

Роль эндотелиальной дисфункции в развитии нарушений микроциркуляции и легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких с различными фенотипами α_1 -антитрипсина

О.Н.Титова¹, Н.А.Кузубова¹, В.П.Золотницкая¹, Е.А.Суркова², М.Ю.Первакова², В.А.Волчков³

- 1 – Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»: 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Информация об авторах

Титова Ольга Николаевна – д. м. н., директор Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 499-68-40; e-mail: titiva-on@mail.ru

Кузубова Наталия Анатольевна – д. м. н., заведующая отделом хронической обструктивной патологии легких Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-16; e-mail: kusubova@mail.ru

Золотницкая Валентина Петровна – к. м. н., старший научный сотрудник отдела хронической обструктивной патологии легких Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-63-03; e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Суркова Елена Аркадьевна – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 994-53-24; e-mail: easurkova@mail.ru

Первакова Маргарита Юрьевна – врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине Министерства здравоохранения Российской Федерации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-71-94; e-mail: margaritalerner@gmail.com

Волчков Владимир Анатольевич – д. м. н., профессор заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; тел.: (812) 238-48-84; e-mail: volchkovva@mail.ru

Резюме

Нарушению эндотелиальной функции сосудов малого круга кровообращения в развитии и прогрессировании хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в настоящее время уделяется особое внимание. Эндотелиоциты участвуют также в транскитоze α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ) из легочной микроциркуляции в эпителиальные клетки легких и альвеолы. Снижение концентрации α_1 -АТ в крови приводит к деструкции эластических волокон легких и развитию эмфиземы, т. к. α_1 -АТ является основным ингибитором эластаз, выделяемых альвеолярными макрофагами и полиморфноядерными лейкоцитами, обеспечивая 90 % антиэластазной активности. Однако данные о взаимосвязи эндотелиальной дисфункции (ЭД) с дисциркуляторными изменениями в легочном микрососудистом русле и состоянием легочно-сердечной гемодинамики у больных ХОБЛ с разными фенотипами α_1 -АТ практически отсутствуют. **Цель.** Оценка структурно-функциональных, сосудистых изменений в легких и состояния легочно-сердечной гемодинамики в зависимости от степени выраженности ЭД у больных ХОБЛ с разными фенотипами α_1 -АТ. **Материалы и методы.** Проанализированы результаты комплексного клинико-рентгенорадиологического исследования и показателей маркеров ЭД у пациентов ($n = 113$) с ХОБЛ II–III стадии с разными фенотипами α_1 -АТ. **Результаты.** По мере нарастания степени тяжести ХОБЛ увеличиваются нарушения микроциркуляции в легких, нарастает дефицит перфузии, причем у больных с патологическим ZZ-фенотипом изменения легочного кровотока были более значимыми, чем у пациентов с нормальным (ММ) фенотипом. Изменения кровообращения в легких коррелировали в высокой степени ($r = 0,75$) с ЭД. Нарушения легочной микроциркуляции всегда были более выраженными по сравнению с структурными изменениями, полученными при выполнении мультиспиральной компьютерной томографии. Значительное нарушение кровообращения в легких не сопровождалось столь же выраженным повышением давления в системе малого круга кровообращения. **Заключение.** По мере нарастания степени тяжести ХОБЛ уровень основных белков-маркеров ЭД увеличивается. Продемонстрировано достоверное снижение нормальных показателей ангиотензинпревращающего фермента в обеих группах и их зависимость от повышения давления в легочной артерии. Установлено, что изменения в легочном микрососудистом русле у больных ХОБЛ с разными фенотипами α_1 -АТ различаются, начиная с III стадии заболевания, а дефицит перфузии более выражен у больных с ZZ-фенотипом α_1 -АТ.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, микроциркуляция, хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип, α_1 -антитрипсин.

Для цитирования: Титова О.Н., Кузубова Н.А., Золотницкая В.П., Суркова Е.А., Первакова М.Ю., Волчков В.А. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии нарушений микроциркуляции и легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких с различными фенотипами α_1 -антитрипсина. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 29–36. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-29-36

A role of endothelial dysfunction for development of microcirculation and cardiopulmonary blood flow abnormalities in patients with COPD and different alpha-1-antitrypsin phenotypes

Ol'ga N. Titova¹, Natal'ya A. Kuzubova¹, Valentina P. Zolotnitskaya¹, Elena A. Surkova², Margarita Yu. Pervakova², Vladimir A. Volchkov³

1 – Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Rentgena 12, Saint-Petersburg, 197022, Russia;

2 – Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197089, Russia;

3 – Saint-Petersburg Federal State University: Universitetskaya naberezhnaya 7 – 9, Saint-Petersburg, 199034, Russia

Authors information

Ol'ga N. Titova, Doctor of Medicine, Director of Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 499-68-40; e-mail: titiva-on@mail.ru

Natal'ya A. Kuzubova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Chronic Obstructive Lung Diseases, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-16; e-mail: kusubova@mail.ru

Valentina P. Zolotnitskaya, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Division of Chronic Obstructive Lung Diseases, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-63-03; e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Elena A. Surkova, Candidate of Biology, Senior Researcher, Laboratory of Diagnosis of Autoimmune Diseases, Academic and Methodological Center of Molecular Medicine, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 994-53-24; e-mail: easurkova@mail.ru

Margarita Yu. Pervakova, clinical laboratory physician, Laboratory of Diagnosis of Autoimmune Diseases, Academic and Methodological Center of Molecular Medicine, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-71-94; e-mail: margaritalerner@gmail.com

Vladimir A. Volchkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Anesthesiology and Emergency Department, Saint-Petersburg Federal State University; tel.: (812) 238-48-84; e-mail: volchkovva@mail.ru

Abstract

The aim of this study was to investigate structural and functional changes of pulmonary vessels and cardiopulmonary blood flow in COPD patients with different alpha-1-antitrypsin (A1AT) phenotypes and endothelial dysfunction. **Methods.** Patients with COPD stage 2 to 3 ($n = 113$) with different A1AT phenotypes underwent clinical and radiological examination; endothelial dysfunction markers were measured. **Results.** More severe COPD was associated with more severe pulmonary microcirculation disorders and more significant perfusion defects. Patients with ZZ phenotype had worse pulmonary blood flow abnormalities compared to patients with MM phenotype. Pulmonary blood flow abnormalities were closely related to endothelial dysfunction ($r = 0.75$) and were more significant than structural abnormalities diagnosed on multi spiral computed tomography. Severe disorders of pulmonary blood flow were not accompanied by severe pulmonary hypertension. **Conclusions:** Blood levels of main endothelial dysfunction markers were directly related to COPD severity. Angiotensin-converting enzyme concentration was significantly below the normal level and was related to pulmonary artery pressure. The pulmonary blood flow differed in patients with different A1AT phenotypes and COPD stage 3 or higher. Perfusion defects were more severe in patients with ZZ phenotype.

Key words: endothelial dysfunction, COPD, pulmonary microcirculation, phenotypes, alpha-1-antitrypsin.

For citation: Titova O.N., Kuzubova N.A., Zolotnitskaya V.P., Surkova E.A., M.Yu.Pervakova, Volchkov V.A. A role of endothelial dysfunction for development of microcirculation and cardiopulmonary blood flow abnormalities in patients with COPD and different alpha-1-antitrypsin phenotypes. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 29–36 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-29-36

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, которое приобретает все большее как медицинское, так социально-экономическое значение. При данной патологии сохраняются поздняя диагностика, частая инвалидизация и высокая смертность наряду со значительной распространенностью и ростом заболеваемости ХОБЛ [1].

Положение эндотелия на границе циркулирующей крови и бронхоальвеолярного пространства делает его наиболее уязвимым для различных патогенных факторов (сигаретного дыма, оксидантных поллютантов и т. п.), способных вызвать повреждение эндотелиоцитов (преимущественно в мелких артериолах и капиллярах), следствием чего является смена их фенотипической активности и утрата основных функций. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) возникает на самых ранних стадиях формирования ХОБЛ, когда еще нет существенных изменений по-

казателей вентиляционной функции, но имеют место нарушения адгезионных, антикоагуляционных, метаболических и прочих функций, присущих интактному эндотелию [2, 3]. В развитии ХОБЛ большое значение отводится дефициту α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ), который является основным ингибитором эластазы, оказывающей повреждающее действие на альвеолярные структуры легких. По результатам недавних исследований показано, что эндотелиоциты участвуют в транцитозе α_1 -АТ из легочной микроциркуляции в эпителиальные клетки легких и альвеолы. Внутриклеточная интернализация α_1 -АТ эндотелиоцитами легких выполняет защитную антиапоптотическую функцию [4, 5]. Несмотря на то, что многими исследователями [6–8] доказана роль наследственного дефицита α_1 -АТ в развитии первичной диффузной эмфиземы легких, данных о взаимосвязи инициированной внешними факторами ЭД

с дисциркуляторными изменениями в легочном микрососудистом русле и структурными изменениями паренхимы легких у больных ХОБЛ с разными фенотипами α_1 -АТ практически отсутствуют.

Целью работы явилась оценка структурно-функциональных и сосудистых изменений в легких в зависимости от степени выраженности ЭД у больных ХОБЛ с разными фенотипами α_1 -АТ.

Материалы и методы

По результатам анализа комплексного клинкорентгенорадиологического исследования и показателей маркеров ЭД у пациентов ($n = 113$) с ХОБЛ II–III стадии (GOLD, 2011) установлено, что у больных с MM-фенотипом ХОБЛ III ($n = 85$; средний возраст – $62,3 \pm 3,6$ года) и II ($n = 16$; средний возраст – $54,6 \pm 5,7$ года) стадии содержание α_1 -АТ составило $20,1 \pm 4,3$ мкмоль / л; у пациентов с ZZ-фенотипом ХОБЛ III ($n = 9$; средний возраст – $46,3 \pm 3,6$ года) и II ($n = 3$; средний возраст – $38,4 \pm 4,3$ года) стадии – $3,8 \pm 1,9$ мкмоль / л.

Больным выполнены мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких (ОФЭКТ), исследование функции внешнего дыхания (ФВД), эхокардиография и определение белков клеточной адгезии (P-селектина, V-CAM), фактора роста эндотелия (VEGF-A), эндотелина и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

ОФЭКТ выполнена на двухдетекторной гаммакамере *Philips Forte 2005* (Philips, США) в режиме *Total Body*, в положении пациента лежа, в течение 10–12 мин по программе *Lung Spect*, в положении детекторов 180° , орбита эллиптическая, 32 азимута, 40 с на угол. Обработка исследования проводилась с использованием высокочастотного фильтра *Furye* трансформации по методу *Henning*.

Исследования проводились на мультиспиральных рентгеновских компьютерных томографах *Asteion* (Toshiba, Япония) и *Bright Speed* (General Electric, США) в положении пациента лежа, с руками за головой, без наклона гентри, в краниокаудальном направлении, с задержкой дыхания на спокойном вдохе. Напряжение – 120 кВТ, экспозиция 1 среза – 90 мАс, шаг спирали (*pitch*) – 3,5, толщина среза – 0,5 см, инкремент реконструкции – 5 мм.

Комплексное исследование ФВД выполнялось на аппарате *Micro Medical Limited PO Box 6 Rochester Kent England ME1 2AZ* и программы бодиплетизмографии с использованием оборудования *Masterscreen* (Erich Jaeger, Германия).

Исследование давления в легочной артерии (ЛА) проводилось на доплер-эхокардиографе экспертного класса *GE Vivid7 Dimension* (General Electrics, США, 2005).

Состояние лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий оценивалось по содержанию в сыворотке крови молекул, синтезирующихся на активированном эндотелии и участвующих в непосредственном взаимодействии лейкоцитов с эндотелием (P-селек-

тином, молекул адгезии V-CAM). Степень ЭД оценивалось по содержанию эндотелина и АПФ в сыворотке, увеличение концентрации которых ведет к формированию легочной гипертензии, а также количеству фактора роста эндотелия (VEGF), вызывающего гипертрофию стенок ЛА.

Для определения уровня белков клеточной адгезии (P-селектина, V-CAM) фактора роста эндотелия (VEGF-A) и эндотелина в качестве материала исследования использовалась сыворотка крови больных ХОБЛ. Для получения сыворотки венозная кровь собиралась в чистую сухую пробирку и центрифугировалась 10 мин при 1 000 g, полученная сыворотка разливалась на аликвоты и хранилась при температуре 20°C . Уровни P-селектина, VEGF-A, V-CAM и эндотелина определялись методом твердофазного иммуоферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем фирмы *eBioscience* (Австрия). Показатели оптической плотности образцов измерялась на фотометре *Bio-Tec* (США) при длине волны 450 нм с использованием референтной длины волны 630 нм. Определение активности АПФ проводилось на биохимическом анализаторе *A15* (Испания) с использованием тест-системы фирмы *Buhlmann* (Швейцария).

Для определения фенотипа α_1 -АТ использован метод изоэлектрофокусирования, который позволяет определять > 100 генетических вариантов α_1 -АТ [9]. Для создания градиента pH использованы амфолиты pH 4,2–4,9 (*GE Healthcare*, Швеция). Фокусированные в агарозном геле молекулы α_1 -АТ селективно окрашивались с помощью конъюгированных с пероксидазой хрена козьих антител к α_1 -АТ (*Bethyl Laboratories*, Швеция). Оценка фенотипа α_1 -АТ осуществлялась посредством сопоставления полученных вариантов миграции α_1 -АТ с контрольными PiMM-, PiZZ-образцами.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов прикладных программ: *Statistica for Windows 8.0* для статистического анализа, *MS Office 2007*. Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Результаты и обсуждение

При анализе вентиляционной функции легких у больных ХОБЛ II стадии с разными фенотипами α_1 -АТ существенных различий не выявлено. У 73,9 % пациентов с ХОБЛ III стадии с MM-фенотипом выявлено повышение общей емкости легких (ОЕЛ) преимущественно за счет повышения остаточного объема легких (ООЛ) до $211,7 \pm 9,1$ %_{долж.}. У всех обследуемых выявлены резкие нарушения проходимости дыхательных путей (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – $36,2 \pm 2,3$ %_{долж.}) и мелких бронхов. У пациентов с ZZ-фенотипом показатель ОЕЛ в большинстве случаев повышался до 150 %_{долж.}, ООЛ > 300 %_{долж.}, определяются крайне резкие нарушения проходимости бронхов (ОФВ₁ ≤ 20 %_{долж.}), при этом резко снижалась (≤ 30 %_{долж.}) диффузионная способность легких (см. таблицу).

Таблица

Показатели спирометрии и диффузионной способности легких у больных хронической обструктивной болезнью легких с разными фенотипами α_1 -АТ; %_{долж.} (M ± m)

Table

Spirometry and diffusing capacity of the lungs in patients with chronic obstructive pulmonary disease and different alfa-1-antitripsin phenotypes; %_{pred.} (M ± m)

| Показатель функции внешнего дыхания, % | Референсные значения, % | Стадия ХОБЛ | | | |
|--|-------------------------|-------------|-------------|--------------|---------------|
| | | II | | III | |
| | | MM-фенотип | ZZ-фенотип | MM-фенотип | ZZ-фенотип |
| ЖЕЛ | > 90 | 83,9 ± 2,8 | 81,4 ± 2,2 | 71,5 ± 1,2* | 56,3 ± 4,2** |
| ОЕЛ | 90–110 | 111,8 ± 2,1 | 113,7 ± 2,9 | 123,1 ± 3,6* | 152,4 ± 5,6** |
| ООЛ | 90–125 | 142,9 ± 4,4 | 145,9 ± 3,4 | 211,7 ± 9,1* | 300,5 ± 7,8** |
| ДСЛ _{зд} | > 80 | 60,8 ± 2,3 | 61,5 ± 2,6 | 43,7 ± 5,8* | 30,3 ± 2,4** |
| ОФВ ₁ | > 85 | 54,4 ± 4,1 | 53,2 ± 4,3 | 36,2 ± 2,3* | 20,7 ± 2,1** |
| Индекс Тиффно | 70–80 | 56,1 ± 1,2 | 54,1 ± 1,7 | 39,6 ± 4,3* | 32,2 ± 3,4* |
| МОС ₅₀ | – | 18,7 ± 2,1 | 19,1 ± 2,3 | 8,5 ± 2,6* | 5,6 ± 2,2* |
| SaO ₂ | > 90 | 95,7 ± 1,6 | 94,6 ± 1,5 | 92,3 ± 1,5* | 91,7 ± 2,1* |

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ДСЛ_{зд} – диффузионная способность легких при задержке дыхания; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; индекс Тиффно – показатель соотношения ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ); МОС₅₀ – максимальная объемная скорость в момент выдоха 50 % ФЖЕЛ; SaO₂ – сатурация артериальной крови кислородом; * – $p < 0,05$ при сравнении с исходными показателями (тест Уилкоксона); ** – $p < 0,05$ при сравнении с показателями в группах сравнения.
Notes. *, $p < 0,05$ compared to baseline (Wilcoxon test); **, $p < 0,05$ compared to the comparator group.

При определении белков-маркеров ЭД и молекул адгезии у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения отмечено достоверное ($p < 0,05$) повышение белков маркеров ЭД – V-CAM и эндотелина при низкой их зависимости от выявляемого фенотипа ($r = 0,26$). У пациентов с ХОБЛ тяжелого течения независимо от фенотипа отмечено достоверное повышение всех показателей белков-маркеров ($p < 0,005$) в сравнении с нормой, что свидетельствовало о неблагоприятном варианте изменений, происходящих в сосудистой стенке по мере прогрессирования патологического процесса и способствующих апоптозу эндотелиальных клеток [10–12]. Необходимо отметить, что в обеих группах содержание АПФ было достоверно ниже нормы ($p < 0,005$) и при повыше-

нии давления в ЛА у пациентов с ХОБЛ III стадии его содержание в сыворотке возрастало в 2,5 раза (рис. 1). Эти результаты сопоставимы с полученными D.Shrikrishna et al. [13]. При сравнении показателей белков-маркеров в обеих группах больных отмечено, что у пациентов с ZZ-фенотипом при III стадии заболевания показатели VEGF-A, V-CAM, эндотелина достоверно выше ($p < 0,05$), что указывает на более выраженные нарушения функции эндотелия, ведущие к повышению давления в ЛА [14, 15].

При анализе результатов радионуклидного обследования у 50–70 % пациентов с ХОБЛ II стадии выявлены диффузные нарушения распределения радиофармпрепарата (РФП) в сосудистом русле, проявляющиеся в средней степени у $60,7 \pm 2,8$ % и выра-

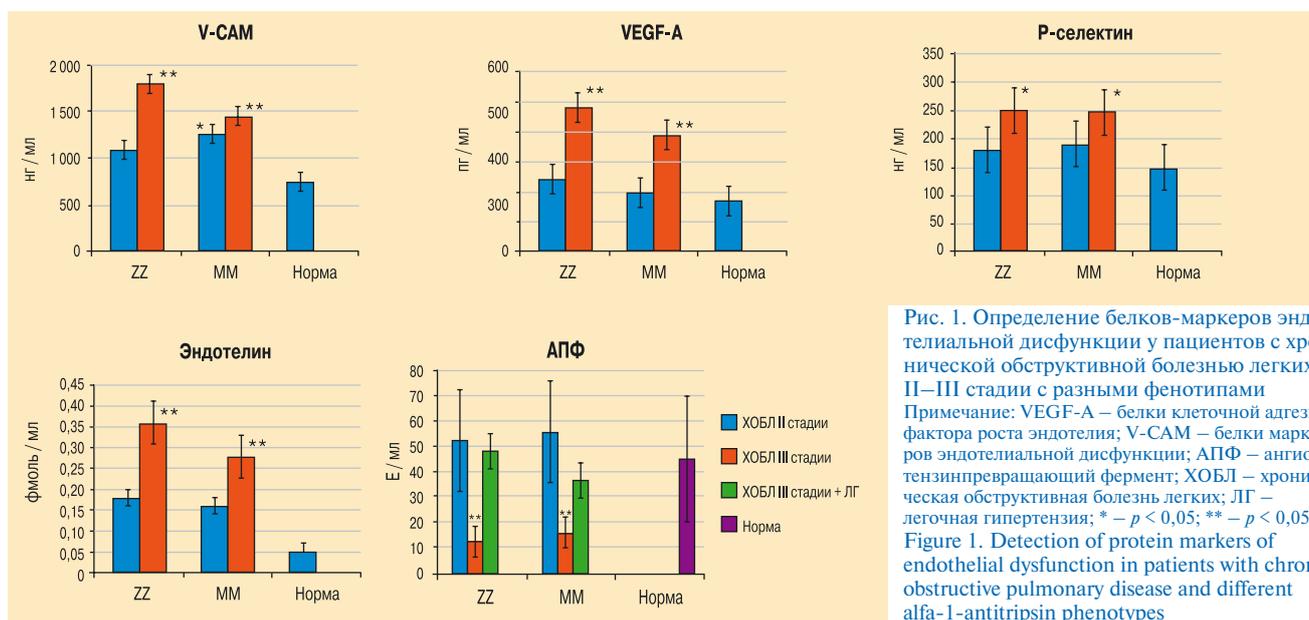


Рис. 1. Определение белков-маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II–III стадии с разными фенотипами
Примечание: VEGF-A – белки клеточной адгезии фактора роста эндотелия; V-CAM – белки маркеров эндотелиальной дисфункции; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЛГ – легочная гипертензия; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,05$.
Figure 1. Detection of protein markers of endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and different alfa-1-antitripsin phenotypes

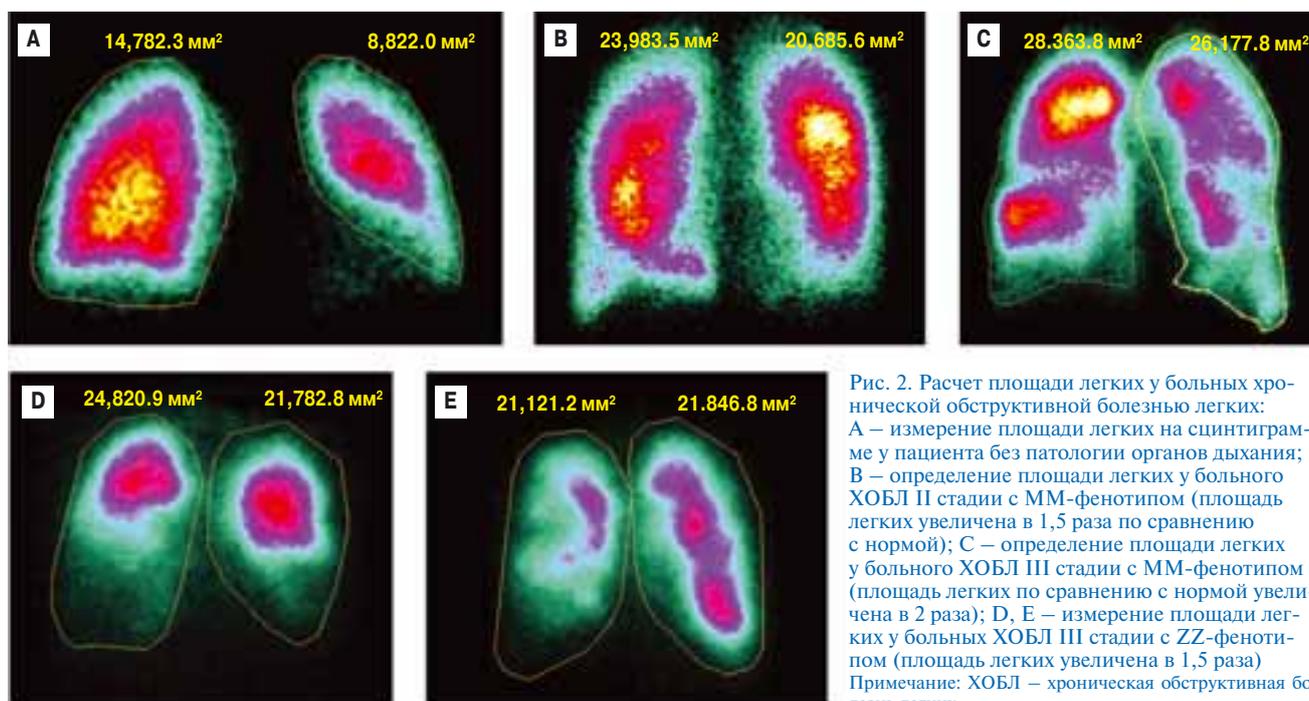


Рис. 2. Расчет площади легких у больных хронической обструктивной болезнью легких: А – измерение площади легких на скintiграмме у пациента без патологии органов дыхания; В – определение площади легких у больного ХОБЛ II стадии с ММ-фенотипом (площадь легких увеличена в 1,5 раза по сравнению с нормой); С – определение площади легких у больного ХОБЛ III стадии с ММ-фенотипом (площадь легких по сравнению с нормой увеличена в 2 раза); D, E – измерение площади легких у больных ХОБЛ III стадии с ZZ-фенотипом (площадь легких увеличена в 1,5 раза) Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 2. Calculation of the lung area in patients with chronic obstructive pulmonary disease:

A, scintigraphic measurement of the lung area in a patient without respiratory diseases; B, the lung area in a patient with COPD stage 2 and MM phenotype (the lung area is 1.5-fold larger than the normal); C, the lung area in a patient with COPD stage 3 and MM phenotype (the lung area is twice larger than the normal); D and E, the lung area in a patient with COPD stage 2 and ZZ phenotype (the lung area is 1.5-fold larger than the normal)

женной ($> 50\%$) степени – у $39,3 \pm 3,3\%$ больных; существенной разницы изменений кровотока при разных фенотипах ХОБЛ не наблюдалось. Однако у больных ХОБЛ III стадии выявлены различия в нарушении микроциркуляции в зависимости от фенотипа. У пациентов с ММ-фенотипом локальные зоны с отсутствием перфузии сегментарного уровня определялись в $34,8 \pm 3,2\%$, субсегментарного уровня – в $83,2 \pm 2,3\%$ наблюдений. У 63% больных нарушения кровотока выявлены в проекции верхних долей легких с распространением на средние доли. Нарушения перфузии с преимущественным расположением в нижних долях легких выявлены в $17,6\%$, с гомогенно расположенными локальными дефектами накопления РФП – в $19,3\%$ случаев. У 68% пациентов с ZZ-фенотипом определялись значительные, разной формы и размеров локальные нарушения микроциркуляции, преимущественно в нижних долях легких (рис. 2D, E) ($p < 0,04$), что достоверно выше ($p < 0,005$), чем при ММ-фенотипе. При расчете площади легких на скintiграммах у пациентов с ХОБЛ III стадии с ММ-фенотипом площадь легких увеличивается в сравнении с нормой в 2 раза (см. рис. 2C), а у пациентов с ZZ-фенотипом – в 1,5 раза, что соответствует площади легких, выявляемой у больных ХОБЛ II стадии с ММ-фенотипом (см. рис. 2B). При количественном расчете микроциркуляции дефицит перфузии у пациентов с ММ-фенотипом составил $54,6 \pm 3,5$, с ZZ-фенотипом – $63,3 \pm 6,4$ ($p < 0,04$).

При проведении МСКТ признаки бронхообструктивных нарушений (неравномерность легочной вентиляции) выявлены у 83% , «воздушные ло-

вушки» – у $51,4\%$; участки центриацинарной эмфиземы – у $59,6\%$ пациентов, панлобулярной эмфиземы – у 36% больных ХОБЛ II стадии, что свидетельствовало о структурных изменениях в паренхиме легких, характерных для обструктивной патологии легких, при этом существенных различий структурно-функциональных изменений в легких у больных разных генотипов не выявлено. Напротив, у пациентов с ХОБЛ III стадии при анализе изменений в паренхиме легких получены следующие результаты: при ZZ-фенотипе ($n = 9$) эмфизематозной перестройке подверглось $> 70\%$ легочной ткани в общем объеме легких, что соответствовало выраженной эмфиземе легких (рис. 3), достоверно чаще ($p < 0,05$) выявлялась панацинарная эмфизема, структурные изменения паренхимы легких преобладали в нижних отделах.

У пациентов с ММ-фенотипом протяженность эмфизематозно измененной ткани составляла $51–75\%$. Гомогенное распределение эмфизематозно измененных участков определялось у 27 ($31,7\%$) обследованных, гетерогенное – у 58 ($69,3\%$). Достоверно чаще отмечались буллезные изменения паренхимы легких ($p < 0,05$). Преимущественно верхнедолевая локализация определялась у 32 ($55,2\%$), нижнедолевая – у 11 ($18,9\%$) пациентов с гетерогенной формой распределения буллезных изменений. У 10 ($11,7\%$) больных выявлены гигантские буллы, занимавшие практически все верхние и средние отделы обоих легких. Окружавшая их легочная ткань была поджата и фиброзирована. Структурные эмфизематозные изменения с преимущественным расположением в нижних долях легких выявлены только у 14% ,

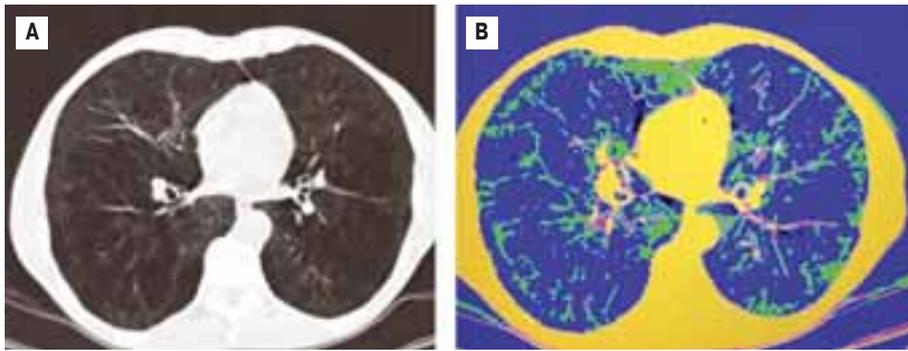


Рис. 3. Данные мультиспиральной компьютерной томографии: А – томограмма больного М. 42 лет, диагноз ХОБЛ, ZZ-фенотип, панлобулярная эмфизема; В – индекс эмфиземы > 75 % общего объема легочной ткани
Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.
Figure 3. Multi spiral computed tomography scans: A, scans of the patient M., 42 years old, diagnosed with COPD, panlobular emphysema and ZZ phenotype; B, the emphysema index is > 75% of the total volume of the lung tissue

пациентов, что достоверно ($p < 0,005$) ниже, чем при ZZ-фенотипе.

При определении расчетного систолического давления в ЛА у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения независимо от выявляемого фенотипа достоверного повышения давления не выявлено ($p > 0,05$). При прогрессировании заболевания отмечалось умеренное повышение давления в ЛА до $40,0 \pm 2,9$ мм рт. ст., при этом достоверной зависимости у больных ХОБЛ – носителей разных фенотипов α_1 -АТ – не выявлено.

Таким образом, по мере нарастания степени тяжести ХОБЛ увеличиваются концентрация маркеров ЭД, повышается содержание VEGF, участвующего в перестройке стенок ЛА, прежде всего гипертрофии. Повреждение эндотелия приводит к нарушению эндотелий-зависимой регуляции сосудистого тонуса и двигательной активности стенки сосудов. Известно, что эндотелий опосредует внутриорганный синхронизацию микроциркуляторных реакций, обеспечивая путь с низким сопротивлением для распространения локально возникших изменений мембранного потенциала вдоль стенок артериол и осуществляя продольную связь эндотелиальных и гладкомышечных клеток через щелевые контакты (коннексоны) [16]. В исследовании *Н.А.Кузубовой и соавт.* [17] доказано, что расстройство вазорегулирующей функции эндотелия в результате дисбаланса продукции вазоконстрикторных и вазодилатирующих субстанций непосредственно отражается на состоянии легочной микроциркуляции у 72 % больных ХОБЛ.

В результате анализа изменений микроциркуляции в легких у больных ХОБЛ – носителей разных фенотипов α_1 -АТ – при среднетяжелом течении заболевания отличий дисциркуляторных изменений в легочном микрососудистом русле не выявлено. Однако при прогрессировании заболевания отмечается разница в степени дефицита перфузии, изменении площади легких. У больных ХОБЛ с ZZ-фенотипом изменения легочного кровотока были более существенными, чем у пациентов с нормальным фенотипом, а площадь легких – меньше, что связано с преимущественным развитием панлобулярной эмфиземы. У больных ХОБЛ тяжелого течения с MM-фенотипом α_1 -АТ чаще развивается буллезная эмфизема. В исследованиях *K. Bellacen et al.* [18] у пациентов с ХОБЛ выявлено существенное снижение

протективных свойств дефектных фенотипических форм α_1 -АТ, что способствует формированию более выраженных сосудистых повреждений легочной ткани.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой степени корреляции ($r = 0,75$) нарушений микроциркуляторной функции и изменений основных маркеров ЭД. При сопоставлении результатов перфузионной сцинтиграфии и МСКТ установлено, что нарушения микроциркуляции в легких всегда были более выраженными, чем структурные изменения, и имели среднюю степень зависимости ($r = 0,59$) от повышения расчетного давления в ЛА. Необходимо отметить, что у больных ХОБЛ даже значительные расстройства кровообращения в легких не сопровождались адекватным повышением давления в системе малого круга кровообращения. Расчетное систолическое давление у большинства пациентов составило $32,8 \pm 2,9$ мм рт. ст., значения максимально достигали $40,4 \pm 2,1$ мм рт. ст., т. е. классифицировалась легкая ЛГ. Причина этого несоответствия до конца не изучена. Однако в многочисленных исследованиях [14, 15, 19] подчеркивается, что к развитию ЛГ приводят множество факторов: повреждение эндотелия, ремоделирование легочных сосудов, сокращение площади капиллярного русла, повышение сердечного выброса вследствие гиперкапнии и ацидоза. Вполне вероятно, что несоответствие выраженности структурно-функциональных изменений, легочной микроциркуляции и повышения давления в ЛА может быть обусловлено мобилизацией сосудистого резерва за счет раскрытия капилляров и увеличения емкости капиллярного русла, что способствует поддержанию стабильных параметров легочного тока крови и насыщению ее кислородом. В исследованиях у больных ХОБЛ тяжелого и крайнего течения при повышении давления в ЛА на сцинтиграммах наблюдались участки гиперперфузии [20]. Такой компенсаторный механизм может существовать в течение длительного времени, но в дальнейшем, по мере истощения компенсаторных возможностей, обуславливающих повышение «пропускной способности» сосудистого русла легких, кислорода в альвеолах становится недостаточно для насыщения всей массы быстроперфузируемой венозной крови, включается механизм, ограничивающий сам этот приток – спазм ЛА, что приводит к развитию легочной артериальной гипертензии.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- по мере нарастания степени тяжести ХОБЛ показатели маркеров ЭД увеличивались, при этом уровень АПФ существенно снижался;
- изменения в легочном микрососудистом русле у больных ХОБЛ среднетяжелого течения с разными фенотипами α_1 -АТ не различались. При прогрессировании заболевания появлялись различия в степени дефицита перфузии и изменении площади легких: у больных ХОБЛ с ZZ-фенотипом дефицит перфузии выше, а площадь легких меньше, чем у больных нормальным вариантом PI-гена (MM-фенотип);
- независимо от степени тяжести ХОБЛ и фенотипа α_1 -АТ нарушения микроциркуляции в легких всегда более выражены по сравнению со структурными изменениями в паренхиме, что свидетельствует о первичном поражении сосудистого русла;
- повышение давления в ЛА зависит от степени тяжести заболевания и не различалось у больных ХОБЛ с разными фенотипами α_1 -АТ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Иванова Е.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения трудоспособного возраста по причине болезней органов дыхания в 2010–2012 гг. *Пульмонология*. 2015; 25 (3): 291–297. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297.
2. Tanash H.A., Riise G.C., Hansson L. et al. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe α_1 -antitrypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J. Heart Lung Transplant*. 2011; 30 (12): 1342–1347. DOI: 10.1016/j.healun.2011.07.003.
3. Marčić L., Vceva A., Visević R. et al. Assessment of endothelial dysfunction by measuring von Willebrand factor and exhaled nitric oxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Coll. Antropol.* 2013; 37 (4): 1153–1160.
4. Sohrab S., Petrusca D.N., Lockett A.D. et al. Mechanism of alpha-1-antitrypsin endocytosis by lung endothelium. *FASEB J.* 2009; 23 (9): 3149–3158. DOI: 10.1096/fj.09-129304.
5. Lockett A.D., Brown M.B., Santos-Falkon N. et al. Active trafficking of alpha-1-antitrypsin across the lung endothelium. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e93979. DOI: 10.1371/journal.pone.0093979.
6. Жигальцова-Кучинская О.А., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г. и др. Дефицит альфа-1-антитрипсина: генетические основы, эпидемиология, значение в развитии бронхолегочной патологии. *Вестник ВГМУ*. 2015; 14 (6): 39–52.
7. Yamasaki M., Sendall T.J., Pearce M.C. et al. Molecular basis of α_1 -antitrypsin deficiency revealed by the structure of a domain-swapped trimer. *EMBO Rep.* 2011; 12 (10): 1011–1017. DOI: 10.1038/embor.2011.171.

8. Piras B., Ferrarotti I., Lara B. et al. Clinical phenotypes of Italian and Spanish patients with α_1 -antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (1): 54–64. DOI: 10.1183/09031936.00104712.
9. Первакова М.Ю., Эмануэль В.Л., Суркова Е.А. и др. Сопоставление методов электрофореза, иммунотурбидиметрического измерения и фенотипирования альфа-1-антитрипсина для диагностики альфа-1-антитрипсина недостаточности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 10: 28–31.
10. Tudor R.M., Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (8): 2749–2755. DOI: 10.1172/JCI160324.
11. Goetz R., Mohammadi M., Exploring mechanisms of FGF signalling through the lens of structural biology. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2013. 14 (3): 166–180. DOI: 10.1038/nrm3528.
12. Katoh M., Nakagama H. FGF receptors: cancer biology and therapeutics. *Med. Res. Rev.* 2014; 34 (2): 280–300. DOI: 10.1002/med.21288.
13. Shrikrishna D., Astin R., Kemp P.R., Hopkinson N.S. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Sci. (Lond)*. 2012; 123 (8): 487–498. DOI: 10.1042/CS20120081.
14. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при хронических респираторных заболеваниях. Атмосфера. *Пульмонология и аллергология*. 2010; 2: 1–10.
15. Rossi A., Aisanov Z., Avdeev S. et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir. Med.* 2015, 109 (7): 785–802. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.03.010.
16. Schmidt K., Windler R., de Wit C. Communication through gap junctions in the endothelium. *Adv. Pharmacol.* 2016; 77: 209–240. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.04.004.
17. Кузубова Н.А., Гичкин А.Ю., Перлей В.Е. Вазорегулирующая функция эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и возможности ее медикаментозной коррекции. *Вестник современной клинической медицины*. 2010; 3 (3): 21–26.
18. Bellacen K., Kalay N., Ozeri E. et al. Revascularization of pancreatic islet allografts is enhanced by α -1-antitrypsin under anti-inflammatory conditions. *Cell. Transplant.* 2013; 22 (11): 2129–2133. DOI: 10.3727/096368912X657701.
19. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Шарафутдинова Л.А., Аллабердина Д.У. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, связь с системным воспалением. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 2: 52.
20. Амосов В.И., Золотницкая В.П., Сперанская А.А., Лукина О.В. Морфофункциональные изменения в легких при развитии хронической дыхательной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2015; 5 (1): 35–44.

Поступила 31.01.17

References

1. Ivanova E.V., Bilichenko T.N., and Chuchalin A.G. Morbidity and mortality of respiratory disease in employable population in 2010 – 2012. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (3): 291–297 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297.

2. Tanash H.A., Riise G.C., Hansson L. et al. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe α_1 -antitrypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J. Heart Lung Transplant.* 2011; 30 (12): 1342–1347. DOI: 10.1016/j.healun.2011.07.003.
3. Marčić L., Vceva A., Visević R. et al. Assessment of endothelial dysfunction by measuring von Willebrand factor and exhaled nitric oxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Coll. Antropol.* 2013; 37 (4): 1153–1160.
4. Sohrab S., Petrusca D.N., Lockett A.D. et al. Mechanism of alpha-1-antitrypsin endocytosis by lung endothelium. *FASEB J.* 2009; 23 (9): 3149–3158. DOI: 10.1096/fj.09-129304.
5. Lockett A.D., Brown M.B., Santos-Falkon N. et al. Active trafficking of alpha-1-antitrypsin across the lung endothelium. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e93979. DOI: 10.1371/journal.pone.0093979.
6. Zhigal'tsova-Kuchinskaya O.A., Sivitskaya L.N., Danilenko N.G. et al. Alfa-1-antitrypsin deficiency: genetic basis, epidemiology, and a clinical role for development of respiratory diseases. *Vestnik VGMU.* 2015; 14 (6): 39–52 (in Russian).
7. Yamasaki M., Sendall T.J., Pearce M.C. et al. Molecular basis of α_1 -antitrypsin deficiency revealed by the structure of a domain-swapped trimer. *EMBO Rep.* 2011; 12 (10): 1011–1017. DOI: 10.1038/embor.2011.171.
8. Piras B., Ferrarotti I., Lara B. et al. Clinical phenotypes of Italian and Spanish patients with α_1 -antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (1): 54–64. DOI: 10.1183/09031936.00104712.
9. Pervakova M.Yu., Emanuel' V.L., Surkova E.A. et al. A comparison of electrophoresis, immunoturbidimetric measurement and phenotyping of alfa-1-antitrypsin in diagnosis of alfa-1-antitrypsin deficiency. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2015; 10: 28–31 (in Russian).
10. Tuder R.M., Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (8): 2749–2755. DOI: 10.1172/JCI60324.
11. Goetz R., Mohammadi M., Exploring mechanisms of FGF signalling through the lens of structural biology. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2013. 14 (3): 166–180. DOI: 10.1038/nrm3528.
12. Katoh M., Nakagama H. FGF receptors: cancer biology and therapeutics. *Med. Res. Rev.* 2014; 34 (2): 280–300. DOI: 10.1002/med.21288.
13. Shrikrishna D., Astin R., Kemp P.R., Hopkinson N.S. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Sci. (Lond).* 2012; 123 (8): 487–498. DOI: 10.1042/CS20120081.
14. Avdeev S.N. Pulmonary hypertension in chronic respiratory diseases. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2010; 2: 1–10 (in Russian).
15. Rossi A., Aisanov Z., Avdeev S. et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir. Med.* 2015, 109 (7): 785–802. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.03.010.
16. Schmidt K., Windler R., de Wit C. Communication through gap junctions in the endothelium. *Adv. Pharmacol.* 2016; 77: 209–240. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.04.004.
17. Kuzubova N.A., Gichkin A.Yu., and Perley V.E. Vaso-regulatory function of endothelium in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pharmacological correction. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2010; 3 (3): 21–26 (in Russian).
18. Bellacen K., Kalay N., Ozeri E. et al. Revascularization of pancreatic islet allografts is enhanced by α -1-antitrypsin under anti-inflammatory conditions. *Cell. Transplant.* 2013; 22 (11): 2129–2133. DOI: 10.3727/096368912X657701.
19. Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Sharafutdinova L.A., and Allaberdina D.U. Chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension: the clinical course and relation to systemic inflammation. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015; 2: 52 (in Russian).
20. Amosov V.I., Zolotnitskaya V.P., Speranskaya A.A., and Lukina O.V. Morphological and functional abnormalities in the lungs in patients with chronic respiratory failure caused by chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoy diagnostiki.* 2015; 5 (1): 35–44 (in Russian).

Received January 31, 2017