

УДК 616.233-002:678.048

Н.В.Вертинская

## РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИЕЙ

ГОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия.

### РЕЗЮМЕ

Возможность неинвазивного определения состояния эндотелия периферических сосудов с использованием механической стимуляции синтеза и выделения эндотелий расслабляющего фактора потоком крови открывает новые перспективы в исследовании состояния эндотелия при различных патологических процессах. До настоящего времени практически отсутствуют данные о нарушении функции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких. Оценка вазорегулирующей функции эндотелия с помощью ультразвука высокого разрешения у больных ХОБЛ является целью этой работы. Обследованы 53 больных ХОБЛ.

Средний возраст больных составил  $52 \pm 2,4$  лет. В комплексную терапию больных был включен антиоксидантный препарат *эмоксилин*. У больных ХОБЛ выявлены нарушения эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой функции плечевой артерии. Использование *эмоксилина* в составе комплексной терапии позволяет достоверно улучшить функциональное состояние эндотелия у больных ХОБЛ.

### SUMMARY

N.V.Vertinskaya

## ROLE OF THE ENDOTHELIUM FACTORS IN DEVELOPMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND OPPORTUNITY OF THEIR CORRECTION BY ANTIOXIDANT THERAPY

Non-invasive investigation of peripheral vessels' endothelium using mechanical blood flow enhancing of synthesis and secretion of endothelium-relaxing factor discovers new prospects to research the endothelium in various pathologies. Nowadays there are no data of endothelium function disorders in chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). The aim of this work was to assess the vessel-regulating function of endothelium using high resolution ultrasound to acute exacerbation of COPD.

We examined 53 patients with COPD; mean age of  $52 \pm 2,4$  yrs. In structure of complex therapy was included antioxidant "*Emoxiline*". COPD patients showed disorders of endothelium-dependent and endothelium-independent function of the brachial artery. The application of the *emoxiline* in structure of complex therapy allows to improve the endothelium function.

В последние годы возрастающее внимание при изучении причин развития и прогрессирования хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) уделяется функции эндотелиальных клеток и в ряде исследований показано, что их дисфункция может отражать самые ранние изменения, ведущие к развитию ХОБЛ. [4]

Эндотелиальные клетки, специфически реагируя на различные молекулярные сигналы, генерирующиеся как локально, так и дистантно, выполняют многообразные функции, в том числе, транспортные, барьерные, участвуют в метаболизме внеклеточного матрикса, биосинтезе разнообразных цитокинов, ангиогенезе, регулируют процессы свертывания крови и агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус и иммуновоспалительные реакции [6, 5].

Ведущая роль кислородных радикалов в повреждении сосудов и нарушении их функции указывает на то, что вещества, ограничивающие окислительный стресс, т. е антиоксиданты, должны оказывать благоприятное действие и препятствовать формированию дисфункции эндотелия.

В связи с этим важной проблемой является разработка дифференцированного подхода к применению антиоксидантных средств, для коррекции эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ. Однако в литературе мы не встретили развернутой информации о применении антиоксидантов для коррекции эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ.

Цель данной работы состояла в оценке выраженности дисфункции эндотелия и вазорегулирующей функции сосудистой стенки у больных ХОБЛ, а также в изучении возможности коррекции выявленных нарушений *эмоксилином*.

### Методы обследования

В исследование включено 53 больных с ХОБЛ вредней степени тяжести в период обострения. Средний возраст больных составил  $52 \pm 2,4$  лет. Не включались в исследования лица с заболеванием сердца, крови, атеросклерозом (проводился тест-контроль методом ультразвуковой диагностики на наличие изменения комплекса интима-медиа в сонных артериях, биохимическим методом определяли уровень холестерина в сыворотке крови). Контрольную группу составили 25 пациентов с неотяженным анамнезом по ХОБЛ.

Больные ХОБЛ были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли 28 пациентов, получавшие традиционную терапию; 2-ю группу составили 25 па-

циентов, которым к лечению присоединили антиоксидантный препарат – *эмоксипин* (Россия). *Эмоксипин* вводили внутримышечно в течение 10 дней по 5 мл 1% раствора, ежедневно в утренние часы.

Изучение функции эндотелия проводили, используя пробу с реактивной гиперемией (по S.Celermajer и соавт., 1992) [1]. Измерение диаметра плечевой артерии оценивали с помощью линейного датчика высокого разрешения на ультразвуковой системе «ЛОДЖИК 400» (США). Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба. До начала исследования пациент лежал на спине не менее 10 минут. В исходном состоянии измеряли диаметр артерии. Затем для получения реактивной гиперемии вокруг плеча накладывали манжету тонометра (выше места локализации плечевой артерии) и накачивали ее до давления на 50 мм. рт. (ст. превышавшего систолическое артериальное давление в течение 3-х минут. Сразу после выпуска воздуха из манжеты (фаза реактивной гиперемии) в течение 60 с записывали диаметр артерии, в течение первых 15 с измеряли скорость кровотока. Изменение скорости кровотока при реактивной гиперемии также определяли в процентном отношении к исходной величине. Адекватной реакцией принято считать вазодилатацию от 10% и выше от исходного.

**Результаты исследования и их обсуждение**

У пациентов ХОБЛ диаметр плечевой артерии (ПА) достоверно превышал исходные значения аналогичного показателя у здоровых соответственно  $4,51 \pm 0,1$  и  $3,31 \pm 0,06$  мм;  $p < 0,05$ . После пробы с реактивной гиперемией данные показатели составили  $4,89 \pm 0,09$  и  $3,83 \pm 0,07$  мм ( $p < 0,05$ ) соответственно. Увеличение диаметра артерии у больных ХОБЛ связано с увеличением напряжения сдвига на эндотелии и, как следствие происходит дилатация артерии. Не мало важным фактором в дилатации артерии, по мнению Н. А. Кароли, и соав. [3] является и увеличение вязкости крови. Дилатация, вызванная током крови составила у больных ХОБЛ  $8,9 \pm 1,2\%$ ; в группе здоровых она была значительно больше и составила  $15,2 \pm 1,7\%$  ( $p < 0,01$ ). ЭНВД также оказалось достоверной сниженной при ХОБЛ и равнялась

$11,6 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,05$ ). Для оценки взяты максимальные значения, зарегистрированные на 4 минуте пробы.

У ряда больных ХОБЛ отмечалась патологическая реакция на пробу с реактивной гиперемией: динамики изменения артерии не выявлено у 1 пациента, у 2-х отмечена вазоконстрикторная реакция, прирост менее 10% отмечен у 17 пациентов. У 3-х пациентов возникла вазоконстрикторная реакция плечевой артерии на нитроглицерин. Нарушение реакции эндотелия на стимулы можно объяснить не только исходным диаметром артерии, но и нарушением способности сосудистой стенки к синтезу сосудодилативных веществ.

Максимальная скорость кровотока у больных ХОБЛ в среднем составила  $0,61 \pm 0,02$  м/с, что было ниже по сравнению с контролем  $0,82 \pm 0,03$  м/с, ( $p < 0,05$ ). Изменение скорости кровотока в ответ на реактивную гиперемию было равно соответственно  $149,9 \pm 6,10\%$  и  $165,0 \pm 6,80\%$  ( $p < 0,05$ ). Уменьшение максимальной скорости кровотока у больных ХОБЛ, вероятно, связано с развитием синдрома гипервязкости у этой категории пациентов [2, 3] диаметра сосуда. Меньшие значения или же парадоксальная вазоконстрикция являются патологическим ответом на данный стимул и свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции.

Эндотелий независимую вазодилатацию (ЭНВД) оценивали после сублингвального приема 0,05 мг нитроглицерина, показатели оценивали через 10 минут после пробы. Исследование проводилось до и после лечения. Статистическую обработку проводили при помощи пакета статистических программ «Статистика 6».

Результаты исследования вазорегулирующей активности эндотелия у больных ХОБЛ представлены в таблице 1. Толщина стенки плечевой артерии в диастолу у больных ХОБЛ составила  $0,47 \pm 0,04$  мм, что достоверно больше ( $p < 0,05$ ), чем в группе контроля. Между толщиной стенки плечевой артерии и длительностью заболевания получена обратная корреляционная зависимость ( $r = -0,40$ ),

Результаты влияния *эмоксипина* на эндотелиальную дисфункцию у больных ХОБЛ приведены в таблице 2. Диаметр плечевой артерии у пациентов 1-й группы до лечения был равен  $4,51 \pm 0,10$  мм,

**Таблица 1**

**Ультразвуковые параметры плечевой артерии у больных ХОБЛ до и после пробы с реактивной гиперемией**

Показатель	Контрольная группа, n=25	Больные ХОБЛ, n=53	p
Исходный диаметр плечевой артерии, мм	$3,31 \pm 0,06$	$4,51 \pm 0,10$	$< 0,05$
Диаметр артерии после пробы, мм	$3,83 \pm 0,07$	$4,89 \pm 0,09$	$< 0,05$
Дилатация, вызванная током крови, %	$15,2 \pm 1,7$	$8,9 \pm 1,2$	$< 0,01$
Исходная скорость кровотока, м/с	$0,82 \pm 0,03$	$0,61 \pm 0,02$	$< 0,05$
Дилатация, вызванная нитроглицерином, %	$18,1 \pm 1,2$	$11,6 \pm 1,2$	$< 0,05$
Изменение скорости кровотока в ответ на реактивную гиперемию, %	$165,0 \pm 6,8$	$149,9 \pm 6,10$	$< 0,05$
Толщина стенки плечевой артерии, мм	$0,30 \pm 0,02$	$0,47 \pm 0,04$	$< 0,05$

Таблица 2

**Параметры ультразвукового исследования плечевой артерии у больных ХОБЛ средней степени тяжести на фоне лечения эмоксипином**

Показатель	1 группа		2 группа		p	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
	до	после	до	после			
Диаметр артерии, мм	4,51±0,10	4,29±0,17	4,41±0,12	4,22±0,11	<0,05	<0,05	<0,05
Исходная скорость кровотока, мм/с	0,61±0,02	0,66±0,04	0,67±0,08*	0,69±0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Дилатация, вызванная током крови, %	8,9±1,2	9,2±0,86	1 8,6±1,2	9,6±0,89	<0,01	<0,01	<0,05
Дилатация, вызванная нитроглицерином	11,6±1,2	13,7±1,21	11,0±1,2*	14,6±1,82	<0,01	<0,01	<0,05
Толщина стенки плечевой артерии, мм	0,47±0,04	0,46±0,03	0,49±0,09	0,48±0,05	>0,05	>0,05	>0,05

*Примечание:* p – достоверность различий показателей в 1-й группе до и после лечения; p<sub>1</sub> – достоверность различий показателей во 2-й группе до и после лечения; p<sub>2</sub> – достоверность показателей в 1-й и во 2-й группе после лечения; \* – достоверность исходных показателей между 1-й и 2-й группами (p>0,05).

после лечения 4,29±0,17 мм (p<0,05). Во второй группе данный показатель соответствовал 4,41±0,12 и 4,22±0,11 мм (p<0,05), соответственно. Исходная скорость кровотока до лечения у больных 1-й группы равнялась 0,61±0,02 м/с, увеличиваясь после лечения до 0,66±0,04 (p<0,05), во 2-й группе до лечения – 0,67±0,08 м/с возрастал после лечения на фоне *эмоксипина* до 0,69±0,05 (p<0,01). Дилатация, вызванная током крови в 1-й группе равнялась 8,9±1,2%, после лечения 9,2±0,86%, во 2-й группе (до лечения 8,2±1,0%), после лечения данный показатель возрос до 9,6±0,89% (p<0,01). Дилатация плечевой артерии, вызванная нитроглицерином, также имела тенденцию к росту (табл. 2). Толщина стенки плечевой артерии в группах до и после лечения достоверно не отличалась. Все изучаемые показатели после проведенной терапии оказались достоверно лучше во 2-й группе, чем в первой.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что у подавляющего большинства обследованных пациентов с ХОБЛ имеются нарушения вазорегулирующей функции эндотелия, которые характеризуются вазоконстрикторными реакциями. Назначение антиоксиданта *эмоксипина* больным ХОБЛ привело к уменьшению диаметра артерии, увеличению скорости кровотока, улучшению показателей реакции эндотелия на эндогелийзависимые и эндотелийнезависимые стимулы. Отмеченное нами положительное влияние *эмокси-*

*пина* на вазорегулирующую функцию эндотелия позволяет рекомендовать назначение данного препарата в составе комплексной терапии больным ХОБЛ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение [Текст]/А.А.Затейщикова, Д.А.Затейщиков //Кардиология.-1998.-№9.-С.68-78.
2. Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких [Текст]/Н.А.Кароли, А.П.Ребров//Клиническая медицина.-2004.-№8.-С.8-14.
3. Неинвазивное определение функции периферических сосудов у больных бронхиальной астмой [Текст]/ А.П.Рябов, Н.А.Кароли, О.В.Мешковская//Тер. архив.-2002.-№3-С.38-44.
4. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких [Текст]/А.Г.Чучалин.- М.: Изд-во Атмосфера, 2003.-163 с.
5. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation [Text]/Barua R.S. [et al.]//Circulation.-2001.-Vol.104.-P.1905.
6. Production of adrenomedullin in human vascular endothelial cells. [Text]/Ishihara T. [et al.]//Life Sci.-1997.-Vol.60.-P.1763-1769.

