

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

ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ЧОЛОВІКІВ, ЩО ПАЛЯТЬ, ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНІВ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. каф. - член-кор. АМН України, д.мед.н., проф. Т. О. Перцева)

Ключові слова: хронічне
обструктивне захворювання
легенів, гіпертонічна хвороба,
ендотеліальна дисфункція,
ендотелін-1, оксид азоту

Key words: chronic obstructive
pulmonary diseases, arterial
hypertension endothelial, dysfunction,
endotelin-1, nitric oxide

Резюме. Изучались показатели функции эндотелия у мужчин, которые курят, больных ХОЗЛ, без сопутствующей гипертонической болезни (ГБ) – 14 лиц, и с сопутствующей ГБ – 11 лиц. В группу 3 вошло 7 мужчин, которые курят, без признаков бронхообструкции и ГБ; в группу 4 – 7 мужчин без признаков бронхообструкции с установленной ГБ. Изучалась функция внешнего дыхания, концентрация эндотелина-1 (э-1) в плазме крови, оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе, кислородная сатурация крови (Sa O₂), степень табачной нагрузки и никотиновой зависимости (НЗ). Установлено, что среди пациентов с ГБ большинство составляют больные ХОЗЛ III и IV стадий. Несмотря на одинаковую интенсивность курения, более высокая НЗ формируется при отсутствии сопутствующей артериальной гипертонии (АГ). При ХОЗЛ без ГБ наиболее выраженные признаки эндотелиальной дисфункции регистрируются в начале заболевания (I стадия: э-1 – 0,83 ± 0,04 пг/мл, NO – 8,25 ± 1,97 ppb), затем за счет компенсаторных механизмов они стабилизируются (II стадия: э-1 – 0,69 ± 0,04 пг/мл, NO – 6,40 ± 0,68 ppb), но при дальнейшем прогрессировании бронхообструкции снова ухудшаются (III стадия: э-1 – 0,86 ± 0,01 пг/мл, NO – 11,12 ± 5,3 ppb). При повышении концентрации э-1 у больных ХОЗЛ, несмотря на наличие или отсутствие ГБ, компенсаторного повышения уровня NO в выдыхаемом воздухе не наступает (группа 1: э-1 – 0,78 ± 0,08 пг/мл, NO – 9,07 ± 1,87 ppb; группа 2: э-1 – 0,80 ± 0,03 пг/мл, NO – 13,27 ± 2,94 ppb); Sa O₂ в группе 1 составляет 95,64 ± 0,43%, а в группе 2 – 94,36 ± 0,45 % (p1-2 = 0,049). Таким образом, ГБ у больных ХОЗЛ является дополнительным фактором, способствующим развитию гипоксии.

Summary. We studied indices of endothelial function in males, smokers with COPD without concomitant arterial hypertension (AH) (14 men) and with it (11 men). The group 3-d included seven men who smoke without any signs of bronchial obstruction and hypertension. The group 4 - seven men without symptoms of bronchial obstruction with established AH. We evaluated respiratory function, endothelin-1 concentration (E-1) in plasma, nitric oxide (NO) in expired air, blood oxygen saturation (Sa O₂), degree of tobacco load and nicotine addiction (NA). We found that among patients with AH the vast majority were patients with COPD stages III and IV. Despite the same intensity of smoking, higher NA was formed in patients without AH. Most significant signs of endothelial dysfunction was established in patients without AH in early stage of COPD (stage I: E-1 – 0,83 ± 0,04 pg / ml, NO - 8,25 ± 1,97 ppb), later by compensatory mechanisms, they are stabilized (stage II: E-1 - 0,69 ± 0,04 pg / ml, NO – 6,40 ± 0,68 ppb) and in further progression of bronchial obstruction they worsen again (stage III: E-1 – 0,86 ± 0,01 pg / ml, NO - 11,12 ± 5,3 ppb). Compensatory increase of NO level does not occur despite presence or absence of hypertension, (group 1: E -1 – 0,78 ± 0,08 pg / ml, NO – 9,07 ± 1,87 ppb ; group 2: E-1 – 0,80 ± 0,03 pg / ml, NO – 13,27 ± 2,94 ppb). Sa O₂ in group 1 was 95,64 ± 0,43%, while in group 2 - 94,36 ± 0,45% (P1-2 = 0,049). So, essential hypertension in patients with COPD is an additional factor promoting hypoxia.

ХОЗЛ посідає одне з ведучих місць серед головних чинників смертності та інвалідації [3, 13, 17].

Найбільш частими супутніми захворюваннями при ХОЗЛ є: кахексія, гіпотрофія і атрофія скелетних м'язів, артеріальна гіпертензія (АГ), ІХС, серцева недостатність (СН), васкулопатії малого кола кровообігу, інфекційні та онкологічні захворювання дихальних шляхів. Прогноз найбільш несприятливий при поєднанні ХОЗЛ із групою серцево-судинних захворювань [18].

За даними різних авторів, частота АГ у хворих на ХОЗЛ у середньому становить 34,3%. Існують різні точки зору на патогенетичні механізми ХОЗЛ і АГ. Ряд авторів вважає, що обидва захворювання розвиваються незалежно одне від одного під впливом схожих чинників ризику. На думку інших, ХОЗЛ є причиною розвитку АГ, причому подібна АГ повинна розглядатися як симптоматична [1,2,4-7, 8, 9, 11, 14,15,].

Ендотелій судин є високоспеціалізованим метаболічно активним моношаром клітин, що вистилає усі судини організму. Ендотелій виробляє вазорелаксуючі (ендотеліальний чинник релаксації – NO, простагліцин, ендотеліальний чинник гіперполяризації) та вазоконстрикторні (ендотелін-1 (e-1), тромбоксан А2) речовини, а також містить ряд ферментів, які можуть активізувати або інактивувати вазоактивні субстанції [16].

У фізіологічних умовах між ендотелій-залежними вазодилаторами і вазоконстрикторами існує рівновага, порушення якої веде до локального спазму і підвищення судинного тону.

При ХОЗЛ є досить чинників, що визначають розвиток ендотеліальної дисфункції (ЕД), таких як гіпоксія, підвищення вмісту різних біологічно активних речовин. [10, 12]. З іншого боку, поширеність серцево-судинної патології, що супроводжується ураженням ендотелію, серед пацієнтів з ХОЗЛ більше, ніж у цілому в популяції [18, 20]. Тому питання про причинно-наслідкові зв'язки в розвитку ЕД у пацієнтів з ХОЗЛ залишається до кінця не вирішеним.

Тютюнопаління є доведеним фактором, який визначає розвиток ЕД і маскує тенденцію до підвищення рівня NO при загостренні у хворих на ХОЗЛ [16].

Неоднозначність трактування результатів досліджень по вивченню ЕД у хворих на ХОЗЛ з нормальним артеріальним тиском (АТ) і при поєднанні АГ і ХОЗЛ у хворих, що палять,

визначила мету нашого дослідження: вивчення показників ЕД у чоловіків із ХОЗЛ, що палять, і впливу супутньої АГ на ці параметри.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження було включено 25 чоловіків з ХОЗЛ (I-IV стадії), що палять, у фазу ремісії без ознак легеневої гіпертензії. Діагноз ХОЗЛ був встановлений відповідно до критеріїв GOLD (2006) і Наказу МОЗ України № 128 (2007 р.). Усі обстежені були розділені на 2 групи залежно від наявності встановленої АГ. У групу 1 увійшли 14 пацієнтів із нормальним АТ; у 2 – 11 хворих зі встановленою АГ. Хворі груп 1 і 2 отримували порівнянну терапію з приводу ХОЗЛ.

У дослідження не були включені пацієнти з симптоматичними АГ, ІХС, цукровим діабетом, інфарктом міокарда або гострою патологією судин головного мозку в анамнезі.

До 3-ої групи увійшли 7 пацієнтів, що палять, без ознак бронхообструкції, з нормальними значеннями АТ. У групу 4 – 7 пацієнтів, що палять, без ознак бронхообструкції, зі встановленою АГ.

Хворі групи 2 і групи 4 отримували порівнянну терапію антигіпертензивними препаратами.

Усім хворим визначалася функція зовнішнього дихання (ФЗД) за допомогою спірографа MasterLab (Jaeger, Німеччина), аналізувався рівень об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), форсована життєва ємність легенів (ФЖЄЛ), ОФВ1/ФЖЄЛ1, проводився тест на зворотність бронхіальної обструкції з β_2 -агоністом короткої дії (вентолін).

Як показник ЕД оцінювались концентрація e-1 в плазмі крові і рівень NO в повітрі, що видихається. E-1 визначали імуноферментним методом за допомогою тест-наборів (фірми DRG, США). Концентрацію NO в повітрі, що видихається, – за допомогою апарату Niox Mino (Aerocrine, Швеція). Киснева сатурація крові (SaO2) реєструвалася пульсоксиметром (Nonin 9000, США).

Ступінь тютюнового навантаження встановлювався за даними, отриманими з розробленого нами опитувальника. Ступінь ніотинової залежності (НЗ) була оцінена за анкетною Фагерстрема.

Для статистичної обробки отриманих результатів використовувалася програма "Статистика 6" з визначенням середньої арифметичної, критерію достовірності відмінностей, рівня значущості відмінностей.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі групи були порівнянні за віком. Групи хворих були порівнянні за тривалістю ХОЗЛ, кількістю загострень на рік, основними показниками, що характеризують ФЗД (табл. 1).

Клінічні характеристики хворих у групах (M ± m)

Показники	Групи			
	1 (n = 14)	2 (n = 11)	3 (n = 7)	4 (n = 7)
Вік (роки)	56,86 ± 1,62	61,09 ± 1,41	57,78 ± 1,08	58,67 ± 1,08
Тривалість захворювання (роки)	10,07 ± 1,78	8,27 ± 1,76		
Число загострень на рік	2,00 ± 0,26	2,54 ± 0,43		
Систолічний АТ (мм рт. ст.)	124,64 ± 1,70	143,82 ± 1,69*	122,00 ± 0,82	140,00 ± 0,52*
Діастолічний АТ (мм рт. ст.)	79,07 ± 1,65	90,73 ± 3,44*	78,00 ± 0,82	92,10 ± 0,88*
ОФВ ₁ (% до належних)	63,80 ± 5,58	55,77 ± 7,36	116,01 ± 5,96*	120,05 ± 4,76*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (% до належних)	56,13 ± 3,98	52,07 ± 3,16	81,24 ± 2,08*	84,65 ± 1,09*

Примітки: * $p_{2-1} < 0,05$, * $p_{2-3} < 0,05$, * $p_{4-1} < 0,05$, * $p_{4-3} < 0,05$ для показників АТ; * $p_{3-1} < 0,05$, * $p_{3-2} < 0,05$, * $p_{4-1} < 0,05$, * $p_{4-2} < 0,05$ для показників ФЖД

На рисунку 1 і 2 наданий розподіл хворих за ступенем тяжкості ХОЗЛ у групах.

Незважаючи на те, що в цілому групи були порівнянні за основними показниками ФЖД, в групі 1 понад половину хворих склали паці-

єнти з I та II стадією за відсутності пацієнтів із стадією IV. У групі 2, навпаки, переважали хворі з III і IV стадіями ХОЗЛ за відсутності хворих з II стадією.

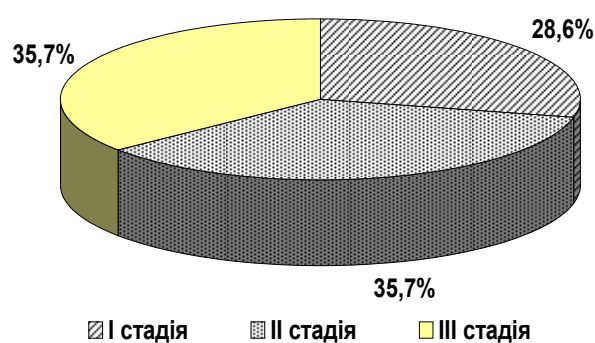


Рис. 1. Розподілення хворих за стадіями ХОЗЛ у групі 1

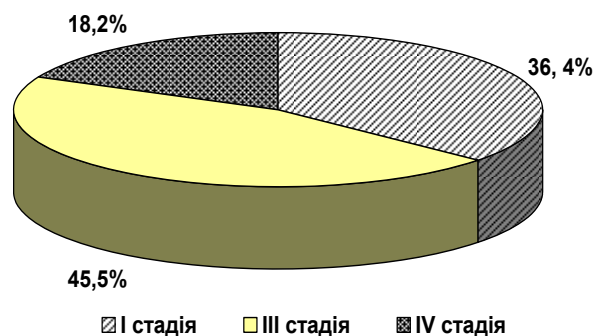


Рис. 2. Розподілення хворих за стадіями ХОЗЛ у групі 2

Показники, що характеризують статус паління в групах дослідження, надані в таблицях 2 і 3.

У групі 1 ступінь НЗ був достовірно вищий, ніж у групах порівняння (табл.3). Незважаючи на

те, що усі обстежені пацієнти мали однакову інтенсивність паління (табл. 2), ступінь НЗ був вищий у хворих на ХОЗЛ, що палять, без супутньої ГБ.

Показники тютюнового навантаження в групах (M ± m)

Показники	Групи			
	1 (n = 14)	2 (n = 11)	3 (n = 7)	4 (n = 7)
Стаж тютюнопаління (роки)	37,21 ± 2,53	43,82 ± 2,88	31,86 ± 5,87	35,46 ± 4,57
Кількість сигарет на день (штук)	21,57 ± 2,04	19,82 ± 2,03	16,57 ± 1,94	17,47 ± 2,84
Індекс паля	257,14 ± 24,60	237,82 ± 24,37	196,86 ± 23,69	210,76 ± 20,74
Індекс пачка / рік (п/рік)	40,14 ± 4,67	44,27 ± 4,10	29,98 ± 6,70	34,78 ± 5,75

Примітка: p > 0,05 для усіх показників в усіх групах порівняння

Наступним етапом нашої роботи стала оцінка ступеня ЕД і гіпоксії в групах порівняння. Результати дослідження надані в таблиці. 4.

Встановлено, що за відсутності АГ у хворих

на ХОЗЛ незалежно від стадії показники недостовірно відрізняються від здорових осіб (табл. 4).

Показники ступеня НЗ у групах (M ± m)

Показники	Групи			
	1 (n = 14)	2 (n = 11)	3 (n = 7)	4 (n = 7)
Ступень НЗ (бали)	6,07 ± 0,56*	4,36 ± 0,53	4,43 ± 0,72	4,87 ± 0,82

Примітки: *p₁₋₂ < 0,05; *p₁₋₃ < 0,05, *p₁₋₄ < 0,05

У групі 1 виявлено, що у пацієнтів з II стадією концентрація e-1 достовірно нижча, ніж у хворих I і III стадій захворювання. Таким чином, найбільш високі показники на початку захворювання в подальшому стабілізуються за рахунок компенсаторних механізмів, а при прогресуванні бронхообструкції знову погіршуються. У хворих на ХОЗЛ I, III і IV стадій у поєднанні з АГ достовірно значущих відмінностей концентрації e-1 в плазмі крові виявлено не було. Визначається підвищення концентрації e-1 незалежно від стадії захворювання в порівнянні зі здоровими особами. За відсутності бронхообструкції АГ також є потужним чинником підвищення концентрації e-1. При підвищенні концентрації e-1 у хворих на ХОЗЛ, незалежно від наявності або відсутності АГ, компенсаторного підвищення рівня NO в повітрі, що видихається, не настає. Тому клінічні прояви ЕД у цієї категорії хворих можуть наставати раніше.

Рівень NO в повітрі, що видихається, в групах

хворих статистично значущо не відрізнявся. У хворих ХОЗЛ без АГ рівень NO в повітрі, що видихається, не відрізнявся від такого у групах із нормальними показниками ФЗД. Рівень NO в повітрі, що видихається, був достовірно значущо підвищений у пацієнтів без ознак обструкції зі встановленою АГ.

У стабільному стані у хворих на ХОЗЛ показник Sa O2 крові хоча і знаходиться в межах допустимої норми, проте був достовірно знижений в групі ХОЗЛ у поєднанні з АГ в порівнянні з групою ХОЗЛ без АГ. І в порівнянні з групами без ознак бронхообструкції показник Sa O2 статистично значущо був знижений тільки в 2 групі. У хворих на ХОЗЛ у поєднанні з АГ показник Sa O2 крові хоча і був наближений до нижньої межі норми, достовірно нижче за показники групи хворих ХОЗЛ без АГ і груп без ознак бронхообструкції. Таким чином, АГ у хворих з ХОЗЛ є додатковим чинником, що сприяє розвитку гіпоксії.

Рівень е-1 плазми крові, NO в повітрі, що видихається, і SaO₂ крові в групах порівняння залежно від ступеня тяжкості ХОЗЛ

Групи та стадії	Е-1		NO		Sa O ₂	
	М ± m, пг/мл	р	М ± m, ppb	р	М ± m, %	р
I (n=14):	0,78 ± 0,08	p1-2 > 0,05 p1-3 = 0,061	9,07 ± 1,87	p1-2 > 0,05 p1-3 > 0,05	95,64 ± 0,43	p1-2 = 0,049 p1-3 = 0,071
I (n=4):	0,83 ± 0,04	p1-4 > 0,05 pI-II < 0,05	8,25 ± 1,97	p1-4 > 0,05 pI-II > 0,05	95,50 ± 0,96	p1-4 = 0,092 pI-II > 0,05
II (n=5):	0,69 ± 0,04	pI-III > 0,05 pII-III < 0,01	6,40 ± 0,68	pI-III > 0,05 pII-III > 0,05	95,80 ± 0,80	pI-III > 0,05 pII-III > 0,05
III (n=5):	0,86 ± 0,01	pII-2I > 0,05 pIII-2III > 0,05	11,12 ± 5,3	pII-2I > 0,05 pIII-2III > 0,05	95,00 ± 0,71	pII-2I > 0,05 pIII-2III > 0,05
2 (n=11):	0,80 ± 0,03	p2-3 = 0,082 p2-4 > 0,05	13,27 ± 2,94	p2-3 > 0,05 p2-4 > 0,05	94,36 ± 0,45	p2-3 < 0,01 p2-4 < 0,01
I (n=4):	0,77 ± 0,04	pI-III > 0,05 pI-IV > 0,05	15,00 ± 6,00	pI-III > 0,05 pI-IV > 0,05	95,00 ± 1,08	pI-III > 0,05 pI-IV > 0,05
III (n=5):	0,82 ± 0,07	pIII-IV > 0,05	12,60 ± 4,95	pIII-IV > 0,05	94,00 ± 0,55	pIII-IV > 0,05
IV (n=2):	0,85 ± 0,09		11,50 ± 2,50		94,00 ± 0,01	
3 (n=7):	0,54 ± 0,09	p3-4 < 0,05	7,00 ± 0,58	p3-4 < 0,01	96,67 ± 0,33	p3-4 > 0,05
4 (n=7):	0,77 ± 0,05		12,14 ± 1,47		96,57 ± 0,30	

ВИСНОВКИ

1. При наявності АГ у пацієнтів з ХОЗЛ переважають хворі III-IV стадій.
2. Незважаючи на однакову інтенсивність паління, вища НЗ формується у хворих на ХОЗЛ за відсутності супутньої АГ.
3. При ХОЗЛ без АГ найбільш високі показники ЕД визначаються на початку захворювання, потім вони стабілізуються, а по мірі прогресування бронхообструкції знову погіршуються.

4. При підвищенні концентрації е-1 у хворих з ХОЗЛ, незалежно від наявності АГ, компенсаторного підвищення рівня NO в повітрі, що видихається, не настає, таким чином, клінічні прояви ЕД у цієї категорії хворих можуть наставати раніше.

5. АГ у хворих із ХОЗЛ є додатковим чинником, що сприяє розвитку гіпоксії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абидов А.Д. Артериальная гипертензия при хронических обструктивных заболеваниях легких // Азерб. мед. журнал. – 1984. – №8. – С. 57-59.
2. Александров А.И. Легочная гемодинамика и функциональное состояние сердца при хронических неспецифических заболеваниях легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1992. – 34с.
3. Биохимические маркеры воспаления и обструкции бронхов / Кулакова Н.В., Невзорова В.А., Лукьянова П.Л., Гельцер Б.И. // Клиническая медицина. – 2000. – Т. 78, № 3. – С. 36-39.
4. Бобров В.А., Поливода С.Н., Фуштейн И.М. Системная артериальная гипертензия при хронических обструктивных заболеваниях легких и некоторые вопросы ее патогенеза // Актуальные вопросы патологии сердечно-сосудистой системы и органов дыхания: Тез. докл. XII респ. науч. конф. - К., 1981. – Т.2. – С.13.
5. Бобров В.А., Фуштейн И.М., Боброва В.И. Системная артериальная гипертензия при хроническом обструктивном бронхите: современные взгляды и новые понимания // Клинич. медицина. – 1995. – №3. – С.24.
6. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад национального ин-та и Всемирной организации здравоохранения. - М., 1996. – 161 с.
7. Волков В.Г. Бронхиальная астма и артериальная гипертензия // Терапевтический архив. – 1985. – Т.57, №3. – С.53-54.
8. Жданов В.Ф. Клинико-статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией // Актуальные проблемы пульмонологии. - Л., 1991. – С.89-93.
9. Жданов В.Ф. Системная артериальная гипертензия у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1993. – 38.
10. Звягина Т.В., Аникеева Т.В., Белоконов Т.М. Клиническое значение изменений метаболизма окси-

да азота в пульмонологии // Укр. пульмонол. журнал. – 2002. – № 1. – С. 66-68.

11. Мухарлямов Н.М. Легочное сердце. – М.: Медицина, 1973. – 263с.

12. Мухарлямов Н.М., Саттбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Кардиология. – 1974. – Т.34, №12. – С.55-61.

13. Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Окись азота и геморегуляция легких // Пульмонология. – 1997. – № 2. – С. 80-85.

14. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опаленков Ф.В. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких при сочетании с артериальной гипертензией // Российский кардиол. журнал. – 2000. – №2 (22) – С. 20-25.

15. Особенности легочной микроциркуляции и функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой с системной артериальной гипертензией / Жданов В.Ф., Амосов В.И., Синицина Т.М., Ярцева Е.Э. // Терапевтический архив. – 1991. – Т.63, №10. – С.144-146.

16. Показатели функции эндотелия у больных ХОЗЛ различной степени тяжести. / Ефимов В.В., Блажко В.И., Воейкова Л.С. [и др.] // Укр. пульмонол. журнал. – 2005. – № 4. – С. 44-47.

17. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія": Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. – К., 2007. – 146.

18. 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 2008 [Электронный ресурс] // GOLD website <http://www.goldcopd.com/>.

19. Rahman I., Mac Nee W. Oxidant – antioxidant imbalance in smokers and COPD // Thorax. – 1996. – Vol. 51. – P. 348-350.

20. Tsoumakidou M, Tzanakis N, Chrysofakis G, SiafakasNM. Nitrosative stress, heme oxygenase-1 expression and airway inflammation during severe exacerbations of COPD // Chest. – 2005. – Vol. 127. – P. 1911-1918.

