

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.131-008.331.1+616.141-008.331.11-053.2-092-078.33

Л. И. Агапитов, Ю. М. Белозеров, Ю. Л. Мизерницкий

## ЭНДОТЕЛИН-1 И ФАКТОР ВИЛЛЕБРАНДА В РАЗВИТИИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития РФ

*У здоровых детей и пациентов с хронической бронхолегочной патологией с нормальным и повышенным давлением в легочной артерии проведена оценка уровня эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда (индикаторов функционального состояния эндотелия). В результате установлено, что легочная гипертензия у детей с хронической бронхолегочной патологией ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией (повышением концентрации эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда). Установлена прямая зависимость выраженности легочной гипертензии от уровня эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда. Повышение уровня эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда является фактором риска развития легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией.*

**Ключевые слова:** дети, легочная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, фактор Виллебранда

*Agapitov L.I., Belozerov Yu.M., Mizernitsky Yu.L.*

### THE ENDOTHELIN-1 AND VON WILLEBRAND FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF LUNG HYPERTENSION IN CHILDREN WITH CHRONIC BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY

*The assessment of the indicators of functional state of endothelium (endothelin-1 level and von Willebrand factor activity) was implemented in healthy children and patients with bronchopulmonary pathology with normal and high pressure in pulmonary artery. It is established that pulmonary hypertension in children with chronic bronchopulmonary pathology is associated with the endothelium dysfunction (increase of endothelin-1 concentration and activity of von Willebrand factor). The direct dependence of evidence of the pulmonary hypertension from the level of endothelin-1 and activity of von Willebrand factor is proved. The increase of the level of endothelin-1 and the activity of von Willebrand factor is a risk factor of the development of pulmonary hypertension in children with chronic bronchopulmonary pathology.*

**Key words:** children, pulmonary hypertension, endothelium dysfunction, endothelin-1, von Willebrand factor

Болезни органов дыхания стабильно занимают в стране первое место в структуре заболеваемости детей и подростков. Легочная гипертензия является грозным осложнением хронической бронхолегочной патологии, которая дополняет тяжесть клинического течения болезни и в значительной степени определяет исход заболевания [1, 4].

Несмотря на многочисленные публикации, вопрос о патогенезе нарушения легочной гемодинамики при хронической бронхолегочной патологии у детей остается открытым. Длительный период формирования легочной гипертензии проходит скрыто от внимания врача, поэтому клиническая проблема состоит в разработке методов и технологий определения механизмов ее становления и факторов риска развития.

В настоящее время накапливается все больше данных о том, что одно из ключевых мест в развитии легочной гипертензии занимают нарушения функции эндотелия [6, 12]. Под дисфункцией эндотелия понимают дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов. Данный дисбаланс в продукции или метаболизме вазоактивных медиаторов может играть одну из основных ролей в происхождении вазоспазма при легочной гипертензии.

При этом подтверждение факта дисфункции эндотелия в формировании легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией могло бы стать обоснованием разработки новых терапевтических подходов.

Уровень эндотелина-1 и фактора Виллебранда в крови являются патофизиологическими маркерами дисфункции

эндотелия, которые позволяют оценивать наличие и степень выраженности нарушения функционального состояния эндотелия при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы [9, 11].

Целью данного исследования явилось изучение роли эндотелина-1 и фактора Виллебранда как индикаторов функционального состояния эндотелия в развитии легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией.

**Материалы и методы.** Обследовано 98 детей от 5 до 17 лет с хронической бронхолегочной патологией. В группу обследованных входили пациенты с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой (69 детей), заболеваниями, протекающими с формированием бронхоэктазов (19 детей), гиперчувствительным пневмонитом (10 детей). Все диагнозы были установлены в соответствии с критериями, изложенными в рабочей классификации основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [2].

Группу контроля составили 30 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту с детьми основной группы.

У всех здоровых детей и пациентов с хронической бронхолегочной патологией определялись концентрации эндотелина-1 в плазме и уровень активности фактора Виллебранда.

Уровень эндотелина-1 определялся методом прямого иммуноферментного анализа в человеческой ЭДТА-плазме с помощью набора реактивов Endothelial-1 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ("Biomedica medizinprodukte", Австрия).

Активность фактора Виллебранда определялась методом прямого иммуноферментного анализа (ELISA) в человеческой цитратной плазме ("Axis-Shield", Великобритания).

С помощью доплер-эхокардиографии у детей с хронической бронхолегочной патологией определяли среднее давление в легочной артерии (СрДЛА). В зависимости от уровня СрДЛА пациенты разделялись на 2 группы: с нор-

Для корреспонденции:

Агапитов Леонид Игоревич, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. патологии сердечно-сосудистой системы  
Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, 2  
Телефон: 483-70-92  
E-mail: lagapitov@rambler.ru

### Уровни вазоактивных медиаторов у здоровых и детей с хронической бронхолегочной патологией в зависимости от величины давления в легочной артерии

Вазоактивный медиатор	Здоровые (n = 30)	Пациенты с бронхолегочной патологией и СрДЛА < 25 мм рт. ст. (n = 57)	Пациенты с бронхолегочной патологией и СрДЛА ≥ 25 мм рт. ст. (n = 41)
ЭТ-1, фмоль/мл	0,33 ± 0,04	1,07 ± 0,726**	2,85 ± 0,61*, #
vWF, %	76,51 ± 4,27	90,58 ± 5,93	112,36 ± 7,11*, ##

Примечание. ЭТ-1 — эндотелин-1; vWF — фактор Виллебранда.

\* —  $p < 0,01$  (достоверность различия показателей у детей с хронической бронхолегочной патологией и повышенным СрДЛА в сравнении со здоровыми детьми); \*\* —  $p < 0,01$  (достоверность различия показателей у детей с хронической бронхолегочной патологией и нормальным СрДЛА в сравнении со здоровыми детьми); # —  $p < 0,01$  (достоверность различия показателей у больных с хронической бронхолегочной патологией с повышенным и нормальным СрДЛА); ## —  $p < 0,02$  (достоверность различия показателей у больных с хронической бронхолегочной патологией с повышенным и нормальным СрДЛА).

мальным давлением в легочной артерии — ЛА (СрДЛА менее 25 мм рт. ст.) и легочной гипертензией (СрДЛА более 25 мм рт. ст.).

Математическая обработка материала проведена методом многомерного математического анализа. Вычисляли среднее значение показателей ( $X$ ), стандартную ошибку ( $m$ ). Статистическую обработку выполняли методами параметрической ( $t$ -критерий Стьюдента) и непараметрической статистики (критерий Манна—Уитни) для несвязанных выборок. За достоверное различие принимали различие значений 95% при  $p < 0,05$ . Для оценки взаимосвязи между показателями определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Расчет показателей относительного риска (RR, relative risk) выполнялся по методу Mantel—Haensel.

**Результаты и обсуждение.** Показатели концентрации эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда в плазме крови у обследованных детей в зависимости от уровня давления в ЛА представлены в таблице.

Уровень эндотелина-1 у больных с хронической бронхолегочной патологией и легочной гипертензией был достоверно выше в сравнении со здоровыми детьми и пациентами с хронической бронхолегочной патологией и нормальным давлением в легочной артерии. У пациентов с хронической бронхолегочной патологией и нормальным давлением в ЛА уровень эндотелина-1 был выше, чем у здоровых детей.

Уровень активности фактора Виллебранда в плазме у детей с хронической бронхолегочной патологией и нормальным давлением в ЛА не отличался от контрольных значений. У детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями и повышенным давлением в ЛА уровень активности фактора Виллебранда в плазме крови был достоверно больше, чем у здоровых детей и пациентов с хронической бронхолегочной патологией и нормальным давлением в ЛА.

Установлена прямая зависимость между СрДЛА и уровнем эндотелина-1, коэффициент корреляции 0,67 в группе пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями и повышенным СрДЛА, 0,46 у пациентов с хронической бронхолегочной патологией и нормальным давлением в ЛА.

Установлена взаимосвязь между СрДЛА и активностью фактора Виллебранда. У детей с хронической бронхолегочной патологией и повышенным СрДЛА —  $r_{(vWF/СрДЛА)} = 0,33$ .

У пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями и легочной гипертензией повышение уровня эндотелина-1 выше референтных значений (0,7 фмоль/мл) было выявлено в 68% случаев, в то время как у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями и нор-

мальным давлением в легочной артерии повышение уровня эндотелина-1 зафиксировано в 19% случаев.

Относительный риск формирования легочной гипертензии при повышении уровня эндотелина более 0,07 фмоль/мл составил 3,3 (доверительный интервал 1,94—5,47;  $p < 0,05$ ).

У пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями и легочной гипертензией повышение активности фактора Виллебранда более 150% было выявлено в 36% случаев, в то время как у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями и нормальным давлением в легочной артерии повышение активности фактора Виллебранда зафиксировано в 10% случаев.

Относительный риск формирования легочной гипертензии при повышении активности фактора Виллебранда более 150% составил 2,1 (доверительный интервал 1,39—3,19;  $p < 0,05$ ).

В последние годы все активнее изучается роль эндотелия сосудов в формировании легочной гипертензии [7, 10].

В физиологических условиях эндотелий продуцирует ряд вазодилатирующих и вазоконстрикторных веществ, которые поддерживают необходимый уровень сосудистого тонуса.

В экспериментах показано, что эндотелин-1 является самым мощным из известных в настоящее время вазоконстрикторных факторов [3]. Доказано, что сосудистый эндотелий является основным источником эндотелина-1 in vivo.

Фактор Виллебранда — сложный мультимерный адгезивный гликопротеин, синтезируемый эндотелиальными клетками. Функционально он является носителем-стабилизатором для прокоагулянтного протеина, который циркулирует в сыворотке крови в виде нековалентно связанного комплекса и является белком адгезии в процессах гемостаза. Фактор Виллебранда может связывать коллаген и, возможно, другие эндотелиальные структуры и опосредует адгезию тромбоцитов к субэндотелию через связывание поверхностного рецептора тромбоцитов гликопротеина Ib. Повышение уровня активности фактора Виллебранда является индикатором повреждения эндотелия [13].

В данном исследовании у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями и легочной гипертензией была выявлена реакция индикаторов эндотелиальной дисфункции — значительное увеличение уровня эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда в плазме крови и их взаимосвязь с уровнем СрДЛА, что говорит о нарушении вазоконстрикторной и адгезивной функции эндотелия при этой патологии.

Необходимо отметить, что даже при нормальном давлении в ЛА у детей с хронической бронхолегочной патологией отмечалось повышение уровня эндотелина-1, свидетельствующее о нарушении функционального состояния эндотелия у данной категории больных. Данный факт объясняется тем, что при хронической бронхолегочной патологии складываются благоприятные условия для развития эндотелиальной дисфункции, а именно гипоксия, нарушение метаболической функции легочного эндотелия, повышение содержания различных биологически активных веществ.

Также важным признаком эндотелиальной дисфункции является смена фенотипической активности эндотелиоцитов, что выражается в утрате клетками антикоагулянтных свойств и усилении продукции факторов коагуляции. При воздействии повреждающего фактора (гипоксия, эндотоксин, иммунологические нарушения, инфекция, генетический дефект) происходит активация лейкоцитов, моноцитов, мононуклеарных фагоцитов, выработка факторов повреждения и пролиферации: свободных радикалов, интерлейкина-1, фактора некроза опухолей  $\alpha$ , тканевого фактора, тромботического фактора роста и других биологи-

чески активных субстанций, воздействующих на эндотелиоциты [5].

Эндотелиоциты в свою очередь начинают интенсивно секретировать вазоактивные и просклерогенные субстанции (эндотелины и др.), накопление которых стимулирует фиброзные изменения и сосудистое ремоделирование [8].

Таким образом, показана важная патогенетическая роль нарушения функции эндотелия у детей с легочной гипертензией.

Установление важной роли эндотелиальной дисфункции в формировании легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией дает возможность при использовании современной, патогенетически обоснованной терапии надеяться на обратимость эндотелиальной дисфункции и в конечном итоге на улучшение легочной гемодинамики у этих пациентов.

**Выводы.** 1. Легочная гипертензия у детей с хронической бронхолегочной патологией ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией (повышением концентрации эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда).

2. Установлена прямая зависимость выраженности легочной гипертензии от уровня эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда.

3. Повышение уровня эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда является фактором риска развития легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Ю. М. // Детская кардиология. — М., 2004. — С. 350—395.
2. Genne H. A., Розина Н. Н., Волков И. К., Мизерницкий Ю. Л. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. — М., 2009.
3. Патарая С. А., Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А. // Кардиология. — 2000. — № 6. — С. 78—85.
4. Alzeer A. H., Al-Mobeirek A. F., Al-Otaif H. A. // Chest. — 2008. — Vol. 133, N 2. — P. 468—473.
5. Candela M., Pansoni A., Jannino L. et al. // Ital. Med. Int. — 2001. — Vol. 16, N 3. — P. 170—174.
6. Galié N., Hoepfer M., Humbert M. // Eur. Heart J. — 2009. — Vol. 30, N 20. — P. 2493—2537.
7. Jankov R. P., Luo X. P., Cabacungan J. et al. // Pediatr. Respir. — 2000. — Vol. 48. — P. 289—298.
8. Lozano R. M., Redondo-Horcajo M., Jimenez M. A. et al. // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276, N 38. — P. 35 723—35 734.
9. Mannucci P. M. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1998. — Vol. 18. — P. 1359—1362.
10. Moro L., Pedone C., Scarlata S. et al. // Pharmacol. Rew. — 1994. — Vol. 46. — P. 325—415.
11. Rubanity G. M., Polokiff M. A. // Pharmacol. Rew. — 1994. — Vol. 46. — P. 325—415.
12. Tuder R. M., Abman S. H., Braun T. J. // Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 30, N 4(6). — P. 3—9.
13. Vischer U. M. // J. Thromb. Haemost. — 2006. — Vol. 4, N 6. — P. 1186—1193.

Поступила 21.01.11

© Н. А. ПАВЛОВСКАЯ, Л. И. АНТОШИНА, 2012

УДК 617-001.34-057-008.9-074

Н. А. Павловская, Л. И. Антошина

## ВЫБОР ЛАБОРАТОРНЫХ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ДЕЙСТВИЯ ВИБРАЦИИ НА ОРГАНИЗМ

ФГУН Федеральный научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Московская обл.

*Изучено действие вибрации на ряд биохимических, цитохимических, иммунологических, гематологических показателей. Установлено, что показатели окислительного метаболизма (активность СОД в крови, миелопероксидазы в нейтрофилах и концентрация малонового диальдегида), уровень иммуноглобулинов А, М, G, активность щелочной и кислой фосфатазы в нейтрофилах, содержание креатинина в моче изменяются в доклинической стадии. Повышение концентрации гемоглобина начинается при вибрационной болезни (ВБ) I стадии, а характер изменения объема эритроцитов зависит от выраженности воздействия вибрации. Установлены диагностические характеристики ряда лабораторных тестов. Выбраны биомаркеры (БМ), которые целесообразно использовать при оценке состояния здоровья рабочих, контактирующих с вибрацией. Предложен комплекс лабораторных БМ, который целесообразно использовать при обследовании рабочих, контактирующих с вибрацией. Применение этого комплекса позволяет выявить ранние доклинические изменения в организме рабочих, оценить выраженность изменений у пациентов с ВБ и установить нарушения у лиц с остаточными явлениями вибрационной патологии.*

**Ключевые слова:** *вибрационная болезнь, никель, диагностика, цитохимия, кислая фосфатаза нейтрофилов, щелочная фосфатаза нейтрофилов, миелопероксидаза нейтрофилов*

*Pavlovskaya N.A., Antoshina L.I.*

### THE CHOICE OF LABORATORY BIOMARKERS FOR EARLY DETECTION OF VIBRATION UNFAVORABLE IMPACT ON HUMAN ORGANISM

*The vibration impact on various biochemical, citochemical, immunologic and hematological indicators was studied. It is established that the indicators of oxidative metabolism (the activity of blood superoxide dismutase, neutrophil myeloperoxidase and malonic dialdehyde concentration), the level of immunoglobulin A, M and G, the activity of alkaline and acid phosphatase in neutrophils, the content of creatinine in urine are changed on the pre-clinical stage. The increase of concentration of hemoglobin begins under vibration disease I and the character of alteration in erythrocytes volume depends on the evidence of vibration impact.*

*The diagnostic characteristics of various laboratory tests are established. The biomarkers are selected to evaluate the health status of workers contacting with vibration. The set of laboratory biomarkers is proposed to apply during the examination of workers contacting with vibration. The implementation of this set permits to detect the early pre-clinical alterations in workers' organism, to assess the evidence of alterations in patients with vibration disease and to establish disorders in patients with late effects of vibration pathology.*

**Key words:** *vibration disease, nickel, diagnostics, cytochemistry, neutrophil acid phosphatase, neutrophil myeloperoxidase*