



УДК 616.24 - 036 : 616.131.3

И.А. Булдакова, А.А. Григоренко

ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО СОСУДИСТОГО РУСЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

*Амурская государственная медицинская академия,
675000, ул. Горького, 95, тел.: 8(4162) 44-52-21, г. Благовещенск*

На сегодняшний день хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является чрезвычайно серьезной медицинской и социальной проблемой [21, 22]. Это обусловлено высоким ростом заболеваемости, инвалидности и смертности больных ХОБЛ. В последнее время из-за многочисленных клинических проявлений ХОБЛ все чаще относят к системной патологии [1, 5, 11, 20, 29]. Развитие внелегочных эффектов ХОБЛ имеет важное клиническое и прогностическое значение [20, 30], так как признание наличия экстрапульмональных проявлений ХОБЛ приводит к лучшему пониманию развития заболевания [20].

У больных ХОБЛ, благодаря наличию таких благоприятных условий, как гипоксемия, действия поллютантов сигаретного дыма, гемодинамического и оксидативного стресса, системного воспаления, дисбаланса в системе «протеиназы — ингибиторы» наблюдается раннее формирование эндотелиальной дисфункции (ЭД) в малом и большом круге кровообращения, изменение коллаген-эластинового обмена в стенках сосудов [4, 6, 10, 12, 17, 19, 20, 24, 36, 44, 45]. ЭД может быть определена как дисбаланс между релаксирующими и констрикторными факторами, анти- и прокоагулянтными медиаторами, факторами роста и их ингибиторами [19, 20].

Одна из основных функций эндотелия заключается в достижении баланса между вазоконстрикторными и вазодилатационными механизмами, про- и антикоагулянтной системами, тромбогенными и антитромбогенными компонентами, факторами ангиогенеза и их ингибиторами, а также медиаторами воспаления и их инактиваторами [19, 32]. Вазорегулирующая функция эндотелия осуществляется посредством выработки веществ, обладающих вазодилатирующим эффектом [16, 19], основным из которых является оксид азота [25]. Оксид азота не только регулирует сосудистый тонус, но так же предотвращает пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, стимулирует их апоптоз и ингибирует образование кол-

Резюме

В обзоре литературы приведены сведения о том, что при хронической обструктивной болезни легких происходит развитие эндотелиальной дисфункции сосудов как малого, так и большого кругов кровообращения. Это сопровождается структурными изменениями в стенке артерий, что отражается на их свойствах. В сосудах, кровоснабжающих головной мозг, так же происходят изменения, которые приводят к неадекватной перфузии вещества мозга и развитию дисфункции центральной нервной системы.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, эндотелиальная дисфункция, сосуды, головной мозг.

L.A. Buldakova, A.A. Grigorenko

ARTERIAL CHANGES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Amur state medical academy, Blagoveshchensk

Summary

The literature review contains information about the development of endothelial dysfunction in vessels of small and large circulation, which occurs in chronic obstructive pulmonary disease. Structural abnormalities of the arteries are found at endothelial dysfunction, which leads to a change in their characteristics. In addition, changes occur in the vessels of the brain, for this reason that developing impaired perfusion of brain tissue and central nervous system dysfunction.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, vessels, brain.

лагена в стенке сосуда [19, 33]. В результате ЭД снижается способность эндотелия сосудов высвобождать, синтезировать и инактивировать оксид азота [7, 24, 34,

41]. ЭД является одним из основных факторов патогенеза легочной гипертензии при ХОБЛ по данным современной литературы [19, 20, 36].

В ответ на гипоксию за счет гипертрофии и гиперплазии эндотелия и субэндотелия в стенке сосуда происходит утолщение интимы и меди, что приводит к нарушению его функциональной активности, гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток, увеличению содержания коллагена и эластина [4, 12, 19, 20].

При системной воспалительной реакции, наблюдающейся при ХОБЛ [1, 19, 24], медиаторы системного воспаления могут влиять на эндотелиальные клетки, стимулируя синтез эндотелина-1, — мощного вазоконстриктора, основного антагониста оксида азота [23], стимулируя активность фибробластов и депозицию коллагена [12] и вносить вклад в развитие структурных и функциональных изменений сосудистой стенки. Выраженность структурных изменений сосудов легких зависит от выраженности воспаления в дыхательных путях [19, 20, 31].

При хроническом воздействии табачного дыма происходит необратимое утолщение стенок и нарушение механических свойств не только легочных, но и крупных системных артерий [12, 35, 37]. Некоторые агрессивные поллютанты табачного дыма способны прямо повреждать эндотелиоциты и другие структурные элементы артерий [12, 35]. При этом у курильщиков даже с легким течением ХОБЛ наблюдаются утолщение интимы легочных артерий, пролиферация гладкомышечных клеток, депозиция эластина и коллагена [12, 43].

Оксидантный стресс, один из ключевых патогенетических факторов ХОБЛ [12], приводит к дезорганизации структуры коллагена, повреждению клеточных и молекулярных структур, активирует прокоагулянтные и ростовые факторы в сосудистой стенке, что ведет к ее деструктуризации и фиброзированию. Оксидативные механизмы признаны одними из ведущих в ремоделировании сосудистых стенок [12, 45]. В литературе достаточно данных о том, какие изменения архитектоники стенок сосудов малого круга кровообращения происходят при ХОБЛ, что уже на ранних стадиях заболевания наблюдается повреждение эндотелия, гипертрофия гладких мышц и инфильтрация стенок артерий клетками воспаления. При прогрессировании заболевания происходит дальнейшее утолщение стенок артерий за счет гипертрофии гладкой мускулатуры, отложения протеогликанов и коллагена, изменения состава и структуры коллагена [12, 19, 28].

Гораздо меньше данных о том, какие патоморфологические изменения системного артериального русла у больных ХОБЛ [12], как они связаны с прогрессированием процесса. Имеются публикации, что у больных ХОБЛ происходит ремоделирование стенки плечевой артерии [12, 24], в частности увеличивается диаметр и толщина комплекса интима-меди, сочетаясь с ослаблением зависимой от эндотелия вазодилатации [12, 17, 20].

Структурно-анатомические изменения в стенке сосудов приводят к повышению их жесткости [5, 12, 38, 45], вследствие этого артерии теряют способность к нормальному реагированию на предъявляемые воздействия [5, 11, 24]. Жесткость центральных артерий является надежным критерием стратификации риска кардиоваскуляр-

ных осложнений больных ХОБЛ [6]. При неинвазивном исследовании жесткости аорты и центральных артерий у больных ХОБЛ обнаружено ее достоверное повышение по сравнению со здоровыми лицами [40].

Согласно современным представлениям, одним из важных участников патогенеза ХОБЛ является центральная нервная система (ЦНС) [10]. Головной мозг является главным регулятором всех жизненных функций организма и его взаимоотношений с окружающей средой. В связи с высокой активностью головной мозг обладает высокой потребностью в кислороде. В отличие от других органов, головной мозг практически не располагает запасами кислорода, потребляемого им для получения энергии. Этим объясняется высокая чувствительность нервной ткани к гипоксии [8, 9]. Гипоксия является ведущим фактором в механизме поражения мозга [2], поэтому для нормального функционирования центральной нервной системы большое значение имеет ее адекватное кровоснабжение.

Особенность мозгового кровообращения — его саморегуляция [8-10]. Важным регулятором мозгового кровотока является сосудистый эндотелий [11, 14, 27]. Вазомоторная активность сосудов — основной маркер функциональной состоятельности местных механизмов поддержания циркуляторного гомеостаза [13, 42]. Нарушение аппарата вазодилатации внутримозговых артерий сопровождается ишемией головного мозга, что доказано опытным путем [13]. Особенностью нарушения мозгового кровообращения при ХОБЛ является диффузность с вовлечением значительных областей головного мозга [3].

На основании экспериментальных исследований было установлено, что при ХОБЛ имеет место ЭД сосудов церебрального и магистрального бассейнов [5], характеризующаяся достоверным усилением и преобладанием констрикторной активности артерий [11], что приводит к неадекватной перфузии головного мозга и, как следствие, к дисфункции ЦНС [10]. Длительно персистирующая гипоперфузия и хроническая гипоксия вещества мозга приводят к очаговой демиелинизации, гибели отдельных нейронов и дальнейшему прогрессированию дегенеративного поражения мозговой ткани [15, 18].

Однако нет данных о том, какие структурные изменения при ХОБЛ происходят в сосудах головного мозга, насколько они выражены и как изменяются в зависимости от стадии заболевания. Известно, что при обострении и прогрессировании заболевания нарастающая гипоксия, интоксикация, воздействие инфекционных факторов на сосудистую стенку и нервные клетки, а также дисциркуляторные нарушения застойного характера, вследствие правожелудочковой недостаточности, приводят к значительному нарушению деятельности ЦНС [3]. Так, у больных с декомпенсированным легочным сердцем и тяжелой дыхательной недостаточностью возникает выраженная энцефалопатия [26]. Степень выраженности когнитивных нарушений, характер и тяжесть неврологического дефицита определяют возможность продолжения пациентом трудовой деятельности, сохранность способности к самообслуживанию [18].

Исследование структурных изменений артерий, кровоснабжающих головной мозг, выявление взаимосвязи и степени их выраженности при ХОБЛ на разных стадиях формирования ХЛС представляет большой интерес для

клинической медицины. Это поможет своевременно назначить корригирующую терапию данным пациентам, улучшить качество жизни и прогноз заболевания.

Л и т е р а т у р а

1. Авдеев С. Системные эффекты у больных ХОБЛ // Врач. - 2006. - № 12. - С. 3-10.
2. Беневольская Н.Г., Кузнецов О.Р., Румянцев С.А. и др. Нейропротективная терапия в ангионеврологии // РМЖ. - 2007. - Т.15, №10. - С. 855-860.
3. Боголепов Н.К., Тлапшонов М.Х., Дубровская М.К. и др. Церебральные синдромы при хронических неспецифических заболеваниях легких // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1980. - Т. 45, №8. - С. 1152-1158.
4. Бородина М.А., Мерзликин Л.А., Щетинин В.В. и др. О механизмах развития легочной гипертензии при ХОБЛ // Пульмонология. - 2003. - № 3. - С. 120-124.
5. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И. и др. Экспериментальное моделирование хронической обструктивной болезни легких с табакокурением и проявления сосудистой дисфункции // Бюллетень СО РАМН. - 2009. - №1 (135). - С. 60-65.
6. Бродская Т.А., Гельцер Б.И. Особенности механических свойств центральных артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких // Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике: мат-лы I Межрегион. конф. (17-18 мая 2007 г.). - Иркутск, 2007. - С. 56-59.
7. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И. и др. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания // Тер. архив. - 2007. - Т. 79, №3. - С. 76-84.
8. Верещагин Н.В., Борисенко В.В., Власенко А.Г. Мозговое кровообращение. - М.: Интер. Весы, 1993. - 208 с.
9. Современные методы исследования в клинической неврологии. - М., 1993. - 208 с.
10. Шмидт Е.В., Лунев Д.К., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. - М.: Медицина, 1976. - 284 с.
11. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Котельников В.Н. и др. Взаимосвязь вазомоторных эффектов эндотелия магистральных и церебральных артерий при обструктивных заболеваниях легких // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. - 2008. - Т. 94, №2. - С. 206-211.
12. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Котельников В.Н. и др. Эндотелиальная дисфункция церебральных и магистральных артерий при хронической обструктивной болезни // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. - 2007. - Т. 144, №12. - С. 613-617.
13. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А. Артериальная ригидность и хроническая обструктивная болезнь легких: патофизиологические взаимосвязи и клиническое значение // Тер. архив. - 2008. - №11. - С. 89-94.
14. Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Агафонова И.Г. и др. Неинвазивное исследование вазодилатирующей активности церебральных артерий белой крысы // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. - 2005. - Т. 140, №11. - С. 587-590.
15. Гельцер Б.И., Савченко С.В., Котельников В.Н. и др. Комплексная оценка вазомоторной функции сосудистого эндотелия у больных артериальной гипертензией // Кардиология. - 2004. - №4. - С. 24-28.
16. Гулевская Т.С., Людковская И.Г. Артериальная гипертензия и патология белого вещества головного мозга // Архив патол. - 1992. - Т. 54, №2. - С. 53-59.
17. Денисов Е.Н. Состояние регуляции эндотелий-зависимых компонентов тонуса сосудов в норме и при некоторых формах сердечно-сосудистой патологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Оренбург, 2008. - 37 с.
18. Зарубина Е.Г., Мишина Е.А., Осадчук М.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний // Клини. мед. - 2006. - №5. - С. 31-34.
19. Камчатнов П., Чугунов А., Умарова Х. и др. Хронические расстройства мозгового кровообращения // Врач. - 2008. - №4. - С. 14-17.
20. Кароли Н.А., Ребров А.П. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Тер. архив. - 2005. - №3. - С. 87-93.
21. Кароли Н.А., Ребров А.П. Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Клини. мед. - 2004. - №8. - С. 8-13.
22. Кароли Н.А., Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клини. мед. - 2005. - №9. - С. 10-16.
23. Княженская Н.П. Некоторые аспекты диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких // Медицинский совет. - 2010. - №1-2. - С. 45-53.
24. Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: практ. рук-во для врачей [под ред. А.Г. Чучалина]. - М., 2004. - 62 с.
25. Минушкина Л.О., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Блокаторы эндотелиновых рецепторов — еще одно средство лечения легочной гипертензии // Кардиология. - 2003. - №9. - С. 67-72.
26. Моткина Е.В., Невзорова В.А. Функциональное состояние сосудистого эндотелия и хроническое воспаление при хронической обструктивной болезни легких // Тихоокеан. мед. журнал. - 2005. - №2. - С. 34-37.
27. Мухин И.В., Николенко В.Ю., Игнатенко Г.А. Роль оксида азота в патогенезе хронического гломерулонефрита (обзор литературы) // Нефрология. - 2003. - Т.7, №1. - С. 41-45.
28. Усачева Е.В., Чернакова В.А. Нашбич С.М. Овсянникова. Легочное сердце: вопросы диагностики и лечения: метод. рек. [под ред. З.Ш. Головцовой]. - Омск, 2008. - 36 с.
29. Федосова Н.Н., Цюрюпа В.Н., Власова И.В. Церебральная гемодинамика и электроэнцефалографические показатели у больных с бронхиальной астмой // Ультразвук и функц. диагност. - 2005. - №3. - С. 72-77.
30. Черняев А.Л., Лебедин Ю.С., Дулин К.С. и др. Гистопатология ветвей легочных артерий при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. - 2005. - №3. - С. 21-25.
31. Agusti A., Neff T.A. Chronic obstructive pulmonary disease: A systemic disease // Proceedings of the ATS. - 2006. - Vol. 3, №6. - P. 478-481.
32. Andreassen H., Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective // Eur. Respir. J. - 2003. - 22 (suppl. 46). - 2s-4s.

33. Barbera J.A., Pienado V., Santos S. et al. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2001. - Vol. 164. - P. 709-713.
34. Rossi M. et al. Blunted post-ischemic increase of the endothelial skin blood flow/motion component as early sign of endothelial dysfunction in chronic kidney disease patients // *Microvasc. Res.* - 2008. - Vol. 75, №3. - P. 315-322.
35. Chassagne C., Eddahibi S., Adamey C. et al. Modulation of angiotensin II receptor expression during development and regression of hypoxic pulmonary hypertension // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* - 2000. - Vol. 22. - P. 323-332.
36. Christopherson K.S., Bred D.S. Nitric oxide in excitable tissues: physiological roles and disease // *J. Clin. Invest.* - 1997. - Vol. 100. - P. 2424-2429.
37. Dourado V.Z., Tanni S.E., Vale S.A. et al. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease // *J. Bras. Pneumol.* - 2006. - Vol. 32, №2. - P. 161-171.
38. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2005. <http://www.goldcopd.com/>. дата обращения 22.02.2011.
39. Guo X., Oldham M.J., Kleinman M.T. et al. Effect of cigarette smoking on nitric oxide, structural, and mechanical properties of mouse arteries // *Am. J. Physiol. Heart Circ. // Physiol.* - 2006. - Vol. 291, № 5. - P. 2354-2361.
40. London G.M. Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical, impact on cardiovascular function // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2003. - Vol. 14, № 9. - P. 305-309.
41. Luscher T., Vanhoutte P. The endothelium: modulator of cardiovascular function // Boca Raton. FL: CRC Press, 1990.
42. Miller J.J., Anand A., Robinson S.D. et al. Systemic inflammation and increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease // In: 16 ERS annual congress, 2006 Sept. 2-6, Munich; 2006. abstr. 1998.
43. Mizutani T., Layon A.J. Clinical applications of nitric oxide // *Chest.* - 1996. - Vol. 110. - P. 506-524.
44. Pryds A., Tonnesen J., Pryds O. et al. // *Pediatr. Res.* - 2005. - Vol. 57, №2. - P. 294-298.
45. Santos S., Pienado V.I., Ramirez J. et al. Characterization of pulmonary vascular remodeling in smokers and patients with mild COPD // *Eur. Respir. J.* - 2002. - Vol. 19. - P. 632-638.
46. Sin D.D., Man S. F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - P. 1514-1519.
47. Ziemann S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler. Thromb // Vase. Biol.* - 2005. - Vol. 25. - P. 932-943.

Координаты для связи с авторами: Булдакова Ирина Александровна — аспирант кафедры патологической анатомии АГМА, тел.: 8-963-805-67-37, e-mail: buldakoval7@mail.ru; Григоренко Алексей Александрович — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии АГМА, засл. врач РФ, тел.: 8(4162) 49-11-21.

