

М.А.Макарова, С.Н.Авдеев, А.Г.Чучалин

Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: что первично?

ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

М.А.Makarova, S.N.Avdeev, A.G.Chuchalin

Arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: what is primary and secondary?

Summary

The aim of this study was to investigate relationship between arterial stiffness and endothelial dysfunction, on one hand, and clinical and functional parameters of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), on the other hand. This was a prospective cross-sectional comparative study. Arterial stiffness was measured using photoplethysmography (Pulse Trace PCA 2, Micro Medical). We calculated stiffness index (SI) which reflected pulse wave velocity in large arteries, and reflectance index (RI) which is generally related to small vessel tone. Endothelial dysfunction was assessed with RI changes (ΔRI_{SLB}) before and after inhalation of salbutamol and also according to serum endothelin-1.

The study involved 41 patients with COPD (mean age, 64.5 ± 7.6 yrs; FEV_1 , 37.7 ± 14.1 %; PaO_2 , 63.2 ± 11.2 mm Hg). SI was 11.3 ± 3.3 m/s; RI was 69.1 ± 16.6 % in comparison to 6.9 ± 0.9 m/s and 53.6 ± 14.7 %, respectively, in controls ($p < 0.05$). In COPD patients, ΔRI_{SLB} was significantly lower compared to controls ($1.15 [0-10]$ % vs $11.50 [6-19]$ %; $p < 0.05$). As severity of COPD increased, ΔRI_{SLB} decreased ($p < 0.05$). Serum endothelin-1 in COPD patients was higher than normal level ($0.47 [0.23-0.71]$ vs 0.26 fmol/ml; $p < 0.05$). Serum endothelin-1 was inversely related to RI ($R = 0.44$; $p = 0.02$) and ΔRI_{SLB} ($R = -0.46$; $p = 0.03$). A significant correlation was also found between the indexes and clinical and functional parameters (BMI, RV, DL_{CO} , FEV_1 , heart beat rate, breathing rate, dyspnea assessment using MRC scale), 6-min walking distance. Therefore, arterial stiffness was significantly higher in COPD patients compared to patients with asthma and healthy volunteers. Increase in arterial stiffness is linearly related to severity of the disease. Endothelial dysfunction in COPD patients was significantly higher compared to that in comparative groups and was related to arterial stiffness.

Key words: COPD, arterial stiffness, endothelial dysfunction.

Резюме

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи артериальной ригидности и эндотелиальной дисфункции с клиническими и функциональными признаками у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Исследование имело проспективный одномоментный (поперечный) сравнительный дизайн. Артериальная ригидность артерий измерялась фотоплетизмографическим методом (*Pulse Trace PCA 2, Micro Medica*, Великобритания). Рассчитывались: индекс ригидности (SI), отражающий скорость пульсовой волны в крупных артериях; индекс отражения (RI), преимущественно связанный с тонусом мелких сосудов. Эндотелиальная функция оценивалась по изменению индекса отражения (ΔRI_{SLB}) после ингаляции салбутамола, а также по уровню эндотелина-1 (ЭТ-1) сыворотки крови.

В исследование был включен 41 больной ХОБЛ (средний возраст – $64,5 \pm 7,6$ года, объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) – $37,7 \pm 14,1$ %, парциальное давление кислорода – $63,2 \pm 11,2$ мм рт. ст.). У больных ХОБЛ SI составил $11,3 \pm 3,3$ м/с, RI – $69,1 \pm 16,6$ %, у группы контроля – $6,9 \pm 0,9$ м/с и $53,6 \pm 14,7$ % соответственно ($p < 0,05$). ΔRI_{SLB} у больных ХОБЛ был достоверно ниже, чем в группе контроля ($1,15 [0-10]$ % vs $11,50 [6-19]$ %; $p < 0,05$). По мере нарастания стадии ХОБЛ показатель ΔRI_{SLB} уменьшался ($p < 0,05$). ЭТ-1 сыворотки крови у больных ХОБЛ был выше нормальных значений: $0,47 [0,23-0,71]$ vs $0,26$ фмоль/мл ($p < 0,05$). Уровень ЭТ-1 коррелировал с RI ($R = 0,44$; $p = 0,02$) и ΔRI_{SLB} ($R = -0,46$; $p = 0,03$). Выявлена достоверная взаимосвязь индексов с клинико-функциональными показателями: индексом массы тела (ИМТ), остаточным объемом легких (ООЛ), диффузионной способностью легких по СО (DL_{CO}), ОФВ₁, частотой сердечных сокращений (ЧСС), частотой дыхательных движений (ЧДД), одышкой, измеренной по шкале MRC, С-реактивным белком (СРБ) и др. Артериальная ригидность при ХОБЛ достоверно выше, чем у больных БА и здоровых добровольцев. Увеличение артериальной ригидности имеет линейную зависимость от степени тяжести заболевания. При ХОБЛ выявлена эндотелиальная дисфункция, которая достоверно более выражена, чем в группах сравнения. Обнаружена зависимость артериальной ригидности от клинико-функциональных параметров: ИМТ, ООЛ, DL_{CO} , ОФВ₁, ЧСС, ЧДД, одышки по MRC, пройденного расстояния в 6-минутном шаговом тесте. У больных ХОБЛ артериальная ригидность имеет корреляционную зависимость с эндотелиальной дисфункцией.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная ригидность, эндотелиальная дисфункция.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе и представляет собой значительную экономическую и социальную проблему, которая пока не имеет тенденции к улучшению. По данным ряда исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40

лет составляет 10,1 % (11,8 % у мужчин и 8,5 % у женщин).

Сердечно-сосудистые эффекты рассматривают среди наиболее частых системных проявлений ХОБЛ, среди которых фигурирует повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции [1]. Прогностической значимости эндотелиальной функции

в последние годы уделяется серьезное внимание. По мнению ряда исследователей, она ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском [2–4].

Сосуды — один из основных органов-мишеней, которые поражаются при различных заболеваниях. Среди главных факторов прогрессирования сердечно-сосудистой патологии выделяют потерю эластичности сосудов [5, 6]. Увеличение ригидности артерий рекомендуется относить к доклиническим признакам поражения органов-мишеней наряду с традиционными клиническими признаками [7].

К настоящему времени наиболее полно изучены особенности формирования и клиническое значение повышенной артериальной ригидности у пациентов кардиологического профиля (при атеросклерозе, гипертонической болезни, ишемической болезни) [8–10]. Возможно, именно развитие артериальной ригидности и эндотелиальной дисфункции является связующим звеном между ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Относительно недавно выполнены исследования, посвященные изучению механических свойств артерий у больных с респираторной патологией [11–13]. Однако клинико-патогенетические и функциональные аспекты этих нарушений неоднозначны и изучены недостаточно. Изменение артериальной ригидности может не только иметь прогностическое значение, но и оказывать влияние на терапевтические подходы при заболеваниях органов дыхания [14, 15].

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи артериальной ригидности и эндотелиальной дисфункции с клиническими и функциональными признаками у больных ХОБЛ.

Материалы и методы

Исследование имело проспективный одномоментный (поперечный) сравнительный дизайн. Общее количество пациентов и здоровых лиц, участвовавших в нем, составило 116 человек. В основную группу вошел 41 больной ХОБЛ, диагноз был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими, функциональными методами диагностики [16].

Критерии включения больных ХОБЛ в исследование были следующими:

- ХОБЛ II–IV стадии;
- курение ≥ 10 пачек / лет;
- возраст > 40 лет;
- фаза ремиссии заболевания;
- согласие больного на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования были пневмония, онкологические заболевания, сахарный диабет, бронхоэктатическая болезнь, острый коронарный синдром.

Группы сравнения составили больные с бронхиальной астмой — БА ($n = 17$) и пациенты с ССЗ — постинфарктным кардиосклерозом ($n = 24$). Кроме того, в исследование были включены здоровые добровольцы (34 человека); все они являлись сотрудниками ГКБ № 57 (Москва), НИИ пульмонологии (Москва)

и не имели какой-либо патологии, что подтверждалось результатами скринингового обследования (электрокардиография, функция внешнего дыхания (ФВД), рентгенография органов грудной клетки).

Общеклиническое обследование заключалось в опросе больного (жалобы, анамнез), получении физикальных данных (осмотр, аускультация). Одышка, оценивалась по шкалам Борга и MRC.

ФВД оценивалась с помощью анализа кривой "поток—объем" на компьютерном анализаторе *Flow-screen* (*Erich Jaeger*, Германия). Бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких проводилось на аппарате *Master Screen Body* (*Erich Jaeger*, Германия). Тест с 6-минутной ходьбой (6-МШТ) проводился в соответствии со стандартным протоколом, оценивались артериальное давление, сатурация кислорода (SpO_2), одышка по шкале Борга, подсчитывалось пройденное расстояние. Газовый состав артериальной крови исследовали экспресс-методом на автоматическом анализаторе *RapidLab-348* (*Bayer*, Германия). Неинвазивная оценка гемодинамики проводилась методом эхокардиографии с доплерографией на ультразвуковом анализаторе *Vivid-7* (*General Electric*, США). Также у больных ХОБЛ выполнялась ночная пульсоксиметрия (*Avant 9700*, *Nonin*, США). Оценивались следующие параметры: базальная сатурация кислорода ($basal SpO_2$), время сатурации кислорода $< 88\%$ ($time SpO_2 < 88\%$), минимальная сатурация кислорода ($min SpO_2$), индекс десатурации (число эпизодов снижения SpO_2 на $> 4\%$, связанных с эпизодами расстройств дыхания за 1 ч сна, — $index SpO_2$), средний пульс ($avg. pulse$).

Ригидность артерий и эндотелиальную дисфункцию исследовали с помощью регистрации цифровой пульсовой волны посредством высокочувствительного фотоплетизмографического датчика (*Pulse Trace PCA*, *MicroMedical*, Великобритания). Вычисляли 2 индекса: 1) индекс ригидности (SI), который рассчитывается как отношение роста ко времени распространения пульсовой волны от нижней части тела до пальца руки; 2) индекс отражения (RI), который рассчитывается как процент отношения амплитуды диастолического пика к амплитуде систолического пика пульса. Способом оценки эндотелиальной дисфункции была регистрация изменений формы кривой пульсовой волны на фоне эндотелий-зависимого стимула. В настоящем исследовании использовалась проба с сальбутамолом — эндотелий-зависимым вазодилататором, который вводился ингаляционно в дозе 400 мкг посредством спейсера. Для оценки эндотелиальной функции измерения проводили исходно и в дальнейшем через 5, 10 и 15 мин после ингаляции с расчетом средних показателей RI:

$\Delta RI_{SLB} = \text{значение среднего RI до приема сальбутамола} - \text{значение среднего RI после приема сальбутамола}$.

Выполнялся общий анализ крови, измерялся уровень общего холестерина, С-реактивного белка (СРБ) (*Biomera*, *Bender Medsystems*, США). Исследование эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови

проводилось методом иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями производителя (*Biomedica Gruppe*, Австрия); нормой была принята медиана значений ЭТ-1 у 70 здоровых добровольцев – 0,26 фмоль / мл.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 6.0, Stat Soft Inc.* Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. При установлении непараметрического распределения показателей данные представлены как медиана (25–75-й процентиль). Достоверность различий количественных показателей между 2 группами в случае непараметрического распределения выявляли посредством U-теста Манна–Уитни, в случае сравнения > 2 групп достоверность устанавливали с помощью критерия Крускала–Уоллиса. Корреляционную зависимость рассчитывали по методу Спирмена. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Все больные основной группы ХОБЛ были мужчинами. Пациенты с ХОБЛ и группа сравнения (больные БА и ССЗ), были сопоставимы по возрасту (средний возраст – $64,49 \pm 7,58$ года), как показано в табл. 1. Большинство больных ХОБЛ имели тяжелую бронхиальную обструкцию (объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) – $37,7 \pm 14,1$ %_{долж.}), признаки дыхательной недостаточности преимущественно по гипоксемическому типу (парциальное давление кислорода (РаО₂) – $63,1 \pm 11,1$ мм рт. ст., парциальное давление углекислого газа (РаСО₂) – $40,6 \pm 5,4$ мм рт. ст.), учащенные ЧДД (частота дыхательных движений) – $22,4 \pm 2,6$ мин⁻¹ и ЧСС (частота сердечных сокращений) – $80,7 \pm 13,4$ мин⁻¹. Показатели представлены в табл. 1.

Все пациенты с ХОБЛ получали базисную и симптоматическую терапию (тиотропий, β₂-агонисты длительного действия, ингаляционные глюкокорти-

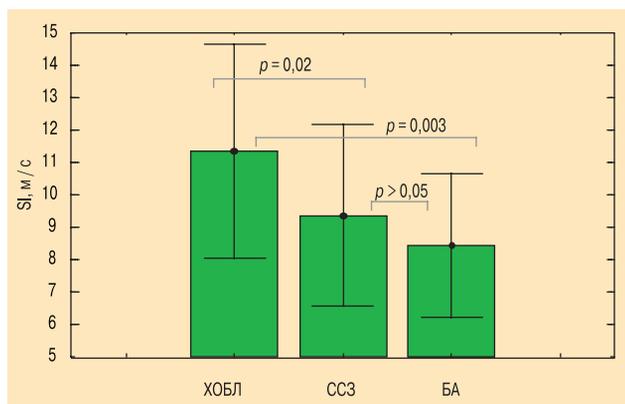


Рис. 1. SI в основной группе и группах сравнения

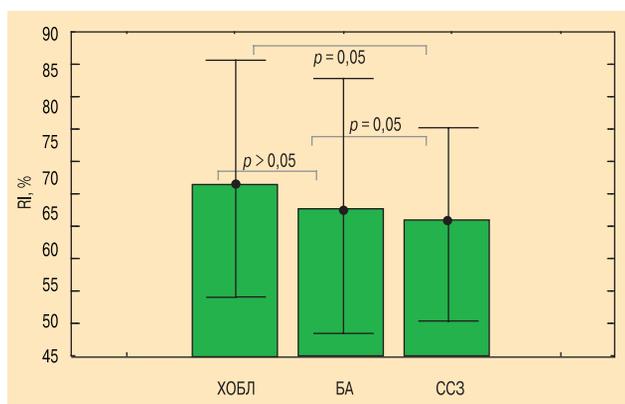


Рис. 2. RI в основной группе и группах сравнения

костероиды). У 8 больных ХОБЛ (20 %) постоянная оксигенотерапия проводилась в домашних условиях. В настоящем исследовании у пациентов с ХОБЛ было установлено достоверное повышение артериальной ригидности, проявляющееся увеличением SI, в сравнении с другими группами (рис. 1).

В группе больных ХОБЛ отмечалась тенденция к повышению RI по сравнению с другими группами (рис. 2).

Наблюдая за динамикой изменения показателя артериальной ригидности в зависимости от степени тяжести ХОБЛ, обнаружили, что увеличение артериальной ригидности нарастает синхронно с тяжестью ХОБЛ, причем различия статистически достоверны у больных II и IV, III и IV стадиями ХОБЛ (рис. 3).

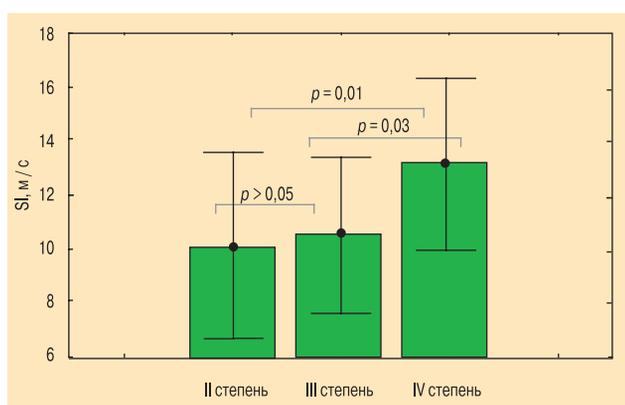


Рис. 3. Динамика изменений SI в зависимости от стадии ХОБЛ

Таблица 1
Общая характеристика всех групп больных

Параметры	ХОБЛ	БА	ССЗ
Возраст, лет	64,49 ± 7,58	61,30 ± 16,21	62,3 ± 9,0
Пол, м / ж	41 / 0	11 / 6	17 / 7
ИМТ, кг / м ²	25,12 ± 5,86	29,8 ± 6,1*	27,9 ± 4,6**
Стаж курения, пачек / лет	40 (35–50)	0 (0–40)*	0 (0–20)***
ОФВ ₁ , %	37,72 ± 14,06	68,4 ± 17,4*****	85,9 ± 4,8*****
ФЖЕЛ, %	78,92 ± 21,91	86,50 ± 16,89	80,68 ± 5,04
РаО ₂ , мм рт. ст.	63,15 ± 11,15	78,4 ± 13,1**	77,5 ± 5,2***
РаСО ₂ , мм рт. ст.	40,61 ± 5,39	37,03 ± 1,44	37,00 ± 1,52
ЧСС, мин ⁻¹	80,73 ± 13,38	71,9 ± 9,2**	64,7 ± 10,3***
ЧДД, мин ⁻¹	22,41 ± 2,60	19,2 ± 1,8*****	17,3 ± 1,6*****

Примечание: достоверность различий между основной группой (ХОБЛ) и группами сравнения: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; достоверность различий между группами сравнения: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 2
Зависимость SI от клиничко-функциональных показателей у больных ХОБЛ (статистически достоверные взаимосвязи)

Показатель	R	p
ОФВ ₁ , %	-0,40	0,009
ИМТ, кг / м ²	-0,53	0,0003
ООЛ, л	0,39	0,016
DL _{CO} , %	-0,37	0,030
ЧСС _{день} , мин ⁻¹	0,33	0,030
ЧСС _{ночь} , мин ⁻¹	0,50	0,02
ЧДД, мин ⁻¹	0,44	0,005
Одышка по шкале MRC, баллы	0,34	0,040
Дистанция в 6-МШТ, м	-0,53	0,001
СРБ, мг / л	0,47	0,020

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ООЛ – остаточный объем легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по оксиду углерода.

Таблица 3
Зависимость RI от клиничко-функциональных показателей у больных ХОБЛ (статистически достоверные взаимосвязи)

Показатель	R	p
ИМТ, кг / м ²	-0,41	0,007
ОФВ ₁ , %	-0,32	0,040
ООЛ, л	0,36	0,030
DL _{CO} , %	-0,38	0,020
ЧДД, мин ⁻¹	0,33	0,040

По данным корреляционного анализа, были выявлены достоверные корреляции SI с клиничко-функциональными показателями больных ХОБЛ (табл. 2).

Корреляционные связи RI с клиничко-функциональными показателями пациентов с ХОБЛ представлены в табл. 3.

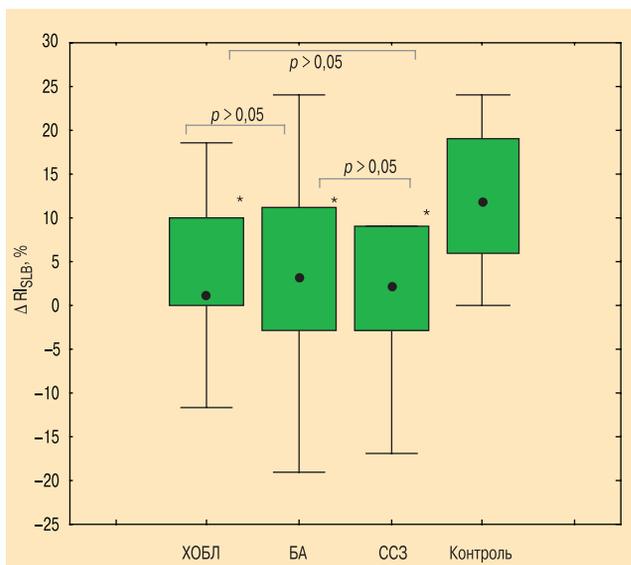


Рис. 4. ΔRI_{SLB} в основной группе и группах сравнения
Примечание: * – $p > 0,05$ в сравнении с контролем; • – Median 25–75 %.

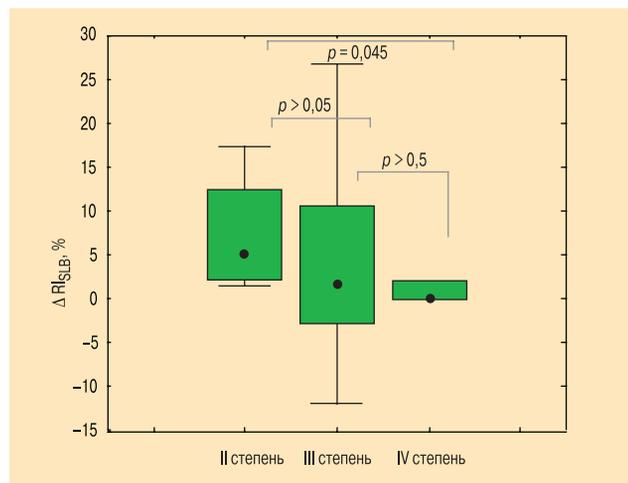


Рис. 5. ΔRI_{SLB} в зависимости от стадии ХОБЛ
Примечание: • – Median 25–75 %.

При проведении теста эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью сальбутамола у больных ХОБЛ, а также в группах сравнения (БА и ССЗ), было выявлено нарушение эндотелиальной функции, по сравнению с группой контроля, однако эти различия были статистически недостоверными (рис. 4).

Отмечено ухудшение эндотелиальной дисфункции по мере утяжеления стадии ХОБЛ. Различия статистически достоверны между II и IV стадиями ХОБЛ (рис. 5).

У больных ХОБЛ были выявлены корреляционные зависимости ΔRI_{SLB} от уровня лейкоцитов в крови ($R = -0,44$; $p = 0,01$), $basal SpO_2$ ($R = 0,38$; $p = 0,04$), $time SpO_2 < 88 \%$ ($R = -0,48$; $p = 0,01$), $min SpO_2$ ($R = 0,44$; $p = 0,02$) во время 6-МШТ, а также от DL_{CO} ($R = 0,45$; $p = 0,02$).

После выделения из основной группы ХОБЛ больных, имеющих показатель ΔRI_{SLB} ниже, чем в группе контроля, была обнаружена дополнительная зависимость ΔRI_{SLB} от ОФВ₁ ($R = 0,47$; $p = 0,01$), PaO₂ ($R = 0,42$; $p = 0,04$) и $time SpO_2 < 88 \%$ во время сна ($R = -0,42$; $p = 0,04$).

Практически у всех больных ХОБЛ уровень ЭТ-1 был повышенным, причем повышение данного биомаркера наблюдалось даже у пациентов с ХОБЛ

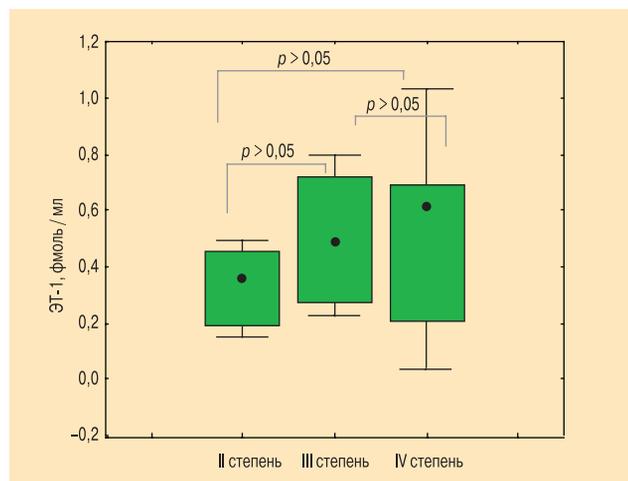


Рис. 6. Уровень ЭТ-1 в зависимости от стадии ХОБЛ
Примечание: • – Median 25–75 %.

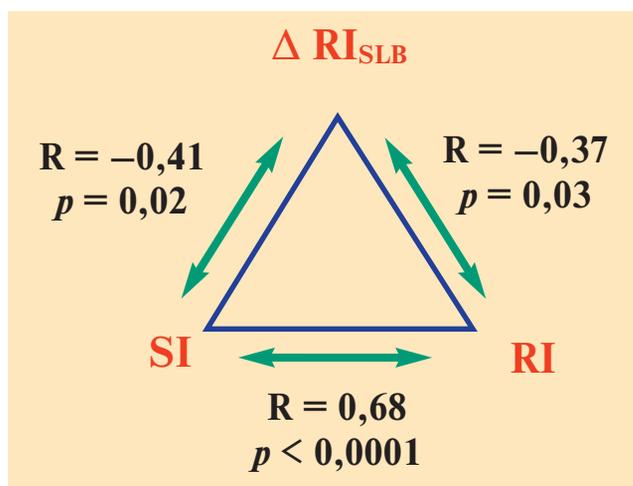


Рис. 7. Взаимосвязь SI, RI и ΔR_{ISLB} у больных ХОБЛ

II стадии. Концентрация ЭТ-1 возрастала по мере утяжеления заболевания (рис. 6). Увеличение уровня ЭТ-1 в сыворотке крови на ранних этапах ХОБЛ может рассматриваться как признак возникновения дисфункции эндотелия, которая опосредует один из механизмов раннего вовлечения васкулярных процессов в патогенез легочной гипертензии и способствует развитию микроциркуляторных расстройств у пациентов уже со II стадии заболевания (рис. 6).

В результате статистической обработки была установлена корреляционная зависимость уровня ЭТ-1 от RI и ΔR_{ISLB} ($R = 0,44$; $p = 0,02$ и $R = -0,46$; $p = 0,03$ соответственно). У больных ХОБЛ были выявлены достоверные корреляционные связи между основными показателями артериальной ригидности и эндотелиальной функции (рис. 7).

Обсуждение

При анализе состояния механических свойств артерий у больных ХОБЛ было обнаружено достоверное повышение фотоплетизмографического SI в сравнении с больными БА, ССЗ и здоровыми добровольцами. Увеличение артериальной ригидности имело линейную зависимость от степени тяжести ХОБЛ. Повышение данного показателя является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий [9], что указывает на достоверное повышение степени сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХОБЛ. При корреляционном анализе выявлена зависимость SI от клинично-функциональных показателей ХОБЛ. Не была установлена зависимость артериальной ригидности от возраста, стажа курения, уровня артериального давления, содержания общего холестерина.

Подтвержденное в настоящей работе нарушение механических свойств артерий у больных ХОБЛ согласуется с данными как отечественных, так и у зарубежных исследований. Так, *Т.А.Бродская и соавт.* [13] показали, что у больных ХОБЛ ригидность центральных артерий была выше, чем у здоровых лиц. Однако, несмотря на устойчивый характер нарушения артериальной ригидности, не отмечалось ее

синхронного повышения с тяжестью ХОБЛ. Рост ригидности аорты при ХОБЛ ассоциировался с длительностью и тяжестью заболевания, выраженностью системных проявлений (гипоксемии, воспаления и оксидативного стресса), нитрооксид-продуцирующей функцией сосудистого эндотелия, а также с состоянием миокарда левого желудочка. Авторы полагают, что повышение AP можно было считать одним из типичных системных проявлений ХОБЛ.

В исследовании *R.Sabit et al.* [11] была выявлена повышенная артериальная ригидность у больных ХОБЛ, по сравнению со здоровыми добровольцами того же возраста. Увеличение данного показателя зависело от степени тяжести ХОБЛ. Данная работа продемонстрировала активизацию симпатической нервной системы у пациентов с ХОБЛ. При ХОБЛ ЧСС была значительно выше, чем в группе контроля. Была обнаружена взаимосвязь ЧСС и скорости пульсовой волны. Последняя также коррелировала с выраженностью обструкции дыхательных путей, системного воспаления и остеопороза. Исследователи предположили, что в механизме повышения артериальной ригидности задействованы гипоксемия, системное воспаление и бронхиальная обструкция.

A.Boussuges et al. также обнаружили увеличение артериальной ригидности у пациентов с ХОБЛ [12]. Авторы не исключали, что причиной повышения артериальной ригидности могли быть воздействие сигаретного дыма, гипоксия, системное воспаление, гиперактивность симпатической нервной системы.

В настоящем исследовании у пациентов с ХОБЛ эндотелиальную дисфункцию выявили как с помощью фотоплетизмографического метода, так и посредством оценки уровня ЭТ-1 в сыворотке крови. При ХОБЛ по обоим параметрам нарушение эндотелиальной функции достоверно выше, чем в группах контроля и сравнения. Отмечена статистически недостоверная зависимость выраженности эндотелиальной дисфункции у больных с ХОБЛ разных стадий.

В работе *Н.А.Кароли и А.П.Реброва* констатируется повреждение эндотелия и вазорегулирующей функции сосудистой стенки у больных ХОБЛ различной степени тяжести. У таких пациентов количество циркулирующих эндотелиальных клеток значительно превышало их количество у здоровых лиц, а также определялся достоверно более широкий диаметр плечевой артерии, низкий уровень поток-зависимой дилатации сосудов, по сравнению со здоровыми некурящими [17].

R.G.Barr et al. также сообщили о эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ. По мнению авторов, снижение синтеза эндотелиального фактора роста приводит к эндотелиальной дисфункции, которая имеет большое значение в патогенезе ХОБЛ. Тем не менее равновероятно и мнение о том, что такие факторы, как тканевая гипоксия, оксидативный стресс, системное воспаление, имеющие место при ХОБЛ, могут привести к нарушению функции эндотелия [18].

В настоящей работе выявлена зависимость эндотелиальной дисфункции от гипоксии — как при

дневной активности, так и в ночное время, а также установлена корреляционная связь с обструкцией дыхательных путей (с ОФВ₁). Было обнаружено, что у больных ХОБЛ эндотелиальная дисфункция находится в обратной корреляционной взаимосвязи от артериальной ригидности. Данный процесс можно объяснить тем, что в результате эндотелиальной дисфункции снижается системная экспрессия эндотелиальной NO-синтазы и продукции NO — мощного естественного вазопротектора. Эндотелий с нарушенным фенотипом экспрессирует в большом количестве ЭТ-1 и ангиотензин-превращающий фермент. ЭТ-1 вызывает длительную вазоконстрикцию, гипертрофию гладких миоцитов и перестройку эндотелиоцитов, что имеет значение в снижении эластичности артерий [19, 20]. При определении уровня ЭТ-1 в сыворотке крови была установлена тенденция к его повышению в связи с утяжелением стадии ХОБЛ. Таким образом, можно предположить, что нарушение эндотелиальной функции запускает процесс структурно-анатомических изменений в стенках сосудов и повышает жесткость артерий.

Однако *J.D.Maclay et al.* сделали выводы о том, что артериальная ригидность — это независимое системное проявление ХОБЛ, которое не является результатом эндотелиальной дисфункции. Авторы считают, что артериальная ригидность является механическим звеном между ХОБЛ и ССЗ [21].

D.A.McAllister et al. в своем исследовании выявили повышенную артериальную ригидность у больных ХОБЛ, которая повышалась у пациентов с тяжелой степенью заболевания в сравнении с легкой и средне-тяжелой формами. Авторы показали, что тяжесть эмфиземы коррелирует со скоростью каротидно-радиальной пульсовой волны. Эта ассоциация может быть следствием системных эффектов ХОБЛ (воспаления, гипоксии, оксидативного стресса), факторов влияния окружающей среды (загрязнения), деструкции эластина и других компонентов внеклеточного матрикса как в артериях, так и в легких. Однако не было выявлено зависимости артериальной ригидности от курения, возраста, пола, ОФВ₁ и СРБ [22].

Мы предполагаем, что и эндотелиальная дисфункция и артериальная ригидность являются системными эффектами ХОБЛ. Возможно, первая из них запускает каскад изменений в артериях. Однако обнаруженная в проведенном исследовании взаимосвязь индексов SI и RI с признаками эмфиземы (DL_{CO} и ООЛ) наводит на мысль, что у больных ХОБЛ эмфизематозного типа легкие и сосуды вовлечены в аналогичный или в параллельные патологические процессы. Такие же предположения высказывали *D.A.McAllister et al.* [22]. Они предположили, что в структуре эластина в легких и сосудах происходят аналогичные изменения. Данные изменения могут быть генетически детерминированы или приобретены в результате повышенной активности эластазы. Эндотелиальная дисфункция — важный фактор, влияющий на формирование артериальной ригидности. Исследователи высказали гипотезу, что анатомическая эмфизема в большей степени, чем

просто обструкция дыхательных путей, ответственна за повреждение сосудистой функции. Кроме того, предполагается, что именно анатомическая эмфизема, а не выраженность снижения ОФВ₁ является самым важным системным эффектом ХОБЛ. Более того, взаимосвязь артериальной ригидности с остеопорозом можно интерпретировать как дополнение к концепции широкомасштабного повреждения соединительной ткани при данной патологии.

Заключение

Таким образом, данные, полученные в ходе настоящего исследования, свидетельствуют о повышенной артериальной ригидности и наличии эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ. Данные явления имеют достоверные корреляционные взаимосвязи с клинико-функциональными показателями ХОБЛ. Важным аспектом является наличие фактов и потенциальной возможности медикаментозного и немедикаментозного воздействия на эти нарушения. Определение структурно-функциональных изменений сосудов у пациентов с ХОБЛ может иметь значимое клинико-прогностическое значение, а также влиять на терапевтические и профилактические подходы к заболеванию. Необходимы дальнейшее изучение и анализ этой проблемы.

Литература

1. *Кароли Н.А., Ребров П.А.* Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клин. мед.* 2005; 9: 10–16.
2. *Ryan G., Knuiman M.W., Divitini M.L. et al.* Decline in lung function and mortality: the Busselton Health Study. *J. Epidemiol. Community Health* 1999; 53: 230–234.
3. *Engstrom G., Hedblad B., Valind S., Janzon L.* Increased incidence of myocardial infarction and stroke in hypertensive men with reduced lung function. *J. Hypertens.* 2001; 19: 295–301.
4. *Truelsen T., Prescott E., Lange P. et al.* Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart Study. *Int. J. Epidemiol.* 2001; 30: 145–151.
5. *Коробейникова Э.Н.* Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. *Лаб. дело* 1989; 7: 8–9.
6. *Орлова Я.А.* Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. *Сердце* 2006; 5: 65–69.
7. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
8. *Недогода С.В., Чаляби Т.А.* Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишеней фармакотерапии. *Consilium Medicum: Болезни сердца и сосудов* 2006; 4: 25–29.
9. *Орлова Я.А., Агеев Ф.Т.* Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: фи-

- зиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. Сердце 2006; 5: 65–69.
10. *Laurent S., Katsahian S., Fassot C. et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203–1206.
 11. *Sabit R., Bolton C.E., Edwards P.H. et al.* Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 1259–1265.
 12. *Boussuges A., Rossi P., Gouitaa M., Nussbaum E.* Alterations in the peripheral circulation in COPD patients. *Clin. Physiol. Functional Imaging* 2007; 27: 284–290.
 13. *Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А.* Артериальная ригидность и болезни органов дыхания (патофизиологические механизмы и клиническое значение). Владивосток: Дальнаука; 2008.
 14. *Laurent S., Cockcroft J., van Bortel L. et al.* Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2588–2605.
 15. *Pyke K.E., Tschakovsky M.E.* The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J. Physiol.* 2005; 568: 357–369.
 16. *Celli B.R., MacNee W.* Standards for the diagnosis and treatment of COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
 17. *Кароли Н.А., Ребров А.П.* Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология* 2004; 2: 70–75.
 18. *Barr R.G., Mesia-Vela S., John H.M. et al.* Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers. The Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 1200–1207.
 19. *Кароли Н.А.* Хроническая обструктивная болезнь легких ишемическая болезнь легких. *Клин. мед.* 2005; 6: 72–76.
 20. *Barnes P.J.* Chronic obstructive pulmonary disease molecular and cellular mechanisms. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 672–688.
 21. *Maclay J.D., McAllister D.A., Mills N.L. et al.* Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease 2009. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 513–520.
 22. *McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L. et al.* Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 1208–1214.

Информация об авторах

Макарова Марина Алексеевна – научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: 08091980@mail.ru

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., проф., директор ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Поступила 17.11.11
© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.24-036.12-092