

УДК 616/618

НАРУШЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ

Сметнева Н.С.¹, Попкова А.С.¹, Самойлова Н.В.¹, Бондарец О.В.¹, Кухаренок М.В.², Вахрушкина О.Е.², Малышев И.Ю.¹, Попкова А.М.¹

¹ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова», Москва.

² ГБУЗ «ГКБ № 70 ДЗМ»

ХОБЛ является одной из важных проблем здравоохранения, при этом тяжесть течения ХОБЛ зависит не только от выраженности обструктивных нарушений и степени тяжести респираторных симптомов, но и от внелегочных проявлений и наличия сопутствующих заболеваний. Дисфункция эндотелия является общим звеном при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и хронической обструктивной болезни легких, а хроническое персистирующее системное воспаление играет важную роль в патогенезе атеросклероза. При изучении патогенеза эндотелиальной была выявлена роль тех же провоспалительных цитокинов, которые вносят существенный вклад в развитие ХОБЛ и его осложнений. Задачей исследования была оценка эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ в зависимости от степени заболевания и выраженности воспаления по данным цитокинового профиля. Выводы: реакция плечевой артерии на реактивную гиперемия находится в тесной взаимосвязи со степенью ХОБЛ. В то же время мы выявили существенное влияние на развитие эндотелиальной дисфункции со стороны комплекса провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: ХОБЛ, эндотелиальная дисфункция, цитокины, коморбидность

IMPAIRED ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASODILATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN LIGHT OF CYTOKINE PROFILE CHANGES

Smetneva N.S.¹, Popkova A.S.¹, Samoylova N.V.¹, Bondarets O.V.¹, Kukharensk M.V.², Vakhrushkina O.E.², Malyshev I.Y.¹, Popkova A.M.¹

¹ GBOU VPO "Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.Evdokimov"

² GBUZ "GKB number 70 DMD"

COPD is one of the most important public health problems, and the severity of COPD depends not only on the severity of obstructive disorders, and severity of respiratory symptoms, but also on the presence of extrapulmonary manifestations and comorbidities. Endothelial dysfunction is a common link in diseases of the cardiovascular and chronic obstructive pulmonary disease, and chronic persistent systemic inflammation plays an important role in the pathogenesis of atherosclerosis. In the study of the pathogenesis of endothelial dysfunction has revealed the role of the same pro-inflammatory cytokines, which contribute significantly to the development of COPD and its complications. Objective of this study was to evaluate endothelial dysfunction in COPD patients according to the severity of the disease and severity of inflammation according to the cytokine profile. Conclusions: The reaction of the brachial artery to reactive hyperemia is strongly correlated with the degree of COPD. At the same time, we have found a significant influence on the development of endothelial dysfunction with pro-inflammatory cytokines of the complex.

Keywords: COPD, endothelial dysfunction, cytokines, co-morbidity

На сегодняшний день ХОБЛ является одной из важных проблем здравоохранения. Это заболевание отличается неуклонным снижением скорости воздушного потока, при этом тяжесть течения ХОБЛ у каждого отдельного пациента зависит не только от выраженности обструктивных нарушений и степени тяжести респираторных симптомов (особенно одышки и снижения переносимости физической нагрузки), но и от внелегочных проявлений и

наличия любых сопутствующих заболеваний [6]. Сочетание сердечнососудистых заболеваний и ХОБЛ представляет собой междисциплинарную проблему, поскольку коморбидность усугубляет патологические изменения, характерные для каждого из этих заболеваний в отдельности. В то же время сами сердечно-сосудистые заболевания являются основой коморбидной патологии, среди которых преобладает гипертоническая болезнь и ИБС [2]. Тем не менее, ряд вопросов формирования сердечно-сосудистой патологии остается актуальным для дальнейшего изучения из-за того, что для крупных исследований, как правило, отбирают однородную группу больных с минимальным количеством сопутствующих заболеваний. Таким образом, больные с ХОБЛ не попадают в поле зрения исследователей кардиологов, и, наоборот, сердечнососудистые больные — в поле зрения пульмонологов [1].

Установлено, что у больных ХОБЛ увеличивается концентрация многих медиаторов, которые способствуют воспалению за счет привлечения воспалительных клеток из кровотока (факторы хемотаксиса), усилению воспалительного процесса (провоспалительные цитокины) и развитию структурных изменений (факторы роста). Поскольку провоспалительные цитокины у пациентов с ХОБЛ усиливают воспалительный процесс, весомый вклад в развитие патологических изменений в бронхолегочной системе вносит дисбаланс в системе цитокинового профиля. Развитие хронического воспалительного процесса в легочной паренхиме приводит к нарушению баланса цитокинов не только в зоне повреждения, но и в общем кровотоке и, таким образом, к развитию системных эффектов. В нормальных условиях провоспалительные цитокины не должны находиться в циркуляции, однако в ряде случаев они могут обнаруживаться, являясь проявлением вялотекущих скрытых воспалительных процессов, а также иммунопатологических состояний. Отмечено, что IL-6 и TNF- α негативно влияют на численность и функции эндотелиальных клеток-предшественников, которые мобилизуются из костного мозга и принимают участие в васкулогенезе в постнатальном периоде. Было установлено, что провоспалительные цитокины способствуют развитию дисфункции эндотелия. Дисфункция эндотелия является общим звеном патогенеза при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и ХОБЛ, а хроническое персистирующее системное воспаление играет важную роль в патогенезе атеросклероза [3]. В то же время при изолированном изучении патогенеза эндотелиальной дисфункции и повреждения при гипертонической болезни, ИБС и атеросклерозе была выявлена роль тех же провоспалительных цитокинов, которые вносят существенный вклад в развитие ХОБЛ и его осложнений. К таким факторам риска повреждения эндотелия относятся: повышенный уровень цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-6 [5].

Эндотелий-зависимая вазодилатация является важным показателем, отражающим функциональное состояние сосудистой стенки. Установлено, что измерение степени эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии в период реактивной гиперемии является неинвазивным и доступным объективным методом оценки ранних изменений артериальной стенки. Мы исследовали эндотелий-зависимую вазодилатацию как наглядный показатель эндотелиальной дисфункции – хорошо известного и изученного предиктора и маркера сердечно-сосудистой патологии.

Цель исследования: оценить состояние сосудистой стенки пациентов и её функцию у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени заболевания и выраженности воспаления по данным цитокинового профиля.

Методы исследования: было обследовано 80 пациентов с ХОБЛ 2 и 3 ст. GOLD, которые наблюдались в пульмонологическом отделении 70-й городской клинической больницы, и 30 человек контрольной группы. Критериями включения в исследование являлись: установленный с учетом анамнестических и спирометрических диагнозов ХОБЛ 2 и 3 ст. В исследование не включались пациенты с III стадией гипертонической болезни и с заболеваниями артерий нижних конечностей. Оценку функции эндотелия проводили по модифицированной методике оценки эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии, предложенной D.S. Celermajer и соавторами (1994) [59], методом манжеточной пробы линейным датчиком с частотой 9-13 МГц (УЗИ-сканер Vivid 4D live «General Electric», США), где измерялись показатели прироста диаметра плечевой артерии (ΔD) и скорости кровотока в плечевой артерии (ΔV). Была изучена концентрация цитокинов INF- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, TNF- α и TNF- β в сыворотке крови. Уровень цитокинов оценивался методом проточной цитофлуориметрии (Beckman Coulter FC500, США) набором для мультиплексного определения 11 цитокинов (BMS810FF) человека, в соответствии с инструкциями производителя. Анализ полученных данных проводился лицензированной программой разработчика FlowCytomix Pro ver. 3.0. Все обследованные лица были разделены на три группы: 1) контрольная группа, 2) группа больных ХОБЛ 2 ст., 3) группа больных ХОБЛ 3 ст. Полученные данные клинико-инструментальных исследований обрабатывались на персональном компьютере Acer Aspire 4820TG – Intel(R) i3 CPU с использованием пакета программ «SPSS Statistics 17.0», SPSS Inc, США, в среде Windows-7.

Результаты: В группе контроля мы получили следующие данные: $\Delta D=46,7\pm 7,8\%$, $\Delta V=90,0\pm 12,3\%$. В группе ХОБЛ 2 ст. степень вазодилатации плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией составила $\Delta D 26,0\pm 7,4\%$, прирост скорости кровотока в период

реактивной гиперемии ΔV $108 \pm 69,9\%$ и в группе ХОБЛ 3 ст. были получены показатели ΔD $9,8 \pm 7,4\%$, прирост скорости кровотока в период реактивной гиперемии ΔV $110 \pm 68,4\%$.

При анализе результатов пробы отмечено уменьшение показателей эндотелий-зависимой вазодилатации у больных ХОБЛ, включая достоверное различие коэффициента реактивной вазодилатации (ΔD) у больных ХОБЛ 3 ст. по сравнению с группой контроля. Также при проведении пробы с реактивной гиперемией отмечалось увеличение коэффициента прироста скорости кровотока в плечевой артерии (ΔV) у больных ХОБЛ с тенденцией к увеличению этого показателя при прогрессировании заболевания от 2 ст. к 3 ст.

Эти данные наглядно подтверждают данные об отрицательном влиянии хронической обструктивной болезни легких на сосудистую стенку артериальных сосудов, но также невысокая величина коэффициентов корреляции делает вероятным предположение о мультифакторном влиянии на рассматриваемые показатели, в то же время небольшая величина выборки может лежать в основе статистической ошибки первого рода.

В то же время при проведении дополнительного анализа показателей реактивной вазодилатации с учетом сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов была выявлена достоверная корреляционная связь с показателями сывороточной концентрации некоторых провоспалительных цитокинов. Так, коэффициент реактивной вазодилатации оказался ниже у лиц с более высоким уровнем $INF-\gamma$ ($r=-0,74$, $p<0,01$), $IL-2$ ($r=-0,77$, $p<0,01$), $TNF-\alpha$ ($r=-0,72$, $p<0,01$) и $TNF-\beta$ ($r=-0,77$, $p<0,01$). Таким образом, мы можем отметить, что нарастание содержания провоспалительных цитокинов $INF-\gamma$, $IL-2$, $TNF-\alpha$ и $TNF-\beta$ в сыворотке крови оказывает на формирование эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ. Кроме того, при проведении анализа результатов исследования была отмечена небольшая, но статистически достоверная положительная корреляционная связь коэффициента эндотелий-зависимой вазодилатации с уровнем сывороточной концентрации цитокина с выраженными противовоспалительными свойствами – $IL-4$ ($r=0,36$, $p<0,05$). Такие разнонаправленные корреляционные связи провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с показателями эндотелий-зависимой вазодилатации соответствуют современным представлениям о взаимной регуляции цитокинов, которые обладают взаимным подавляющим влиянием. Известно, что клиническое значение $IL-4$ заключается в его противовоспалительном эффекте, а увеличение выработки $IL-4$ можно рассматривать как защитную реакцию, направленную на уменьшение и ограничение воспалительного процесса. В то же время первоначальное нарастание и последующее снижение концентрации противовоспалительных цитокинов у больных ХОБЛ, вероятно, отражает активацию, а затем и истощение резервов противовоспалительной активности и смещением баланса

провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сторону провоспалительного профиля. Нами была наглядно показана связь ухудшения функции эндотелия с повышением уровня провоспалительных цитокинов (INF- γ , IL-2 и др.) и, наоборот, отмечены лучшие показатели эндотелий-зависимой вазодилатации у больных ХОБЛ с более высоким уровнем противовоспалительного цитокина IL-4. Таким образом, более выраженная дисфункция эндотелия отмечалась у пациентов с ХОБЛ со сдвигом цитокинового баланса в сторону воспалительного профиля.

Заключение: реакция плечевой артерии на реактивную гиперемия находится в тесной взаимосвязи со степенью заболевания у пациентов с ХОБЛ. В то же время мы выявили существенное влияние на развитие эндотелиальной дисфункции со стороны комплекса провоспалительных (INF- γ , IL-2 и др.) и противовоспалительных цитокинов (IL-4). Более выраженная дисфункция эндотелия отмечалась у пациентов с ХОБЛ со сдвигом цитокинового баланса в сторону воспалительного профиля. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, как известно, расценивается как предиктор атеросклеротических изменений, в формировании которых существенную роль играет системное воспаление. Одновременно с этим множество исследований доказало роль провоспалительных цитокинов в патогенез эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и кардиальной патологии у больных кардиологического профиля. Поэтому вклад именно этих веществ в развитие эндотелиальной дисфункции среди пациентов с ХОБЛ является для нас несомненным и вполне может отчасти обуславливать прогрессирующее усиление дисфункции эндотелия, а также развитие сердечно-сосудистой патологии, в частности, гипертонической болезни и ишемической болезни сердца у больных ХОБЛ. Учитывая тот факт, что повышение концентрации этих веществ отмечается в том числе и на фоне нормальной концентрации такого распространенного в клинической практике маркера, как CRP, изученные цитокины могут расцениваться как чувствительные маркеры воспалительного процесса и риска развития коморбидной сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ.

Список литературы

1. Адашева Т. В., Федорова И. В., Задионченко В. С., Мациевич М. В., Ли В. В., Павлов С. В. Антигипертензивная терапия у больных хронической обструктивной болезнью легких: преимущества антагонистов кальция // РФЖ. —2008. - №5. — С. 39-45
2. Верткин А.Л., Ховасова Н.О. Коморбидность - новая патология. Технологии её профилактики и лечения // Архив внутренней медицины.— 2013. - №4 — С.12.

3. Кароли Н.А., Ребров А.П., Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии // РФЖ. —2009. - №4. — С. 9-16.
4. Мартынов А.И., Аветян Н.Г., Акатова Е.В. и др. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью // Кардиология. —2005. - №10. — С. 101-104.
5. Палеев Ф. Н., Абудеева И. С., Москалец О. В. и др. // Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца / Кардиология. – 2009. - № 9. – С. 59-65.
6. Респираторная медицина. Руководство/Под. Ред. Чучалина в 2-х томах – ГЭОТАР-медиа, 2007.

Рецензенты:

Соколов Е.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова, г. Москва.

Гришина Т.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова, г. Москва.