

Чичерина Е.Н., Милютин О.В.
**ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ НА РАЗВИТИЕ
АТЕРОСКЛЕРОЗА**

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, г. Киров

Введение.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире и одной из ведущих причин смерти. В России ХОБЛ занимает лидирующее положение в структуре распространенности заболеваний органов дыхания и составляет более 55% всех хронических болезней дыхательной системы [Чучалин А.Г., 2004]. По официальным данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ в России зарегистрированы 2,4 млн больных ХОБЛ, однако результаты эпидемиологических исследований позволяют предположить, что их число может составлять около 16 млн человек [www.antibiotic.ru/files/pdi7copd-2005-proiect.pdf.].

ХОБЛ - это заболевание, характеризующееся частично необратимым ограничением воздушного потока, которое носит, как правило, неуклонно прогрессирующий характер и связано с воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение различными патогенными агентами и газами. В данном определении основное внимание уделяется бронхолегочным проявлениям ХОБЛ. В то же время в последние годы все шире обсуждаются экстрапульмональные проявления ХОБЛ, наиболее изученными из которых являются метаболические и мышечно-скелетные нарушения: дисфункция скелетных мышц, снижение массы тела, остеопороз и др. [Agusti A., 2003]. Показано, что развитие внелегочных эффектов ХОБЛ имеет важное клиническое и прогностическое значение [Andreassen H., 2003; Agusti A., 2003]. Признание наличия экстрапульмональных проявлений ХОБЛ является клинически значимым и может приводить к лучшему пониманию развития заболевания. Внелегочные эффекты позволяют определять ХОБЛ как заболевание с системными проявлениями и исследовать эти проявления болезни. В качестве потенциальных системных проявлений ХОБЛ рассматриваются кардиоваскулярные эффекты, среди которых фигурируют повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции [1], хроническое легочное сердце (ХЛС), атеросклероз с формированием ИБС, артериальная гипертензия [Agusti A., 2003; Pistelli R., 2003].

При длительной гипоксии у больных ХОБЛ эндотелиальные функции релаксации существенно снижаются [2,3]. Кроме того гипоксия

приводит к повышению агрегации тромбоцитов, синтеза тромбосана A2, снижает выработку простагличина, усиливает антитромбогенную активность эндотелия [4,5]. Вдыхание сигаретного дыма также негативно влияет на факторы свертывания, функцию тромбоцитов и другие показатели, вовлеченные в процесс атеротромбоза (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г., 2005).

Хорошо известна роль курения и в патогенезе атеросклероза, что большинство авторов связывает с влиянием сигаретного дыма на функцию эндотелия, дисфункция которого признана ключевым звеном в развитии этих заболеваний. Курение может непосредственно влиять на функцию эндотелиальных клеток, снижая их способность продуцировать или выделять простагличин и, таким образом, изменять агрегацию тромбоцитов и сосудистый тонус (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г., 2005).

Как свидетельствуют данные исследований люди, начинающие день с сигареты, наносят особый вред своим сосудам (Vlachopoulos C., Kosmopoulou F., Panagiotakos D. et al., 2004). Обнаружено, что курение приводит к временному снижению эластичности аорты. (Vlachopoulos C., Kosmopoulou F., Panagiotakos D. et al., 2004). Соответственно длительное регулярное курение ведет к долгосрочному вредному воздействию никотина на сосуды. (Vlachopoulos C., Kosmopoulou F., Panagiotakos D. et al., 2004).

Есть сведения о том, что ХОБЛ повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в два-три раза [Jousilahti P., 1996; Sin D.D., 2003, 2005; Huiart L., 2005]. Таким образом, в настоящее время актуальна проблема взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких и кардиоваскулярной патологии.

Имеет место взаимосвязь выраженности воспаления в дыхательных путях и структурных изменений сосудов легких [6], кроме того выраженность воспалительной инфильтрации коррелирует с эндотелийзависимой вазодилатацией легочных артерий, толщиной интимы и степенью бронхообструкции [7]. Установлена связь между повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), рассматриваемого как маркер системного воспаления, и нарушением эндотелийзависимой релаксации эндотелия [8]. Таким образом, наличие в системной циркуляции клеток воспаления и провоспалительных медиаторов у больных ХОБЛ может привести к повреждению эндотелия.

Цель работы: изучить состояние эндотелия общих сонных артерий у мужчин с ХОБЛ по данным липидного спектра, уровню С-реактивного белка (СРБ) и толщине комплекса интим-медиа (КИМ).

Материалы и методы.

В исследование вошло 41 человек, средний возраст составил $49,0 \pm 6,4$ лет. Основную клиническую группу составили 19 человек с ХОБЛ 1-й стадии (GOLD, 2006): 15 мужчин и 4 женщины. Средний возраст группы составил $50 \pm 5,7$ лет. Стаж курения в группе составил $28,2 \pm 12,2$ лет. Для оценки результатов исследования была набрана группа контроля из 22 практически здоровых лиц: 19 мужчин и 3 женщины. Средний возраст группы составил $48,0 \pm 8,0$ года. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Исходно всем пациентам измеряли ЧСС, АД, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), регистрировали ЭКГ, проводили общий и биохимический анализы крови. Определяли толщину КИМ общих сонных артерий на 1 см выше бифуркации с обеих сторон на аппарате PHILIPS En Vizor линейным датчиком с частотой 7 МГц. Уровень СРБ вычисляли количественным методом на аппарате «Integra» (от 1 до 10 мг/л). Уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли ферментативным методом. Содержание ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) вычисляли по формуле Фривальда: $ХСЛПНП = ОХС - (ХСЛПВП + ХСЛПОНП)$, уровень липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле: $ХСЛПОНП = ТГ \times 0,46$, индекс атерогенности (ИА) высчитывали следующим образом: $ИА = (ОХС - ХСЛПВП) / ХСЛПВП$.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистического пакета программ «Microsoft Excel» и BIOSTAT. Достоверными считались показатели при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Результаты исследования липидного спектра, СРБ, толщины КИМ, ИМТ представлены в таблице 1.

Статистически достоверных различий в показателях липидного спектра основной клинической и контрольной групп выявлено не было, однако, следует отметить, что ИА в обеих группах был выше границ условной нормы (выше 3,0). Уровень СРБ при ХОБЛ составил $6,8 \pm 11,2$ мг/л, что достоверно выше чем у здоровых лиц - $0,7 \pm 0,1$ мг/л ($p = 0,01$). Считается, что повышение уровня СРБ является тестом, который служит эквивалентом воспалительных изменений, которые сегодня тесно связывают с патогенезом атеросклероза [9].

При воспалительном поражении эндотелиального слоя сосудов активируются его прокоагулянтные свойства продуцированием вазоактивных молекул, цитокинов и факторов роста некроза опухоли.

Таблица 1

Показатель	Здоровые n=22	ХОБЛ Л	p
ИМТ, кг/м ²	26,0±4,4	23,0±3,7	0,024*
ОХС, ммоль/л	4,3±0,5	4,6±0,9	0,187
ТГ, ммоль/л	1,5±0,8	1,6±0,7	0,675
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,2	1,1±0,3	1,0
ЛПНП, ммоль/л	2,6±0,3	2,8±0,8	0,283
ЛПОНП, ммоль/л	0,7±0,4	0,8±0,4	0,430
ИА	3,2±1,3	3,6±1,4	0,349
СРБ, мг/л	6,8±11,2	0,7±0,1	0,023*
КИМ, см	0,8±0,1	0,8±0,1	1,0

Примечание: достоверность различий показателя гелей больных ХОБЛ с группой контроля:

* - p<0,05.

Воспалительный процесс стимулирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток с выбросом гидролитических ферментов, цитокинов, хемокинов и факторов некроза опухоли, которые усиливают процесс поражения сосудистой стенки и формируют участки фокального некроза [10,11]. В результате появляется фиброзная ткань и формируются фиброзно-липидные бляшки.

Данный факт подтверждают результаты измерения толщины КИМ общих сонных артерий. Толщина КИМ, отражающий состояние эндотелия, у больных ХОБЛ и здоровых лиц составила 0,8±0,1 см, однако, у 11% больных с ХОБЛ выявлено стенозирование просвета общих сонных артерий до 20-30%, чего не было у здоровых лиц.

ИМТ у больных ХОБЛ достоверно ниже (p<0,05), чем в группе здоровых лиц и составляет 23,0±3,7кг, 26,0±4,4кг соответственно, также являясь системным проявлением ХОБЛ.

Полученные результаты исследования указывают на связь между прогрессированием атеросклеротических изменений и системными воспалительными процессами, происходящими при ХОБЛ.

Выводы.

При ХОБЛ происходит развитие атеросклероза общих сонных артерий с формированием атеросклеротических бляшек, причиной которого является хроническое персистирующее воспаление.

Литература.

1. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21:347-360.
2. Dinh-Xuan A.T., Higenbottam T.W., Clelland C.A., et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1991;3-24:1569-1547.
3. Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patient with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:214-221.

4. Durmowicz A.G., Stenmark K.R. Mechanisms of structural remodeling in chronic pulmonary hypertension. *Pediatr. Rev.* 1999;20:e91-el02.

5. Gertler J.P., Weibe D.A., Ocasio V. H., Abbott W.M. Hypoxia induces procoagulant activity in cultured human venous endothelium. *Vase. Surg.* 1991; 13:428-433.

6. Barbera J. A., Peinado V., Santos S. et al. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164:709-713.

7. Saetta M., Baraldo S., Corbino L. et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160:711-717.

8. Fichtlscherer S., Rosenberger G., Walter D.H. et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2005; 10-2:1000-1006.

9. Barnes P. J. *Engl. J. Med.* 2000;343:269-280.

10. Зотова Е.Г., Масякин Е.Б., Токсамбаева С.Ж., Рубцов К.С., Серебренникова Г.А. Биогенная химия. 1995. Т.21. С.739-751. II. Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A. et al. *Blood.* 1998;91:3527-3561.

Summary

Kirov state medical academy

Influence of systemic displays chronic obstructive pulmonary disease on development of an atherosclerosis.

Faculty of internal illnesses and physical aftertreatment

The key words: chronic obstructive pulmonary disease, atherosclerosis, lipide spectrum, endothelium of common somnolent arterias.

19 patients with COPD, group of monitoring - 22 practically of healthy persons are inspected. The authentic increase C-reactive protein at ill COPD is revealed, at 11% ill COPD the occlusion of a lumen of common somnolent arterias is revealed. Thus, the outcomes, received by us, of research specify connection between an inflammation and atherosclerotic modifications of common somnolent arterias.