: dagi2006@rambler.ru