

Влияние клинико-анамнестических параметров на формирование эндотелиальной дисфункции у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких

Н.А. Ефимова

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

Целью исследования было изучение взаимосвязи между концентрацией NO в выдыхаемом воздухе у некурящих больных с ХОЗЛ и некоторыми клинико-анамнестическими параметрами заболевания в зависимости от стадии и фазы патологического процесса. Обследовано 25 мужчин, больных ХОЗЛ, с I–IV стадиями в ремиссии и обострении и 11 практически здоровых мужчин. Все они никогда не курили. Определяли функцию внешнего дыхания (ФВД), концентрацию NO_{выд.} При обострении ХОЗЛ III–IV стадии установлена корреляционная связь между концентрацией NO_{выд.} и длительностью заболевания ($r=-0,67$; $p=0,02$). Не выявлено связи между уровнем NO_{выд.} и возрастом пациентов, частотой обострений в году, а также показателями ФВД.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, эндотелиальная дисфункция, оксид азота.

Наряду с поражением легких хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) характеризуется значительными внелегочными эффектами, что определяет его как системную патологию [2, 3].

В качестве одного из потенциальных системных проявлений ХОЗЛ рассматривают кардиоваскулярные нарушения, наиболее ранним из которых является эндотелиальная дисфункция (ЭД) [4, 7].

Эндотелий является высокоспециализированным метаболически активным монослоем клеток, выстилающим все сосуды организма. Эндотелий вырабатывает вазорелаксирующие (оксид азота (NO), простациклин, эндотелиальный фактор гиперполяризации и др.) и вазоконстрикторные (эндотелин-1, тромбоксан A2 и др.) вещества [1, 5]. В физиологических условиях между эндотелийзависимыми вазодилататорами и вазоконстрикторами существует равновесие, нарушение которого ведет к локальному спазму и повышению сосудистого тонуса [6].

В патогенезе ЭД в последнее десятилетие интенсивно исследуют роль NO. Рецепторы, находящиеся в эндотелии, преобразуя механические сигналы, индуцируют NO-синтазу, что приводит к накоплению NO и вазодилатации за счет снижения концентрации Ca²⁺ в цитоплазме [2].

В настоящее время активно изучается ЭД у больных с ХОЗЛ, учитывая достаточное наличие факторов, определяющих ее развитие [1, 3].

Цель исследования: изучение взаимосвязи между концентрацией NO в выдыхаемом воздухе у некурящих больных с ХОЗЛ и некоторыми клинико-анамнестическими параметрами заболевания в зависимости от стадии и фазы патологического процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 25 мужчин с ХОЗЛ I–IV стадии (средний возраст – 61,13±2,10 года, средняя длительность заболевания – 11,97±0,63 года). Все они либо никогда не курили, либо воздерживались от курения более пяти лет. Диагноз ХОЗЛ устанавливали в соответствии с критериями, изложенными в Приказе МЗ Украины № 555 от 27.06.2013 года. Все пациенты принимали стандартную терапию в зависимости от стадии заболевания.

Критериями исключения была: сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы (по данным анамнеза, объективного исследования, измерения АД, ЭКГ, ЭхоКГ, определения липидов крови).

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от стадии заболевания: 1-ю группу составили 13 больных с ХОЗЛ с I и II стадиями, 2-ю группу – 12 больных ХОЗЛ с III и IV стадиями. Больные были обследованы во время обострения и ремиссии заболевания.

В 3-ю группу (контрольную) были включены 11 практически здоровых добровольцев, никогда не куривших, с нормальными показателями функции внешнего дыхания (ФВД).

Для верификации диагноза ХОЗЛ определяли показатели ФВД с помощью спирографа MasterLab (Jaeger, Германия): анализировали уровни объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ₁; проводили тест на обратимость бронхиальной обструкции с β₂-агонистом короткого действия (сальбутамол 400 мкг).

Таблица 1

Характеристика обследованных больных, M±m

Показатели	Группы исследования		
	1-я, n=13	2-я, n=12	3-я, n=11
Стадия заболевания	I-II	III-IV	-
Возраст, годы	59,05±1,82	63,20±2,38	57,72±2,87
Длительность заболевания, годы	8,11±0,49	15,83±0,76*	-
Число обострений в году	1,02±0,18	2,11±0,26*	-

Примечание. * – $p<0,05$ для показателей в 1-й и 2-й группах.

Показатели ФВД в группах в зависимости от фазы заболевания, M±m

Показатели	Группы исследования				
	1-я, n=13		2-я, n=12		3-я, n=11
	Ремиссия	Обострение	Ремиссия	Обострение	Контроль
ОФВ ¹ , % к должным	78,32±3,67	67,95±3,01*	41,22±2,38	37,25±2,51	98,32±4,21
ФЖЕЛ, % к должным	98,02±3,81	86,70±3,50*	69,68±2,49	68,72±3,85	111,83±3,98
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	68,56±2,1	61,65±1,78	44,68±2,25	40,67±2,72	89,52±1,46

Примечание. * – p<0,05 для показателей в 1-й группе.

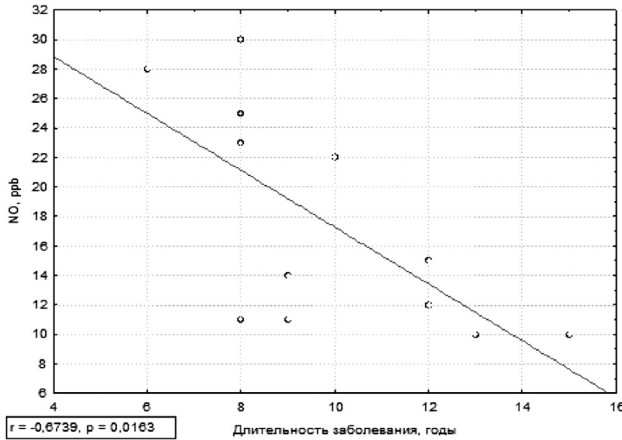


Рис. 1. Взаимосвязь уровня выдыхаемого NO и длительности заболевания во 2-й группе при обострении

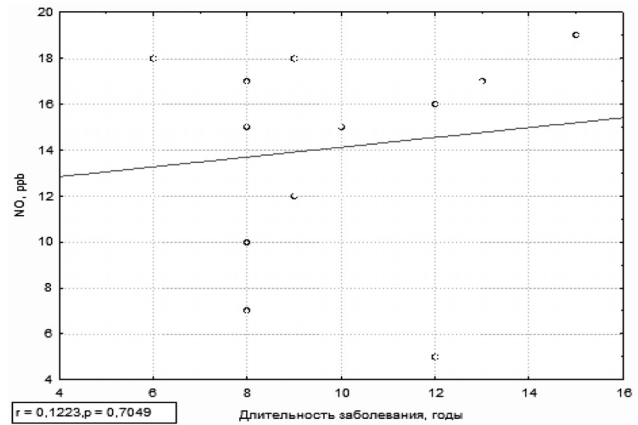


Рис. 2. Взаимосвязь уровня выдыхаемого NO и длительности заболевания во 2-й группе в ремиссии

Концентрацию NO в выдыхаемом воздухе определяли с помощью аппарата Niox Mino (Aerostine, Швеция) в начале исследования и во время первого обострения.

Исследования проводили с 8.00 до 10.00, натощак, до приема лекарственных препаратов.

Для статистической обработки результатов использовали программу «Статистика 6» с определением средней арифметической, критерия достоверности различий и корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все участники исследования были сопоставимы по возрасту. У пациентов 2-й группы были достоверно большая длительность заболевания и количество обострений в году (табл. 1), что ассоциируется с тяжелым течением ХОЗЛ.

Показатели ФВД в группах представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, показатели уровня ОФВ₁ и ФЖЕЛ достоверно снижались в фазу обострения в 1-й группе (p<0,05). Наиболее вероятно, у больных с нетяжелым течением ХОЗЛ обострение хронического воспалительного процесса протекает на фоне более выраженного отека слизистой оболочки бронхов, гиперсекреции слизи и бронхоспазма гладкомышечной ткани в сравнении с соответствующими показателями у тяжелых больных ХОЗЛ.

При изучении связи между концентрацией NO в выдыхаемом воздухе и длительностью заболевания выявлена достоверная корреляция (r=-0,67; p=0,02) во 2-й группе при обострении (рис. 1). Наиболее вероятно, что у больных с тяжелым течением ХОЗЛ при обострении с увеличением продолжительности заболевания снижается продукция NO, что может служить ранним признаком формирования и прогрессирования ЭД.

У стабильных больных с ХОЗЛ III–IV стадий и больных

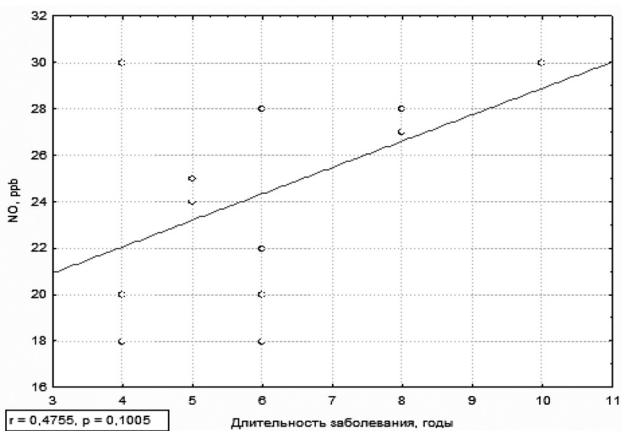


Рис. 3. Взаимосвязь уровня выдыхаемого NO и длительности заболевания в 1-й группе при обострении

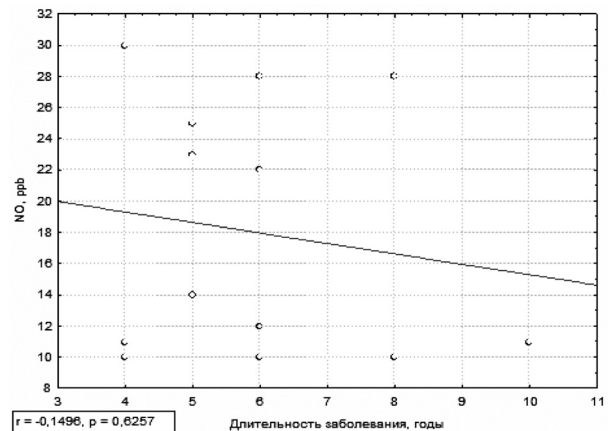


Рис. 4. Взаимосвязь уровня выдыхаемого NO и длительности заболевания в 1-й группе в ремиссии

с нетяжелым течением заболевания, независимо от фазы патологического процесса, достоверная корреляционная связь между уровнем NO и длительностью заболевания не зарегистрирована (рис. 2–4), что может свидетельствовать о минимальном влиянии стажа заболевания на формирование и прогрессирование ЭД у представленного контингента больных.

Не было обнаружено достоверной корреляционной связи между уровнем NO в выдыхаемом воздухе и возрастом пациентов в 1-й группе (в ремиссии – $r=0,23$; $p=0,47$, в обострении – $r=0,14$; $p=0,28$) и во 2-й группе (в ремиссии – $r=-0,11$; $p=0,37$, в обострении – $r=0,20$; $p=0,25$). Таким образом, возраст больных, независимо от стадии и фазы ХОЗЛ, не является существенным фактором, влияющим на формирование и прогрессирование ЭД.

Выявлена недостоверная корреляционная взаимосвязь между уровнем NO в выдыхаемом воздухе и частотой обострений в году как в 1-й группе (в ремиссии – $r=-0,06$; $p=0,84$, в обострении – $r=-0,17$; $p=0,57$), так и во 2-й группе (в ремиссии – $r=-0,16$; $p=0,61$, в обострении – $r=0,23$; $p=0,47$). Установлено, что независимо от стадии и фазы ХОЗЛ число обострений в году не ассоциируется с прогрессированием ЭД.

Не выявлена зависимость между основными показателями, характеризующими функцию внешнего дыхания и уровнем NO в выдыхаемом воздухе. Так, корреляционная связь с показателем ОФВ₁ в 1-й группе составила $r=-0,18$; $p=0,57$ в ремиссии и $r=-0,21$; $p=0,48$ в обострении, во 2-й группе – $r=0,28$; $p=0,53$ в ремиссии и $r=0,19$; $p=0,35$ в обострении. Наиболее вероятно, показатели ФВД у больных с ХОЗЛ не от-

ражают формирование и прогрессирование ЭД, независимо от стадии и фазы патологического процесса.

Вероятнее всего, для более полного понимания влияния анамнестических и клинических параметров ХОЗЛ на развитие и формирование ЭД целесообразно учитывать уровень NO в выдыхаемом воздухе в сочетании с лабораторными (эндотелин-1, альвеолярные макрофаги и др.) и инструментальными (окклюзионная проба, проба с нитроглицерином) показателями дисфункции сосудистого эндотелия.

ВЫВОДЫ

1. У некурящих больных с ХОЗЛ III–IV стадий при обострении с увеличением стажа заболевания концентрация NO в выдыхаемом воздухе снижается, наиболее вероятно, свидетельствуя о формировании и прогрессировании эндотелиальной дисфункции.

2. У некурящих больных с ХОЗЛ в фазе ремиссии, независимо от стадии заболевания, и больных с I–II стадиями в фазе обострения стаж заболевания не влияет на концентрацию NO в выдыхаемом воздухе, свидетельствуя о минимальном влиянии на формирование и прогрессирование эндотелиальной дисфункции.

3. У некурящих больных с ХОЗЛ независимо от стадии и фазы патологического процесса возраст, частота обострений в году, показатели функции внешнего дыхания не влияют на концентрацию NO в выдыхаемом воздухе и не являются существенными факторами, влияющими на формирование и прогрессирование эндотелиальной дисфункции.

Вплив клініко-анамнестичних параметрів на формування ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень Н.О. Ефімова

Метою дослідження було вивчення взаємозв'язку між концентрацією NO у видихуваному повітрі, хворих з ХОЗЛ, які не палять, та деякими клініко-анамнестичними параметрами захворювання залежно від стадії і фази патологічного процесу. Обстежено 25 чоловіків, хворих на ХОЗЛ, з I–IV стадіями в ремісії і загостренні та 11 практично здорових чоловіків. Усі вони ніколи не палили. Визначили функцію зовнішнього дихання (ФЗД), концентрацію NO_{вид.} При загостренні ХОЗЛ III–IV стадій встановлено кореляційний зв'язок між концентрацією NO_{вид.} та тривалістю захворювання ($r=-0,67$; $p=0,02$). Не виявлено зв'язку між рівнем NO_{вид.} та віком пацієнтів, частотою загострень на рік, а також показниками ФЗД.
Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ендотеліальна дисфункція, оксид азоту.

Influence of clinical-anamnestic parameters on the formation of endothelial dysfunction in COPD patients N.A. Efimova

The aim of study was the correlation between the concentration of NO in the exhaled air among nonsmoking patients with COPD and some clinical-anamnestic parameters of the disease depending on the stage and phase of the pathological process. The study population consists of 25 men with COPD I–IV stages in remission and exacerbation and 11 healthy men. All of them have never smoked. We perform lung function tests (LF) and NO_{ex} concentration. Correlation between NO_{ex} concentration and disease duration was established in patients with exacerbation of COPD III–IV ($r=-0,67$; $p=0,02$). There were no correlation between the NO_{ex} level and age, frequency of exacerbations in the year, as well as markers of airflow obstruction.

Key words: COPD, endothelial dysfunction, of NO in exhaled air.

Сведения об авторе

Ефимова Наталия Александровна – кафедра семейной медицины Днепропетровской медицинской академии, 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел.: (050) 361-03-33. E-mail. efimova@ua.fm

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ефимов В.В., Блажко В.И., Воейкова Л.С., Крахмалова Е.О. // Показатели функции эндотелия у больных ХОЗЛ различной степени тяжести. – 2011. – № 4. – С. 44–47.
- Звягина Т.В., Аникеева Т.В., Белоконь Т.М. Клиническое значение изменений метаболизма оксида азота в пульмонологии // Укр. пульм. журнал. – 2012. – № 1. – С. 66–68.
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. – 2014. – № 4. – С. 70–75.
- Респираторная медицина / Чучалин А.Г. – М.: Издательская группа «Гэотар-Медиа», 2007. – Т. 1. – С. 597–653.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, Updated 2014.
- Guide to interpreting FeNO values. – 2010. – [Электронный ресурс] <http://www.biomedcentral.com/content/download/xml/1465-9921-11-43.xml>.
- Tsoumakidou M, Tzanakis N, Chrysofakis G, Siafakas NM. Nitrosative stress, heme oxygenase-1 expression and airway inflammation during severe exacerbations of COPD // Chest. – 2005. – 127: 1911–1918.

Статья поступила в редакцию 04.02.2015