



ДИССЕРТАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.24-002.2-008.4-036.4:616.15-008.1

Микроциркуляторные нарушения у пациентов на ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких

В.С. КУВАЕВ, Ю.В. БОГДАНОВА, М.А. СЕЛИХОВА, В.И. КУПАЕВ, И.Л. ДАВЫДКИН

Самарский государственный медицинский университет
Самарская Областная клиническая больница им. М.И. Калинина

Куваев Вадим Сергеевич

аспирант кафедры семейной медицины ИПО
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89
тел. 8-937-202-00-26, e-mail: vadim.kuvaev@gmail.com

Работа посвящена изучению микроциркуляторных нарушений и показателей эндотелиальной дисфункции у курильщиков (без ХОБЛ) и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких I и II стадии с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии с измерением лодыжечно-плечевого индекса, показателей липидного обмена, уровня С-реактивного белка, фактора Виллебранда. Было установлено, что у курильщиков без признаков ХОБЛ развивается дислипидемия, без выраженного системного воспаления и дисфункции эндотелия. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне выраженной дислипидемии уже на ранней стадии заболевания отмечается изменение маркеров повреждения эндотелия, преимущественно С-реактивного белка и фактора Виллебранда, показателей микроциркуляции, отражающих активацию регуляторных механизмов, нарастание явлений застоя и артериального спазма в микроциркуляторном русле.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, микроциркуляция.

Microcirculatory disorders in patients with early stages of chronic obstructive pulmonary disease

V.S. KUAEV, YU.V. BOGDANOVA, M.A. SELIKHOVA, V.I. KUPAEV, I.L. DAVYDKIN

Samara State Medical University
Samara Regional Clinical Hospital named after M.I. Kalinin

This is a study of microcirculatory disorders and indicators of endothelial dysfunction in smokers (without COPD) and patients with chronic obstructive pulmonary disease of stage I and II using laser doppler flowmetry with measurement of the ankle-brachial index, lipid metabolism indicators, level of the C-reactive protein, and the Willebrand factor. It was found that smokers with no signs of COPD have dyslipidemia without significant systemic inflammation and endothelial dysfunction. Patients with chronic obstructive pulmonary disease on the background of severe dyslipidemia at an early stage of the disease have a different marker of endothelial damage, mainly C-reactive protein and the Willebrand factor, indicators of microcirculation reflecting the activation of regulatory mechanisms, the growth of stagnation and arterial spasm in the microvasculature.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, microcirculation.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время является одной из распространенных заболеваний органов дыхания, приводящей к временной нетрудоспособности и смертности большого количества пациентов. Предполагается, что к 2012 году ХОБЛ займет третье место среди причин смертности во всем мире [1, 2].

В крупных эпидемиологических исследованиях показано, что ведущей причиной летальности больных с ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [3]. 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 [4]. Хроническое субклиническое воспаление эндотелия играет существенную роль в развитии атеросклероза [5]. Известно, что эндотелий сосудов является сложным паракринным органом, продуцирующим большое количество различных вазоактивных пептидов, которые обеспечивают выполнение регуляторных функций. Это проявляется в участии эндотелия в регуляции сосудистого тонуса, гомеостаза, адгезии, пролиферации клеток сосудов, влиянии на развитие процессов воспаления и иммунные механизмы [6].

В настоящее время существуют несколько методов исследования функции эндотелия. К лабораторным методам можно отнести определение маркеров повреждения эндотелия в крови и моче. Чаще всего к ним относят эндотелин-1, ангиотензин-II, нитриты, нитраты, селектины, простациклин, фактор Виллебранда. Непрямыми маркерами повреждения эндотелия могут являться СРБ, фибриноген, фактор некроза опухоли- α , концентрация липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП). Существуют и функциональные методы изучения эндотелия, к одной из которых относят окклюзионную пробу, позволяющую оценить эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию.

Доказано, что при ряде заболеваний нарушение функции эндотелия тесно связано с изменениями процессов микроциркуляции [7]. 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 настоящее время используются такие методы, как лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), капилляроскопия ногтевого ложа и бульбарной конъюнктивы [8].

В ряде работ показана эффективность метода лазерной доплеровской флоуметрии в сравнении с другими методами оценки микроциркуляторных нарушений при ХОБЛ [9-12]. В то же время, анализируя литературу, мы не обнаружили исследований, посвященных комплексной оценке микроциркуляторных и эндотелиальных нарушений у пациентов на ранних стадиях ХОБЛ.

Целью работы являлось изучение микроциркуляторных нарушений и показателей эндотелиальной дисфункции у пациентов с ранними стадиями ХОБЛ в сравнении с курящими без признаков бронхиальной обструкции и здоровыми пациентами.

Обследованы 60 человек в возрасте $47,7 \pm 9,9$ лет. Из них контрольная группа практически здоровых составила 16 человек в возрасте $41,44 \pm 8,1$, группа курящих без ХОБЛ составили 14 человек в возрасте $40,57 \pm 9,9$ лет со стажем курения $13,5 \pm 6,19$ пачка/лет. Группа пациентов с ХОБЛ I и II стадии (30 человек) в возрасте $54,43 \pm 5,23$ лет со стажем курения $26,46 \pm 10,15$ пачка/лет. Диагноз ХОБЛ устанавливался согласно критериям GOLD 2011. Всем пациентам проводилось исследование функции внешнего дыхания с помощью электронного спирометра в утренние часы натощак (аппарат Micro Medical Ltd., Англия). Изучение процессов микроциркуляции проводилось с использованием аппарата лазерной доплеровской флоуметрии ЛАКК-2 (НПП «Лазма», Москва) [13]. Исследование проводилось в первой половине дня, за 3 часа до исследования было рекомендовано воздерживаться от физических нагрузок, курения, приема пищи. В помещении поддерживалась температура $21-23^\circ\text{C}$. 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 ($A_{\text{эмакс}}$), в сосудистом диапазоне ($A_{\text{смакс}}$), а так же нормированный параметр по средней перфузии ($A_{\text{эмакс}}/M$). 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.), $PF_{\text{макс}}$ (максимальное значение показателя микроциркуляции в процессе развития реактивной постокклюзионной гиперемии, пф. ед.), РКК (резерв кровотока, рассчитываемый как отношение $PF_{\text{макс}}$ 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 таблице 1.

* — достоверность различий между показателями группы контроля и опытными группами $p < 0,05$;

** — достоверность различий между показателями группы контроля и опытными группами $p < 0,001$

Согласно полученным данным, в группе курящих без ХОБЛ в сравнении с группой контроля отмечается достоверное изменения показателей липидного обмена преимущественно за счет ЛПНП, концентрация которых повышена на 36,71% ($p < 0,001$) и ЛПВП, концентрация которых снижена на 43,89% ($p < 0,001$). Концентрация общего холестерина повышена на 7% ($p > 0,05$), триглицеридов на 23,89% ($p > 0,05$). В группе курящих отмечается также снижение уровня ЛПИ на 17,1% ($p < 0,001$). Выявленные

Таблица 1.

Показатели степени выраженности сосудистых нарушений у курильщиков с признаками ХОБЛ

Показатели	Обследованные группы			
	Группа контроля (n=16)	Группа курящие (n=14)	ХОБЛ 1 и 2 ст. (n=30)	Т-критерий (при сравнении групп курящих и ХОБЛ)
ЛПИ	1,28±0,14	1,061±0,2**	0,87±0,21**	2,7*
Фибриноген, г/л	3,18±0,74	2,78±0,7	3,85±0,94*	-3,8*
С-реактивный белок, мг/л	2,7±1,5	2,14±1,26	4,27±1,4**	-4,8**
Общий холестерин, ммоль/л	4,58±0,8	4,91±0,83	5,61±0,99**	-2,3*
ЛПНП, ммоль/л	2,56±0,65	3,5±1,1**	4,74±1,12**	-3,41*
ЛПВП, ммоль/л	1,8±0,34	1,01±0,24**	0,79±0,21**	3,38*
Триглицериды, ммоль/л	1,59±0,57	1,97±0,55	2,67±0,83**	-1,6
Коэффициент атерогенности	2,26±0,55	2,7±0,84	3,61±1,4**	-2,23*
Фактор Виллебранда, %	92,12±20,74	102,13±17	135,0±12,3**	-7,38**
FEV1%	101,2±10,9	98,8±9,69	73,5±12,3**	6,77**
FEV1/FVC, %	100,87±9,4	93,2±8,1	61,9±5,5**	15,1**
М, пф.ед.	3,3±0,62	4,25±7,3**	3,69±0,69	2,45*
σ, пф.ед	0,45±0,11	0,47±0,1	0,52±0,12*	-1,12
Kv	14,71±3,67	15,1±3,9	20,67±6,9*	-2,9*
A _{эmax}	0,21±0,09	0,28±0,05*	0,31±0,06**	-1,69
A _{сmax}	0,37±3,32	0,1±0,02**	0,12±0,03**	-2,93*
A _{эmax} /M	9,09±0,02	7,07±2,03**	9,0±3,13**	-2,1*
M _{исх'} , пф.ед.	3,26±0,88	3,93±0,65*	3,54±0,7	1,69
M _{min'} , пф.ед.	1,37±0,9	1,1±0,23	0,94±0,4*	1,38
ПФ _{max'} , пф.ед.	8,81±1,39	8,94±2,23	8,19±2,01	1,1
M _{восст'} , пф.ед.	3,52±0,92	4,1±0,72	3,96±1,0	0,45
РКК, %	303,08±85,1	291,7±70,9	354,9±83,25	-2,44*

изменения говорят о нарушении процессов липидного обмена и развитии атеросклероза у курящих без признаков бронхиальной обструкции. В то же время, в данной группе не отмечается достоверного изменения биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции — концентрация фибриногена снижена на 12,58% ($p > 0,05$), СРБ снижена на 20,74% ($p > 0,05$), уровень фактора Виллебранда повышен на 10,73% ($p > 0,05$). Однако, при исследовании микроциркуляции, у курящих в сравнении с относительно здоровыми не курящими отмечается достоверное изменение амплитуды колебаний в эндотелиальном и сосудистом диапазонах — $A_{\text{эmax}}$ повышена на 33,3% ($p < 0,05$), $A_{\text{сmax}}$ снижена на 72,97% ($p < 0,001$), $A_{\text{эmax}}/M$ снижена на 22,2% ($p < 0,05$). Данные изменения могут свидетельствовать о наличии начальных нарушений функции эндотелия, а так же о развивающемся застое на уровне микроциркуляторного русла.

У пациентов с ХОБЛ I и II стадии отмечаются более выраженные нарушения липидного обмена. В сравнении с группой контроля отмечается повышение концентрации общего холестерина на 22,49% ($p < 0,001$), ЛПНП на 85,15% ($p < 0,001$), триглицеридов на 67,92% ($p < 0,001$), снижение ЛПВП на 56,11% ($p < 0,001$). Кроме того, отмечается уменьшение ЛПИ на 32,03% ($p < 0,001$). Все вышеуказанные данные свидетельствуют о более выраженном процессе атерогенеза уже в начальных стадиях ХОБЛ, что сопряжено с нарастанием риска сердечно-сосудистых заболеваний [15].

Кроме усиления процессов атерогенеза, у пациентов с ХОБЛ начальных стадий отмечается увеличение концентрации в крови маркеров системного воспаления и дисфункции эндотелия, преимущественно С-реактивного белка, концентрация которого в сравнении с группой контроля увеличена на 58,15% ($p < 0,001$), а так же фактора Виллебранда, его концентрация выше на 46,55% ($p < 0,001$). Все это лишний раз доказывает генетическую детерминированность ХОБЛ в популяции курильщиков через реализацию системного воспаления. В крови у пациентов с ХОБЛ I и II стадии отмечается повышение концентрации фибриногена на 21,07% ($p < 0,05$). При исследовании процессов микроциркуляции у пациентов с ХОБЛ, как и у курящих, в сравнении с группой контроля показано повышение $A_{\text{эmax}}$ на 47,62% ($p < 0,001$), снижение $A_{\text{сmax}}$ на 67,56% ($p < 0,001$), что свидетельствует о прогрессировании эндотелиальной дисфункции и признаков застоя в микроциркуляторном русле у этих пациентов. В группе пациентов с ХОБЛ, в отличие от группы курящих, отмечается нарастание показателя Kv на 40,52% ($p < 0,05$) и $\square$ на 15,55% ($p < 0,05$), что отражает активацию процессов регуляции в микроциркуляторном русле [16].

Выводы

1. У курящих в сравнении с группой контроля отмечается преимущественное развитие дислипидемии и начальных процессов нарушения

жесткости сосудистой стенки без признаков системного воспаления и наличия биохимических маркеров повреждения эндотелия.

2. У пациентов с ХОБЛ в сравнении с курящими на фоне более выраженной дислипидемии и процессов атерогенеза, отмечается наличие признаков системного воспаления, дисфункции эндотелия и активация процессов регуляции микроциркуляции на фоне явлений застоя и спазма приносящих артериол.

3. Метод лазерной доплеровской флоуметрии обладает более высокой информативностью для определения наличия эндотелиальной дисфункции в группе курящих без ХОБЛ в сравнении с традиционными биохимическими маркерами.

ЛИТЕРАТУРА

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