

МИКРОСОСУДИСТАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Кудряшева И. А.¹, Новикова Н. Е.², Ахминеева А. Х.¹

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Астрахань, Россия (414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121), e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru; Негосударственное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть», Астрахань, Россия (414057, Астрахань, ул. Кубанская, 5)

В данной работе были изучены особенности состояния кожной микроциркуляции у больных хронической обструктивной болезнью легких с различным генотипом по полиморфизму гена второй фазы детоксикации NAT2, в зависимости от характера ее течения и наличия ассоциированной сердечно-сосудистой патологии. Были выявлены выраженные нарушения потоковых свойств крови у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Изучение показателей базального кровотока в сочетании с результатами окклюзионной пробы позволило определить различные гемодинамические типы микроциркуляции у больных хронической обструктивной болезнью легких с ассоциированной сердечно-сосудистой патологией. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о нарастании нарушений в системе кожной микроциркуляции по мере прогрессирования хронической обструктивной болезни легких, а также о взаимосвязи показателей периферической гемодинамики.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), гемодинамические типы микроциркуляции, периферическая гемодинамика, детоксикация.

MICROVASCULAR REACTIVITY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ASSOCIATED WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

Kudryasheva I. A.¹, Novikova N. E.², Ahmineeva A. K.¹

¹State budget educational institution of higher professional education «Astrakhan state medical academy», Astrakhan, Russia (414000, Astrakhan, Bakinskaya Street, 121), e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru; ²Non-state institution of public health "Health part", Astrakhan, Russia (414057, Astrakhan, Kubanskaya Street, 5)

In this paper we have studied the features of the skin microcirculation state in patients with chronic obstructive pulmonary disease with a different genotype polymorphism of the gene for the second phase of NAT2 detoxification depending on the nature of its course and the presence of associated cardiovascular pathology. It had been revealed the strong distructions of blood stream at patients with chronic obstructive pulmonary disease. The study of basal blood flow indices in combination with the results of occlusion test allowed to determine different hemodynamics types of microcirculatory in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The results of the research indicate the growth of pathology in the system of skin microcirculation with the progression of chronic obstructive pulmonary disease, as well as the interconnection of peripheral hemodynamics indices.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), hemodynamic types of microcirculation, peripheral hemodynamics, detoxication.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время является одной из самых распространенных заболеваний органов дыхания, приводящих к временной нетрудоспособности и смертности большого количества пациентов [3, 8]. Ведущей причиной летальности больных с ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения являются сердечно-сосудистые заболевания [10].

Представления о взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии и ХОБЛ стали стремительно меняться, это связано с получением данных о структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с коморбидной патологией [2, 6]. В настоящее время проблему ассоциированной патологии хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний следует рассматривать не только как сочетание разных заболе-

ваний, но и как взаимоотношающиеся состояния с общими патогенетическими звеньями. Во всем мире неуклонно растет заболеваемость как сердечно-сосудистой, так и бронхолегочной патологией [1, 2, 4, 5].

Известно, что эндотелий сосудов принимает участие в регуляции сосудистого тонуса, гомеостаза, адгезии, пролиферации клеток сосудов, влиянии на развитие процессов воспаления и иммунные механизмы [5, 7]. Изменение микрогемодинамики является важнейшим звеном патогенеза как бронхолегочных, так и сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Однако работ по изучению состояния системной микроциркуляции у больных ХОБЛ с различным генотипом по полиморфизму гена второй фазы детоксикации NAT2 в зависимости от характера ее течения и наличия ассоциированной сердечно-сосудистой патологии нам встретить не удалось.

Цель исследования: изучить особенности состояния кожной микроциркуляции у больных ХОБЛ с различным генотипом по полиморфизму гена второй фазы детоксикации NAT2 в зависимости от характера ее течения и наличия ассоциированной сердечно-сосудистой патологии.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 90 больных, находящихся на обследовании и стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 имени В. И. Ленина» г. Астрахани в связи с обострением хронической обструктивной болезни легких в течение 2009–2011 гг., и 30 практически здоровых лиц.

Диагноз ХОБЛ и стадии заболевания устанавливался по рекомендациям, представленным программой «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких» [3], и с учетом клинических рекомендаций, разработанных Российским респираторным обществом, на основании жалоб на хронический кашель с мокротой, одышку, наличия факторов риска в анамнезе и результатов исследования функции внешнего дыхания (постбронходилатационное отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ <70 %).

Критерии включения: больные ХОБЛ, как при наличии, так и при отсутствии сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии.

Возраст обследованных больных колебался от 36 до 83 лет (средний возраст 62,9±1,1(10,4) года. Средняя длительность заболевания – 17,5±0,9 года. У мужчин средняя длительность заболевания была достоверно ($p<0,05$) выше, чем у женщин (18,8±1,1 против 14,3±1,5 лет соответственно).

Доля курящих составила 87,8 % (79 человек), среди мужчин – 96,9 % (62 человека), среди женщин – 65,4 % (17 человек). Злостных курильщиков было 54 человека (68,4 %), экс-курильщиков – 16 (20,3 %). Средний индекс курения составил 32,6±2 пачка/лет.

Средняя частота обострения заболевания в год у больных ХОБЛ составила $2,2 \pm 0,1$ раза. Согласно данным спирографического исследования, 25 больных ХОБЛ имели II стадию, которая характеризовалась $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70 \%$, $ОФВ_1$ в пределах от 50 до 80 %; 37 больных – III стадию, при которой $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70 \%$, $ОФВ_1$ в пределах от 30 % до 50 %, и 28 больных относились к IV стадии, имея $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70 \%$, $ОФВ_1 < 30 \%$ или $ОФВ_1$ в пределах от 30 до 50 % в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью или правожелудочковой хронической сердечной недостаточностью.

Наличие дыхательной недостаточности констатировалось при SaO_2 ниже 95 %. У 65 больных (72,2 %) отмечена дыхательная недостаточность I степени, у 25 (27,8 %) – II степени. У 55 больных ХОБЛ сочеталась с сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертония и / или ИБС).

Диагноз стабильной стенокардии выставляли в соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение стабильной стенокардии». Для оценки тяжести хронической сердечной недостаточности использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association - NYHA). Все пациенты с ХОБЛ получали стандартные схемы лечения, предусмотренные GOLD (пересмотра 2011 года) [3]. Применение дополнительных препаратов исследование не предусматривало.

В контрольную группу вошли 30 здоровых добровольцев: 19 (63,3 %) мужчин и 11 (36,7 %) женщин в возрасте от 39 до 78 лет (средний возраст $57,3 \pm 11,0$ года), без клинических, лабораторных и функциональных признаков воспаления, обструкции бронхов, ИБС и артериальной гипертонии. Доля курящих в контрольной группе составила 76,7 %, индекс курения $25,2 \pm 3,3$ пачка/лет.

Изучение параметров, отражающих структурно-функциональное состояние сердца, проводили методом эхокардиографии (Эхо-КС) на ультразвуковом сканере «Vivid 7» (GEV-ingmedUltrasoundAS, Норвегия) в одномерном (М), двумерном (В) режимах и в режиме доплер-эхокардиоскопии (частота датчика 3,5 МГц) по стандартной методике.

Состояние микроциркуляции оценивалось с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-02, НПП «Лазма» (г. Москва).

На первом этапе рассчитывали значения изменения перфузии: среднее арифметическое значение величины перфузии (ПМ), среднее квадратическое отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения (СКО или флакс) и коэффициент вариации (K_v). Далее при помощи программной реализации вейвлет-преобразования производился амплитудно-частотный анализ ритмов кровотока с определением максимальных амплитуд низкочастотных (ALF), высокочастотных (АНФ) и пульсовых (ACF) колебаний. Для

исключения нестандартных условий проведения исследований анализировали не абсолютные величины амплитуд, а нормированные характеристики ритмов колебаний – А/СКО (где А – амплитуда колебаний, СКО – среднеквадратическое отклонение колебаний перфузии, средняя модуляция кровотока) частотных диапазонов.

Окклюзионную пробу использовали для оценки реактивности микрососудов, вазомоторной гиперемии, резерва капиллярного кровотока.

На основании данных об исходном кровотоке и реакции микроциркуляторного русла на проведение функциональных проб у каждого пациента делалось заключение о гемодинамическом типе микроциркуляции.

Генетическое исследование для определения полиморфизма гена второй фазы детоксикации NAT2 выполнялись в лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней Института Акушерства и гинекологии имени Д. О. Отта (г. Санкт-Петербург).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 7.0, StatSoft, Inc. Для сравнения частот встречаемости определенных типов реагирования микрососудистого эндотелия использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение. При сопоставлении результатов ЛДФ-тестирования у больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания отмечено снижение показателя микроциркуляции СКО и ALF по мере нарастания тяжести заболевания.

У больных ХОБЛ с III стадией заболевания показатель микроциркуляции был достоверно ($p=0,003$) ниже чем у пациентов со II стадией, а у больных с IV стадией достоверно ниже, чем у пациентов с II и III стадиями ($p=0,0001$ и $p=0,018$, соответственно).

Не выявлено достоверных различий в показателях ALF, ACF между больными ХОБЛ со II и III стадиями заболевания. Значение ALF у больных с IV стадией заболевания было достоверно ниже, чем у больных со II и III стадиями ($p=0,0003$ и $p=0,0004$, соответственно).

По данным корреляционного анализа у больных ХОБЛ выявлено наличие положительной достоверной корреляционной связи умеренной силы между показателем микроциркуляции и $ОФВ_1$ ($r=0,49$, $p=0,0001$), индексом Тиффно ($r=0,29$, $p=0,005$), SaO_2 ($r=0,35$, $p=0,001$).

Был проведен анализ показателей ЛДФ-тестирования у больных ХОБЛ в зависимости от наличия хронического легочного сердца и сердечно-сосудистой патологии.

У больных с хроническим легочным сердцем (ХЛС) отмечены достоверно ($p<0,001$) более низкие значения показателя микроциркуляции, СКО и ALF. У больных с ассоциированной сердечно-сосудистой патологией имели место достоверно более низкие показатели

микроциркуляции ($p=0,04$) и СКО ($p=0,02$). Не выявлено достоверных различий в показателях ЛДФ-граммы у больных ХОБЛ в зависимости от наличия того или иного сердечно-сосудистого заболевания (артериальная гипертония или ИБС). Несмотря на существующую проблему стандартизации данной методики, полученные результаты не противоречат имеющимся литературным данным и более полно описывают состояние микроциркуляторного русла при ХОБЛ в стадии ремиссии, в том числе в сочетании с нетяжелой кардиоваскулярной патологией.

У больных ХОБЛ имело место наличие обратной достоверной корреляционной связи умеренной силы между показателем микроциркуляции и размерами правого предсердия ($r=-0,35$, $p=0,001$), диастолическим размером правого желудочка ($r=-0,29$, $p=0,006$), толщиной передней стенки правого желудочка ($r=-0,38$, $p=0,0001$), средним давлением в легочной артерии ($r=-0,37$, $p=0,0001$).

Изучение показателей базальной микроциркуляции в сочетании с результатами окклюзионной пробы позволило определить различные гемодинамические типы микроциркуляции у больных ХОБЛ.

Выявлены статистически значимые различия в распределении гемодинамических типов микроциркуляции у больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания ($\chi^2=31,1$, $df=8$, $p=0,0001$).

В таблице 1 представлено распределение гемодинамических типов микроциркуляции в зависимости от наличия у больных ХОБЛ ассоциированной сердечно-сосудистой патологии.

Таблица 1

Распределение (абс/частота) гемодинамических типов микроциркуляции у больных ХОБЛ в зависимости от наличия сердечно-сосудистой патологии

Гемодинамический тип микроциркуляции	Больные ХОБЛ без ССЗ (n=35)	Больные ХОБЛ с ССЗ		
		Больные с АГ (n=19)	Больные с ИБС (n=18)	Больные с АГ и ИБС (n=18)
нормоциркуляторный	9/0,257	1/0,053	1/0,057	–
гиперемический	9/0,257	6/0,316	4/0,222	1/0,056
спастический	1/0,028	6/0,316	4/0,222	3/0,167
застойный	14/0,40	3/0,158	6/0,333	11/0,611
стазический	2/0,057	3/0,158	3/0,168	3/0,167
Достоверность отличий	$\chi^2=26,5$, $df=12$, $p=0,009$			

При наличии у больных ХОБЛ с артериальной гипертонией (АГ) и ишемической болезнью легких (ИБС) выявлялись более выраженные нарушения микроциркуляции, характерные для таких неблагоприятных гемодинамических типов, как застойный и стазический.

В целом различия в распределении гемодинамических типов микроциркуляции у больных ХОБЛ в зависимости наличия сердечно-сосудистых заболеваний были статистически значимыми ($\chi^2=26,5$, $df=12$, $p=0,009$).

Среди больных ХОБЛ как без сердечно-сосудистой патологии, так и при ее наличии выявлены статистически значимые различия в распределении гемодинамических типов микроциркуляции в зависимости от наличия легочного сердца ($\chi^2=19,2$, $df=4$, $p=0,0007$ и $\chi^2=26,3$, $df=4$, $p=0,00003$ соответственно). Преобладающим гемодинамическим типом микроциркуляции у больных с легочным сердцем без сердечно-сосудистой патологии был застойный (выявлен в 68,8 % случаев), а при сочетании с АГ и/или ИБС – застойный и стазический (выявлены в 45 % случаев каждый).

Результаты определения малонового диальдегида в сыворотке крови у больных ХОБЛ с различными гемодинамическими типами микроциркуляции представлены в таблице 2.

Таблица 2

Уровень малонового диальдегида в сыворотке крови у больных ХОБЛ с различными типами микроциркуляции

Гемодинамический тип микроциркуляции	Уровень малонового диальдегида в сыворотке крови, моль/л			
	В целом больные ХОБЛ (n=90)	Больные ХОБЛ со II стадией (n=25)	Больные ХОБЛ с III стадией (n=37)	Больные ХОБЛ IV стадией (n=28)
нормоциркуляторный	13,1 ±1,28	4,7 ±1,05	12,2±1,05	–
гиперемический	16,6 ±1,58	6,18±1,06	17,1 ±1,07	18,6 ±1,42
спастический	17,3 ±1,65	7,88 ±1,05	15,1 ±1,06	16,7±1,21
застойный	18,2±1,29	8,5 ±1,2	18,8±1,2	14,7±1,41
стазический	18,8±1,39	–	17,8±1,43	17,4 ±1,48
достоверность различий	H=43,9, p<0,0001	H=4,9 P=0,18	H=17,1 P=0,002	H=6,7 P=0,083

При одинаковой степени тяжести заболевания больных ХОБЛ со стазическим гемодинамическим типом микроциркуляции имел достоверно ($p<0,05$) более высокий уровень малонового диальдегида в сыворотке крови.

Проведенный корреляционный анализ выявил у больных ХОБЛ наличие обратной умеренной силы достоверной корреляционной связи между показателем микроциркуляции, ALF и уровнем малонового диальдегида в сыворотке крови ($r=-0,63$, $p=0,0001$ и $r=-0,51$, $p=0,0001$ соответственно).

Нами не выявлено статистически значимых различий в распределении гемодинамических типов в зависимости от характера генотипа по полиморфизму гена второй фазы детоксикации NAT2 ($\chi^2=2,66$, $df=4$, $p=0,663$). Вместе с тем, у больных ХОБЛ, имеющих S/F + F/F генотип полиморфизма гена второй фазы детоксикации NAT2, определялся достоверно более низкий показатель микроциркуляции ($p=0,04$).

Выводы. В результате исследования были выявлены выраженные нарушения потоковых свойств крови у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Эти нарушения отчетливо проявились на макро- и микроуровне циркуляции и возникали уже на ранних стадиях заболевания, прогрессируя по мере нарастания тяжести процесса. С увеличением стадии заболевания возрастало количество лиц, имеющих патологические гемодинамические типы микроциркуляции. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о нарастании нарушений в системе периферической гемодинамики по мере прогрессирования ХОБЛ, а также о взаимосвязи показателей периферической гемодинамики.

Список литературы

1. Бабак О. Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / О. Я. Бабак, Ю. Н. Шапошникова, В. Д. Немцова // Украинский терапевтический журнал. – 2004. – № 1. – С. 14–22.
2. Багреева С. М. Особенности клинического течения и структурно-функциональной перестройки микроциркуляторного русла у больных ИБС, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких / С. М. Багреева, А. А. Гарганеева // Медицина в Кузбассе. – 2010. – № 4. – С. 25–29.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Перевод с англ., под ред. А. С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.
4. Карпов Ю. А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин, О. А. Фомичева // Сердце. – 2003. – Т. 2. – № 4 (10). – С. 190–192.
5. Кароли Н. А. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая патология: клинико-функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Саратов, 2007. – 48 с.
6. Куваев Ю. В. Эндотелиальная дисфункция у курящих и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / В. С. Куваев, Ю. В. Богданова, М. А. Селихова, В. И. Купаев,

И. Л. Давыдкин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2012. – Т. 14. – № 5 (2). – С. 463–467.

7. Сундукова Е. А. Клинико-функциональные и морфологические особенности хронического легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дис. ... к-та мед. наук. – Благовещенск, 2006. – 25 с.

8. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.

9. Endemann D. H. Endothelial dysfunction / D. H. Endemann, E. L. Schiffrin // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – № 15 (8). – P. 1983–1992.

10. Hansel A. L. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis / A.L. Hansel, J.A. Walk, J.B. Soriano // Eur. Respir. J. – 2003. – № 22 (5). – P. 809–814.

Рецензенты:

Демидов Алексей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Астрахань.

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Астрахань.