

УДК616.13/.14-018.74:616.233-002-036.12

Е.В.Моткина, В.А.Невзорова

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: легкие, хроническое воспаление, дисфункция эндотелия.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является социально значимым страданием, приводящим к формированию необратимой бронхиальной обструкции, хронического легочного сердца и ранней инвалидизации больных. Одним из недостаточно изученных аспектов ее патогенеза является нарушение функции сосудистого эндотелия.

Капиллярное русло легких — самое большое среди органных сосудистых сетей — покрыто метаболически активными эндотелиальными клетками. В физиологических условиях существует оптимальное соотношение выработки ими вазодилатирующих и вазоконстрикторных субстанций, которое полностью соответствует метаболическим и гемодинамическим потребностям организма. Формирующаяся в результате воспаления дисфункция сосудистого эндотелия тесно связана с уменьшением синтеза вазодилатирующих факторов, а именно оксида азота, и увеличением выработки провоспалительных медиаторов, к которым относятся фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и продукты перекисного окисления липидов. Одновременно меняется содержание и противовоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) 10 и 13 [2, 3].

Изменения в легких при ХОБЛ характеризуются также утолщением стенок сосудов, которое наступает уже на ранних стадиях болезни и неуклонно прогрессирует по мере ее утяжеления, способствуя развитию легочной гипертензии и эмфизематозной деструкции капиллярного русла [11].

Целью настоящего исследования явился анализ состояния вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия, уровня цитокинов и показателей оксидантно-антиоксидантной системы в крови больных ХОБЛ разной степени тяжести в фазу обострения.

Обследовано 82 пациента с ХОБЛ в период обострения, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении Городской клинической больницы № 1 Владивостока, в возрасте от 45 до 74 лет. Степень тяжести заболевания устанавливали в соответствии с критериями GOLD (2003). В 1-ю группу были включены 26 больных с I стадией, во 2-ю — 32 больных со II стадией, в 3-ю — 24 больных с

III стадией течения ХОБЛ. Контрольную группу составили 20 практически здоровых некурящих добровольцев.

Вазорегулирующую функцию эндотелия изучали на плечевой артерии с измерением ее диаметра и скорости кровотока, используя систему Sonoline versa plus (Siemens, Германия). Измерения производились исходно в покое, при пробе с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая вазодилатация) и нитроглицерином (эндотелийнезависимая вазодилатация). Для удобства сравнения результатов исследования проводился расчет чувствительности плечевой артерии к изменению напряжения сдвига на эндотелии (т.е., ее способности к вазодилатации) по специальной формуле [1]. Уровень стабильных метаболитов оксида азота (NO^n) в плазме крови исследовали колоиметрическим методом с использованием реактива Грейса. Содержание цитокинов ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-13 определяли в плазме крови методом иммуноферментного анализа. Состояние антиоксидантной системы оценивали по уровню активности супероксиддисмутазы в эритроцитах, систему оксидантов изучали по содержанию малонового диальдегида в плазме спектрофотометрическим методом.

Исходный диаметр плечевой артерии на I стадии ХОБЛ достоверно не отличался от показателей контрольной группы. В то же время у пациентов со II стадией заболевания он был достоверно больше по сравнению с контролем, что можно связать с гипоксией, при которой возникает расширение системных артерий с одновременным сужением легочных сосудов. Гипоксемия, наблюдающаяся при клинически значимых формах заболевания, может быть одним из факторов, вызывающих повреждение эндотелия и приводящих к нарушению его вазорегулирующих свойств. Более узкий исходный диаметр плечевой артерии у пациентов с тяжелой ХОБЛ, вероятно, связан с выраженными морфологическими изменениями сосудов, вследствие которых происходит срыв механизмов адаптации системного кровотока в ответ на гипоксию (табл. 1) [10].

Как известно, скорость кровотока в сосуде зависит от его диаметра: чем меньше диаметр, тем она выше, и наоборот [3]. Согласно полученным данным, исходная скорость кровотока оказалась сниженной относительно контроля на I и II стадиях ХОБЛ и не отличалась от контрольных значений при тяжелом течении болезни. Неоднородность результатов может быть объяснена в первом случае начальными проявлениями дисфункции эндотелия, а во втором — измененным исходным диаметром плечевой артерии и ее более глубокими морфологическими повреждениями.

Начальным проявлением дисфункции эндотелия является нарушение его местной вазорегулирующей функции. В кровеносных сосудах клетки эндотелия постоянно испытывают действие напряжения сдвига, вызываемого механическими силами, необходимыми

Таблица 1

*Параметры ультразвукового исследования плечевой артерии
и уровень NO⁻ плазмы крови больных ХОБЛ в период обострения*

Показатель	Контроль	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Исходный диаметр ПА, мм	3,7±1,1	3,8±1,0	4,3±0,2*	3,4±0,9*
Исходная скорость кровотока, м/с	0,507±0,010	0,357±0,090*	0,354±0,060*	0,478±0,180
Потокзависимая дилатация, %	14,9±0,6	13,1±0,5*	-5,3±0,2*	3,6±0,3*
Нитроглицеринзависимая дилатация, %	18,4±1,2	16,2±1,0*	13,9±1,2*	12,8±0,7*
Гиперемия, % изменения скорости кровотока	128,0±4,7	133,1±6,3	143,3±12,3*	-19,7±0,9*
Напряжение сдвига (К)	0,091±0,020	0,078±0,012*	-0,039±0,014*	-0,210±0,020*
NO _{on} -, мкМ	18,60±1,35	7,90±0,90*	6,10±0,41*	4,60±0,25*

* Разница достоверна по сравнению с контролем.

для поддержания процесса протекания крови. Обусловленные кровотоком физиологические величины сдвигового напряжения вызывают стимуляцию образования и освобождения эндотелиальными клетками различных вазоактивных субстанций. Показано, что при ХОБЛ наблюдается снижение выработки вазоактивных медиаторов в ответ на действие напряжения сдвига [2].

Считается, что стимулированная потоком вазодилатация плечевой артерии, составляющая менее 10%, или ее вазоконстрикция являются патологическими. Диаметр просвета крупных артерий зависит от скорости кровотока, расширяясь при ее увеличении и сужаясь при уменьшении [2]. Нами было выявлено снижение потокзависимой вазодилатации у пациентов ХОБЛ 1-й и 3-й групп, а при среднетяжелом течении болезни наблюдалась парадоксальная вазоконстрикция (табл. 1). Полученные данные можно связать с более глубокими процессами ремоделирования плечевой артерии при тяжелом течении ХОБЛ, когда структурные изменения не позволяют сосудам изменять просвет. При пробе с реактивной гиперемией достоверное ускорение кровотока было зарегистрировано при среднетяжелом течении болезни, в то время как в 3-й группе он замедлялся на (табл. 1). Резкое замедление скорости кровотока при исходно узком диаметре этого сосуда у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ может быть связано с формированием необратимых структурных изменений его стенки, когда она теряет способность адекватно реагировать на действие напряжения сдвига, а также — с повышением вязкости крови, наблюдающемся при гипоксии.

Эндотелийнезависимая вазодилатация плечевой артерии также достоверно уменьшалась у обследованных пациентов по сравнению с контролем, достигая минимальных значений в 3-й группе (табл. 1). Ее угнетение, по-видимому, возникало в связи с потерей способности гладких миоцитов к сокращению и рас-

слаблению, которое установлено уже при легком течении ХОБЛ [11].

При расчете чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига было отмечено достоверное снижение ее уровня при ХОБЛ, достигающее отрицательных значений на II и III стадиях болезни. Корреляционный анализ между данным показателем и объемом формированного выдоха (ОФВ1) выявил наличие прямой зависимости средней интенсивности.

По нашим данным, в период обострения болезни в условиях роста гипоксемии и выраженных obstructивных нарушений уровень метаболитов оксида азота плазмы крови достоверно снижался по сравнению с контролем. Наиболее низкие концентрации NO⁻ обнаружены у больных ХОБЛ тяжелого течения (табл. 1). Одним из проявлений эндотелиальной дисфункции является снижение выработки оксида азота и как следствие — нарушение способности артерий расширяться и обеспечивать увеличение кровотока. При хроническом воспалении в условиях гипоксии происходит снижение активности конститутивной нитроксидсинтазы, а следовательно, и продукции оксида азота [4].

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ в период обострения возникали нарушения как эндотелийзависимой, так и эндотелийнезависимой вазодилатации. При этом первая снижалась интенсивнее, достигая патологической вазоконстрикции во 2-й группе наблюдений. В сравнении с состоянием плечевой артерии, которое характеризовалось вариабельностью изменений, содержание NO⁻ отличалось стойким понижением. Зарегистрированное уменьшение продукции оксида азота эндотелием и чувствительности эндотелия к напряжению сдвига при ХОБЛ свидетельствует о нарушении его вазорегулирующей, т.е., о развитии эндотелиальной дисфункции. Эти нарушения, появляясь уже при легкой степени тяжести ХОБЛ, были наиболее выражены при тяжелом

течении заболевания. При этом у пациентов 1-й группы уровень NO^- снижался значительно больше, чем способность плечевой артерии к вазодилатации (табл. 1). Это может указывать на большую чувствительность метода исследования метаболитов оксида азота плазмы крови в начальных стадиях эндотелиальной дисфункции.

Воспаление является еще одним фактором, который может приводить к повреждению выстилки сосудов. В условиях воспаления наблюдается неконтролируемая адгезия лейкоцитов к эндотелию. Поскольку эндотелий расположен между кровеносным руслом и тканями, он напрямую подвергается патогенному воздействию цитокинов и других медиаторов воспаления, циркулирующих в системном кровотоке. Исследования показали, что различные цитокины (ИЛ-1, ФНО- α , ИФН- γ) изменяют структуру и функции эндотелиальных клеток [2, 5]. В настоящее время установлено, что воспаление при ХОБЛ носит не только местный, но и системный характер. Наличие в системной циркуляции клеток и медиаторов воспаления, очевидно, приводит к повреждению эндотелия и нарушению его функции, наиболее выраженному в период обострения болезни [9].

По современным представлениям, в результате хронического воспалительного процесса при ХОБЛ наблюдается дисбаланс между продукцией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. При изучении цитокинового статуса нами обнаружено достоверное увеличение концентрации провоспалительного цитокина ФНО- α в плазме крови обследованных пациентов. Максимальные уровни ФНО- α были зарегистрированы в фазу обострения ХОБЛ тяжелого течения и превышали показатели группы контроля в 6 раз. Примечательно, что содержание противовоспалительного ИЛ-13 также оказалось повышенным в 1-й и 2-й группах (более всего при средней тяжести заболевания), что может быть связано с попыткой организма уравновесить повреждающее действие ФНО- α . В то же время у пациентов с III стадией ХОБЛ уровень ИЛ-13 достоверно снижался до контрольных значений, вероятно, в результате истощения механизмов противовоспалительной защиты (рис. 1). Возможно, ИЛ-13 также участвует в формировании необратимой обструкции и ремоделировании сосудов легких при ХОБЛ за счет опосредованной стимуляции синтеза трансформирующего фактора роста- β фибробластами и эозинофилами [7].

Изменение концентрации ИЛ-10 при ХОБЛ, по разным литературным данным, не является однозначным. Так, A. Fuster et al. [8] продемонстрировали повышение уровня ИЛ-10 сыворотки крови у пациентов с ХОБЛ, более значительное при тяжелом течении болезни. В работе O.D. Lyons et al. [12], напротив, содержание данного цитокина оказалось сниженным у больных с тяжелой ХОБЛ по сравнению с группой контроля. По нашим данным, уровни ИЛ-10 у больных всех групп были ниже контрольных показателей,

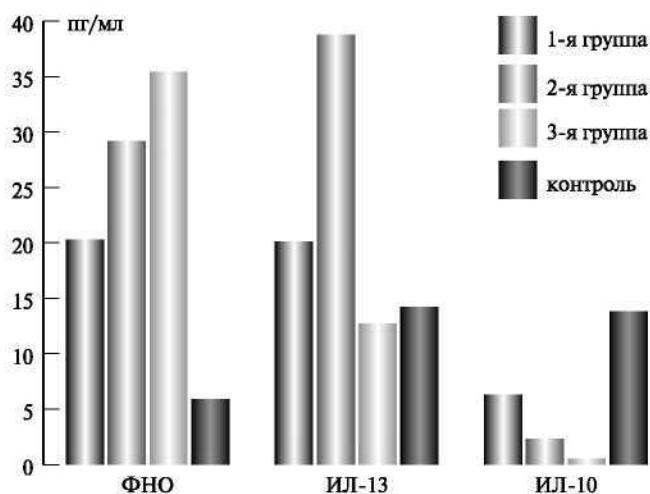


Рис. 1. Уровни ФНО- α , ИЛ-13 и ИЛ-10 в плазме крови больных ХОБЛ в период обострения.

достигая минимальных значений у пациентов с тяжелым течением болезни. Известно, что ИЛ-10, обладающий ярко выраженной иммуносупрессивной активностью, подавляет синтез Th2-цитокинов и эозинофильное воспаление. Дефицит его продукции может приводить к усилению воспалительного процесса. Возможно, существует взаимосвязь недостаточности данного цитокина с процессами ремоделирования посредством регуляции экспрессии Smad-белков, которые задействованы в передаче сигнала трансформирующего фактора роста- β от мембраны к ядру клетки [13, 14]. Наблюдавшаяся гиперпродукция ФНО- α , может, с одной стороны, уменьшать синтез ИЛ-10, а с другой — быть следствием первично сниженного синтеза противовоспалительных цитокинов.

Нами установлена обратная корреляционная зависимость средней интенсивности между уровнем ФНО- α , ИЛ-13 во 2-й группе пациентов и ОФВ1, в то время как уровень ИЛ-10 находился в прямой зависимости от показателя форсированного выдоха.

Современные исследования свидетельствуют, что свободно-радикальное окисление играет ключевую роль в молекулярных механизмах патогенеза ХОБЛ. Неконтролируемая генерация активных форм кислорода и воздействие других оксидантов вызывает повреждение белков, нуклеиновых кислот, биомембран, что также может приводить к нарушению функции эндотелиальных клеток [6]. Наши результаты изучения оксидантно-антиоксидантной системы показали, что у больных ХОБЛ в период обострения значительно повышен плазменный уровень малонового диальдегида — конечного продукта перекисного окисления липидов, более всего в III стадии болезни (в 6,1 раза). Параллельно выявленным изменениям в этой же группе больных отмечена наиболее низкая активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы в эритроцитах (в 3,8 раза). Наиболее выраженные сдвиги в оксидантно-антиоксидантной системе при тяжелом течении ХОБЛ могут соответствовать здесь более высокой активности свободно-радикальных реакций

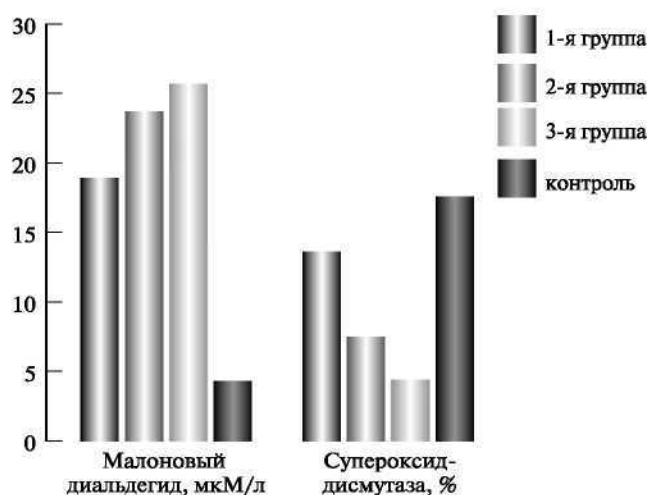


Рис. 2. Уровни малонового диальдегида и супероксиддисмутазы у больных ХОБЛ в период обострения.

(рис. 2). При этом найдена обратная корреляционная зависимость между показателями ОФВ1, малонового диальдегида и супероксиддисмутаза. Также установлено, что при ХОБЛ имела место корреляция между показателями отдельных изучаемых систем. Так, чувствительность эндотелия к напряжению сдвига коррелировала с уровнями NO^n - и активностью супероксиддисмутаза. В то же время наблюдалась обратная корреляция между степенью нарушения способности плечевой артерии к вазодилатации и уровнями ФНО- α , ИЛ-13 (2-я группа) и малонового диальдегида.

Таким образом, при ХОБЛ существует зависимость между снижением нитроксидпродуцирующей функции эндотелия, его чувствительностью к напряжению сдвига и повышением уровня цитокинов ФНО- α , ИЛ-13, а также накоплением в крови малонового диальдегида. Это свидетельствует о тесной связи эндотелиальной дисфункции с выраженностью воспаления при ХОБЛ.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены нарушения вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия при ХОБЛ, проявляющиеся в одновременном снижении эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации плечевой артерии при снижении продукции эндотелием оксида азота;
2. Обнаружены изменения цитокинового статуса, характеризующиеся гиперпродукцией провоспалительного цитокина ФНО- α , дефицитом противовоспалительного ИЛ-10 и изменением уровня ИЛ-13, которое выражается повышением при I и II стадиях ХОБЛ и недостаточностью при тяжелом течении болезни.
3. У пациентов с ХОБЛ определяется значительный оксидативный дисбаланс в крови: накопление малонового диальдегида — конечного продукта перекисного окисления липидов на фоне сниженной активности антиоксидантного фермента супероксиддисмутаза;

4. Установлена взаимосвязь дисфункции эндотелия с процессами хронического воспаления при ХОБЛ, характеризующаяся прямой зависимостью между чувствительностью эндотелия к напряжению сдвига, уровнем NO^n и активностью супероксиддисмутаза, а также обратной с содержанием ФНО- α , ИЛ-13 (2-я группа) и малонового диальдегида. Эти изменения, появляясь уже на начальных этапах, в наибольшей степени выражены у больных ХОБЛ тяжелого течения в фазе обострения.

Литература

1. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. // Кардиология. - 1998. - № 3. - С. 37-41.
2. Кароли Н.А., Ребров А.П., Юдакова Ю.Н. // Пробл. туберк. и бол. легких. - 2004. - № 4. - С. 19-23.
3. Клеточная и молекулярная биология легких в норме и при патологии: руководство для врачей / Под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. - М.: Медицина, 2000.
4. Невзорова В.А., Гельцер Б.И. // Пульмонология. - 1997. - №2. - С. 80-85.
5. Barbera J.A., Peinado V.I., Santos S. // Eur. Respir. J. - 2003. - Vol. 21. - P. 892-905.
6. Boots A.V., Haenen G.R.M.M., Bast A. // Eur. Respir. J. - 2003. - Vol. 22. - P. 14-27.
7. Chang K.F. // Eur. Respir. J. - 2001. - Vol. 18. - P. 50-59.
8. Fuster A., Sala E., Barcelo R. et al. // Eur. Respir. J. - 2003. - Vol. 22. - P. 87.
9. Oudijk E.-J.D., Lammers J.-W.J., Koenderman L. // Eur. Respir. J. - 2003. - Vol. 22. - P. 5-13.
10. Peinado V.I., Santos S., Ramirez J. et al. // Eur. Respir. J. - 2002. - Vol. 20. - P. 332-338.
11. Santos S., Peinado V.I., Ramirez J. et al. // Eur. Respir. J. - 2002. - Vol. 19. - P. 632-638.
12. Lyons O.D., Breen D.P., Poulter W. et al. // Eur. Respir. J. - 2004. - Vol. 24. - P. 592.
13. Barcello B., Pons J., Fuster A. et al. // Eur. Respir. J. - 2004. - Vol. 24. - P. 319.
14. Fueci T., Sagara H., Ota M. et al. // Eur. Respir. J. - 2004. - Vol. 24. - P. 37.

Поступила в редакцию 21.04.05.

STATE OF VASCULAR ENDOTHELIUM FUNCTION AND CHRONICAL INFLAMMATION IN COPD

E. V. Motkina, V.A. Nevzorova
Vladivostok State Medical University

Summary — The authors have examined 82 patients with COPD exacerbation and 20 healthy persons. Endothelium vasomotor activity was investigated by using high-resolution ultrasound and NO metabolites content was measured in the blood serum by Greiss's method. Plasma TNF- α , IL-13 and IL-10 levels were determined by the immune-enzyme analysis, spectrophotometric method was used by measuring malonyldialdehyde and superoxide desmutase activity rate. According to the findings, COPD patients had the vasomotor and NO-generating endothelium function breach against a background of the high-powered proinflammatory response and oxidative imbalance. The correlational analysis suggested that there were interrelations of vascular endothelium dysfunction with the processes of chronic inflammation in COPD.

Pacific Medical Journal, 2005, No. 2, p. 34-37.