

МАРКЕРЫ ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ СОЧЕТАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ахминеева А. Х., Севостьянова И. В., Полунина О. С., Воронина Л. П.

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Астрахань, Россия (414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121), e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru

У 35 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), у 35 больных артериальной гипертензией (АГ) и у 40 пациентов с сочетанной патологией (ХОБЛ+АГ) изучено содержание в плазме крови эндотелина-1 и натрийуретического пептида типа С. В группах пациентов с монозоологией (ХОБЛ, АГ) и у пациентов с коморбидным состоянием (ХОБЛ+АГ) диагностирована эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся гиперпродукцией эндотелина-1 (ЭТ-1) и натрийуретического пептида типа С (НУПС). Обнаружено статистически значимое увеличение уровня НУПС в группе больных ХОБЛ+АГ, по сравнению с монозоологией (АГ, ХОБЛ), тогда как уровень ЭТ-1 при сочетании ХОБЛ+АГ остался сопоставим с уровнями в группах больных ХОБЛ и АГ. Это указывает на то, что натрийуретический пептид типа С является более тонким и чувствительным, хотя и косвенным, маркером эндотелиальной дисфункции, по сравнению с эндотелином-1, и на больший дефицит оксида азота при сочетании ХОБЛ+АГ, по сравнению с монозоологией (АГ, ХОБЛ). Общим свойством микрососудистого эндотелия, характерным как для монозоологии (ХОБЛ, АГ), так и для коморбидного состояния (ХОБЛ+АГ), являлось уменьшение продолжительности вазодилатации, указывающее на развитие дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, эндотелин-1, натрийуретический пептид типа С, эндотелиальная дисфункция.

MARKERS OF VASOREGULATING ENDOTHELIAL FUNCTION IN COMBINATION WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

Akhmineeva A. K., Sevostyanova I. V., Polunina O. S., Voronina L. P.

State budget educational institution of higher professional education «Astrakhan state medical academy», Astrakhan, Russia (414000, Astrakhan, Bakinskaya Street, 121), e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru

The content of endothelin-1 and C-type natriuretic peptide in blood plasma has been studied in 35 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in 35 patients with arterial hypertension (AH) and in 40 patients with associated pathology (COPD+AH). In the groups of patients with monozology (COPD, AH) and in patients with a comorbid condition (COPD+AH) we diagnosed endothelial dysfunction, manifested by overproduction of endothelin-1 (ET-1) and C-type natriuretic peptide (CNUP). Statistically significant increase in the level of CNUP has been detected in patients with COPD+AH, compared with monozology (AH, COPD), while the level of ET-1 in combination with COPD+AH remained comparable with levels in the groups of patients with COPD and AH. This indicates the fact that C-type natriuretic peptide is a more delicate and sensitive, although an indirect marker of endothelial dysfunction as compared with endothelin-1. This also indicates a greater deficit of nitric oxide in combination with COPD+AH compared with monozology (AH, COPD). The common property of microvascular endothelium, typical of both monozology (COPD, AH) and comorbid conditions (COPD+AH), was the reduction of the duration of vasodilation, that indicated the development of endothelial dysfunction.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, endothelin-1, C-type natriuretic peptide, endothelial dysfunction.

Введение. Среди пациентов первичного звена здравоохранения широко представлены пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), не менее часто встреча-

ются и больные артериальной гипертензией (АГ). У определенной части больных регистрируется сочетанная патология. Частота артериальной гипертензии у больных ХОБЛ колеблется в довольно широком диапазоне – от 6,8 до 76,3 %, в среднем составляя 34,3 % [4]. Патогенетическая связь этих заболеваний определяется заинтересованностью малого круга кровообращения с формированием в конечном итоге легочной гипертензии, гипертрофии сердца и легочно-сердечной недостаточности [7]. Трудную задачу составляет на сегодняшний день ранняя диагностика АГ у больных ХОБЛ. Чрезвычайно широкая субъективная и объективная симптоматика ХОБЛ ступеневато маскирует симптоматику артериальной гипертензии, что влечет за собой позднюю диагностику заболевания и, соответственно, несвоевременное лечение [3].

Актуальность проблемы сочетания АГ и ХОБЛ указывает на необходимость изучения патогенетических особенностей возникновения и совершенствования диагностических мероприятий, в том числе на микрососудистом уровне.

Цель исследования. Оценить состояние сосудистого эндотелия у пациентов с коморбидной патологией (ХОБЛ+АГ), исследуя содержание биохимических маркеров вазорегулирующей функции (эндотелина-1 и натрийуретического пептида типа С) и типы реагирования микрососудистого эндотелия.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых – кандидатов наук за проект «Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитии респираторно-кардиальной коморбидности» (МК-5572.2013.7). Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012, протокол № 2). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

Для выполнения поставленной цели в общей сложности было обследовано 137 человек в возрасте от 50 до 65 лет. Динамическое наблюдение за пациентами и их комплексное лабораторное и инструментально-функциональное обследование осуществлялось в условиях объединения стационар-поликлиника ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 имени В. И. Ленина». Были выделены 4 группы пациентов: пациенты с ХОБЛ 2–3 стадии (35 человек), пациенты с АГ 2 стадии (35 человек), пациенты с сочетанием ХОБЛ+АГ (40 человек) и группа соматически здоровых лиц (27 человек).

Средний возраст обследованных больных составил $62,9 \pm 1,1$ года. По половому признаку преобладали мужчины – 71,1 %; женщин было 28,9 %. Средний возраст мужчин составил $62,7 \pm 1,3$ года, женщин – $60,2 \pm 2,2$ года. У пациентов с сочетанием ХОБЛ+АГ артериальная гипертензия развилась на фоне уже диагностированной хронической обструктивной болезни легких. Длительность АГ составила $7,8 \pm 2,5$ лет.

Диагноз ХОБЛ и стадии заболевания устанавливались по рекомендациям, представленным программой «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких» [1]. Диагноз АГ, определение стадии, расчет риска развития осложнений определялись на основании данных анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований согласно национальным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению АГ (2001, 2005, 2008 гг.).

Критерии исключения: сопутствующие болезни органов дыхания (рак, туберкулез, пневмония), злокачественные новообразования любой локализации, системные заболевания соединительной ткани, эндокринная патология, тяжелая почечная или печеночная недостаточность, острые и хронические воспалительные заболевания в фазе обострения.

Определение натрийуретического пептида типа С (НУПС) в плазме крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем "NT-proCNP" ("Biomedica Medizinprodukte GmbH&Co KG", Австрия). Определение эндотелина-1 (ЭТ-1) в образцах плазмы осуществлялось с помощью иммуноферментного набора для количественного определения («Biomedica», Германия).

Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия осуществлялось методом лазерной доплеровской флоуметрии, дополненной ионофоретической пробой с ацетилхолином. Пробник устанавливался на наружной поверхности левого предплечья в исследуемой точке. Электрод противоположной полярности фиксировался на запястье правой руки. В ходе ионофоретической пробы в течение первой минуты проводилась предварительная регистрация исходного уровня периферического кровотока, затем при силе тока 5 мкА в течение 3 минут осуществлялся локальный ионофорез препарата (5 %-ный раствор ацетилхолина). После прекращения действия тока запись продолжали до восстановления кровотока [5]. На основании данных ионофоретической пробы у каждого пациента нами делалось заключение о типе реагирования микрососудистого эндотелия. Для определения 1 из 9 возможных типов реагирования микрососудистого эндотелия на ионофоретическое введение 5 %-ного раствора ацетилхолина (эндотелий-зависимого вазодилататора) мы использовали классификацию, предложенную Л. П. Ворониной с соавторами [1]. Согласно этой классификации, в результате анализа вариантов подъема и восстановления доплерограммы выделяют девять типов реагирования микрососудистого эндотелия на ионофорез эндотелий-зависимого вазодилататора: нормореактивно-стабильный (НРСТ), нормореактивно-инкрементный (НРИТ), нормореактивно-декрементный (НРДТ), гиперреактивно-стабильный (ГиперРСТ), гиперреактивно-инкрементный (ГиперРИТ), гиперреактивно-декрементный (ГиперРДТ), гипореактивно-стабильный (ГипоРСТ), гипореактивно-инкрементный (Гипо-

РИТ), гипореактивно-декрементный (ГипоРДТ).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы STATISTICA 7.0, Stat Soft, Inc [6].

Результаты исследования и их обсуждение. Мы предприняли попытку оценить состояние сосудистого эндотелия у пациентов с респираторно-кардиальными коморбидными состояниями, а именно при сочетании хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии, исследуя в ЭДТА-плазме содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) и натрийуретического пептида типа С (НУПС).

Уровень ЭТ-1 в плазме крови больных с мононозологией (АГ, ХОБЛ) статистически значимо ($p < 0,001$) превышал уровень ЭТ-1 в плазме соматически здоровых лиц. У пациентов с сочетанием ХОБЛ+АГ уровень ЭТ-1 статистически значимо не отличался при сравнении как с группой больных ХОБЛ ($p = 0,051$), так и с группой больных АГ ($p = 0,333$). Сочетание ХОБЛ+АГ не оказывает значимого влияния на продукцию ЭТ-1, которая остается сопоставимой с таковой при мононозолии (ХОБЛ, АГ), что также подтверждалось при межгрупповом (АГ, ХОБЛ, ХОБЛ+АГ) сравнении данных (Kruskal-Wallis ANOVA test H ($df=2$; $n=110$) $=4,03$ $p=0,1331$).

Проведя исследование уровня натрийуретического пептида типа С (НУПС) у больных с респираторно-кардиальной коморбидностью, мы получили следующие результаты. Уровень НУПС при мононозолии (АГ, ХОБЛ) статистически значимо ($p < 0,001$) превышал уровень НУПС в группе соматически здоровых лиц. Так, в группе больных АГ медиана, интерквартильные и интерпроцентильные [5; 95] размахи уровня НУПС составили 10,1 [7,9; 13,9], [7,5; 18,6] пг/мл, в группе больных ХОБЛ – 10,4 [8,2; 14,4], [6,9; 17,0] пг/мл. Известно, что синтез вазодилатора НУПС компенсаторно усиливается в условиях дефицита оксида азота (NO), что может служить диагностическим критерием недостаточной выработки NO и дисфункции эндотелия. Таким образом, повышение уровня НУПС в плазме больных АГ, ХОБЛ указывало на развитие у данных пациентов эндотелиальной дисфункции. Обращало на себя внимание, что у больных АГ и ХОБЛ уровни НУПС статистически значимо не различались между собой ($p = 0,916$). В группе пациентов с сочетанием ХОБЛ+АГ медиана, интерквартильные и интерпроцентильные [5; 95] размахи уровня НУПС составили 14,2 [9,9; 19,2], [7,9; 27,8] пг/мл, что превышало уровень НУПС как в группе больных АГ ($p = 0,002$), так и в группе больных ХОБЛ ($p = 0,005$). Это указывало на увеличение выработки НУПС и нарастание дефицита NO при сочетании ХОБЛ+АГ по сравнению с мононозологией (ХОБЛ, АГ), что также подтверждалось при межгрупповом сравнении данных (АГ, ХОБЛ, ХОБЛ+АГ) (Kruskal-Wallis ANOVA test H ($df=2$; $n=110$) $=11,71$ $p=0,003$).

Далее мы предприняли попытку оценить в исследуемых группах особенности реагирования микрососудов на ионофорез эндотелий-зависимого вазодилататора, с выделением типов реагирования, выражающихся в различном времени подъема и спада доплерограммы. Мы провели оценку частоты встречаемости различных типов реагирования микрососудистого эндотелия в группах пациентов с мононозологией (ХОБЛ, АГ) и коморбидным сочетанием (ХОБЛ+АГ).

В группе пациентов с ХОБЛ частота выявления нормореактивно-стабильного типа (НРСТ) реагирования микрососудистого эндотелия, характеризующегося сохранной чувствительностью эндотелиальных рецепторов, стабильностью скорости, времени и объема продукции и депонирования вазодилататоров в микрососудистой эндотелии, составила 8 %. Частота выявления нормореактивно-декрементного типа (НРДТ) реагирования микрососудистого эндотелия, характеризующегося сохранной чувствительностью эндотелиальных рецепторов и уменьшением продолжительности вазодилатации, составила 46 %, что было сопоставимо с частотой выявления гипореактивно-декрементного типа (ГипоРДТ), характеризующегося снижением чувствительности микрососудистых эндотелиальных рецепторов и уменьшением продолжительности вазодилатации микрососудов и выявлявшегося у 46 % пациентов данной группы. Таким образом, для больных ХОБЛ характерна нормальная (54 %) или сниженная (46 %) чувствительность микрососудистых рецепторов, в сочетании с уменьшением продолжительности вазодилатации микрососудов (92 % пациентов).

В группе больных АГ у 31 % пациентов был выявлен НРДТ реагирования микрососудистого эндотелия, что не имело статистически значимых различий с группой больных ХОБЛ ($\chi^2=0,67$; $df=1$; $p=0,413$). Гиперреактивно-декрементный тип (ГиперРДТ) реагирования микрососудистого эндотелия, характеризующийся повышенной чувствительностью рецепторов микрососудистого эндотелия в сочетании с более быстрым истощением эндотелиальных ферментных систем и меньшей продолжительностью вазодилатации, выявлялся у 69 % пациентов данной группы. Таким образом, для реагирования микрососудистого эндотелия при АГ характерно преобладание гиперреактивности эндотелиальных рецепторов (69 %) в сочетании с уменьшением продолжительности продукции и выделения вазодилататоров.

В группе больных с сочетанием ХОБЛ+АГ преобладающим типом реагирования микрососудистого эндотелия был НРДТ, выявлявшийся у 48 % пациентов данной группы, что было сопоставимо с частотой выявления данного типа реагирования в группе больных ХОБЛ ($\chi^2=0,01$; $p_1=0,926$). Вторым по частоте встречаемости в группе больных с сочетанием ХОБЛ+АГ был ГипоРДТ, выявленный у 30 % пациентов данной группы, что также не имело

статистически значимых различий с частотой встречаемости ГипоРДТ реагирования в группе больных ХОБЛ. В то же время в группе больных ХОБЛ+АГ выявлялся ГиперРДТ реагирования микрососудистого эндотелия (22 %), не встречавшийся в группе больных ХОБЛ, но преобладающий в группе больных АГ.

Таким образом, при артериальной гипертензии характерной особенностью являлась повышенная чувствительность эндотелиальных рецепторов с развитием микрососудистой гиперреактивности в сочетании с уменьшением продолжительности выделения и действия эндогенных вазодилататоров. У пациентов с коморбидным сочетанием ХОБЛ+АГ сосудистый эндотелий имеет черты, свойственные обоим мононозологическим состояниям: нормальную (48 %) и сниженную (30 %) реактивность микрососудистого эндотелия, характерные для ХОБЛ, и гиперреактивность микрососудистого эндотелия (22 %), характерную для АГ. В то же время общим свойством микрососудистого эндотелия, характерным как для мононозонологии (ХОБЛ, АГ), так и для коморбидного состояния (ХОБЛ+АГ) является уменьшение продолжительности вазодилатации (декрементные типы), указывающее на развитие дисфункции эндотелия.

Выводы. На основании исследования ЭТ-1 и НУПС в плазме больных с мононозологией (АГ, ХОБЛ) и коморбидным сочетанием ХОБЛ+АГ можно подтвердить наличие эндотелиальной дисфункции у пациентов этих групп, проявляющейся гиперпродукцией ЭТ-1 и НУПС. Причем, между группами больных АГ, ХОБЛ статистически значимых различий в значениях уровня ЭТ-1 и НУПС получено не было. В то же время отмечалось статистически значимое увеличение уровня НУПС в группе больных ХОБЛ+АГ, по сравнению с мононозологией (АГ, ХОБЛ), тогда как уровень ЭТ-1 при сочетании ХОБЛ+АГ остался сопоставим с уровнями в группах больных ХОБЛ и АГ. Это указывает на то, что НУПС является более тонким и чувствительным, хотя и косвенным, маркером эндотелиальной дисфункции, по сравнению с ЭТ-1, и на больший дефицит оксида азота при сочетании ХОБЛ+АГ, по сравнению с мононозологией (АГ, ХОБЛ).

Общим свойством микрососудистого эндотелия, характерным как для мононозонологии (ХОБЛ, АГ), так и для коморбидного состояния (ХОБЛ+АГ), является уменьшение продолжительности вазодилатации (декрементные типы), указывающее на развитие эндотелиальной дисфункции. Сочетание артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких оказывает негативное влияние на состояние микрососудистого эндотелия. Кроме того, эндотелиальная дисфункция при коморбидной патологии выражена в большей степени, чем при монопатологии, а именно – при артериальной гипертензии. Значимого влияния на состояние микрососудистого эндотелия у больных ХОБЛ присоединение АГ не оказывает,

но наличие эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ может явиться предпосылкой для развития АГ.

Список литературы

1. Воронина Л. П., Полунина Е. А., Нуржанова И. В., Полунина О. С., Голубкина С. А. Способ диагностики эндотелиальной дисфункции по типам реагирования микрососудистого эндотелия // Патент России № 2449282. 2012. Бюл. № 12.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / пер. с англ. [под ред. А.Г. Чучалина]. – М.: Атмосфера, 2003. – 96 с.
3. Голошубина В. В. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2007. – 20 с.
4. Задионченко В. С. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких / В. С. Задионченко, Т. В. Адашева, Е. В. Шилова // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 11(9). – С. 535-538.
5. Крупаткин А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров, Н. К. Черемис. – М.: Медицина, 2005. – 256 с.
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
7. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5-14.

Рецензенты:

Попов Евгений Антонович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинического дела и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Астрахань.

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.