

© Перцева Т.А., Гашинова Е.Ю., Ефимова Н.А.

УДК 616. 24 – 007. 272 – 072 : 661. 5

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ (ХОЗЛ)

Перцева Т.А., Гашинова Е.Ю., Ефимова Н.А.

Днепропетровская государственная медицинская академия, г. Днепропетровск

Метою дослідження було вивчення концентрації NO в повітрі, що видихається (NOвид), у пацієнтів з ХОЗЛ, що не палять, без супутньої патології серцево-судинної системи, в залежності від стадії захворювання. Обстежено 25 чоловіків, хворих на ХОЗЛ, з I по IV стадії в ремісії та загостренні та 11 практично здорових чоловіків. Всі вони ніколи не палили. Визначалась функція зовнішнього дихання (ФЗД), концентрація NOвид. Встановлено, що в фазу ремісії та при загостренні ХОЗЛ концентрація NOвид перевищує середні значення в групі контролю ($p < 0,05$). При загостренні ХОЗЛ I – II стадії рівень NOвид підвищується в порівнянні з ремісією ($p < 0,05$), але при ХОЗЛ III і IV стадії таке підвищення недостовірне ($p > 0,05$). При загостренні ХОЗЛ III – IV стадії встановлено кореляційний зв'язок між концентрацією NOвид та тривалістю захворювання ($r = 0,67$, $p = 0,02$). Не виявлено зв'язку між рівнем NOвид та віком пацієнтів, частотою загострень в год, а також показниками ФЗД.

Ключові слова: ХОЗЛ, загострення, ремісія, оксид азоту (NO), ендотеліальна дисфункція, паління.

Согласно данным, приведенным в Глобальной стратегии по диагностике, лечению и профилактике ХОЗЛ (GOLD), наряду с поражением лёгких, данное заболевание характеризуется значительными внелёгочными эффектами. Их наличие позволяет определять ХОЗЛ как системную патологию [13].

В последние годы экстрапульмональные проявления болезни обсуждаются все шире [11]. Показано, что развитие внелёгочных эффектов ХОЗЛ имеет важное клиническое и прогностическое значение [12].

В качестве одного из потенциальных системных проявлений ХОЗЛ рассматривают кардио-васкулярные нарушения, наиболее ранним из которых является эндотелиальная дисфункция (ЭД) [10].

Эндотелий является высокоспециализированным метаболически активным монослоем клеток, выстилающим все сосуды организма. Эндотелий вырабатывает вазорелаксирующие (эндотелиальный фактор релаксации – оксид азота (NO), простаглицлин, эндотелиальный фактор гиперполяризации) и вазоконстрикторные (эндотелин-1, тромбоксан A2) вещества [1].

В последнее десятилетие интенсивно исследуется роль NO в патогенезе различной патологии легких и сердечно-сосудистой системы. В покое эндотелий постоянно секретирует NO, поддерживая нормальный тонус артерий. NO синтезируется из L-аргинина под влиянием NO-синтаз (NOS) при участии кальция и кальция-кальмодулина. Известно 3 формы NOS: эндотелиальная, макрофагальная и нейронная, которые ведут к локальному синтезу NO и определяют его влияние на респираторную систему. NO, выделяемый эндотелиальными клетками, обладает сосудорасширяющим действием на уровне мелких артерий и артериол, регулируя сосудистое сопротивление [2,16]. При этом установлено, что гипоксия снижает синтез NO. В нормальных условиях NO-синтазная активность в легких обнаруживается в эндотелии крупных и средних сосудов. Гипоксия стимулирует синтез макрофагальной NOS в гладкомышечных клетках мелких сосудов, где в норме макрофагальная NOS не определяется. При гипоксии содержание эндотелиальной NOS в легочных сосудах снижается, возникает дефицит эндотелиального NO, что приводит к вазоконстрикции и раз-

витию легочной гипертензии, и одновременно – гиперпродукции NO в гладкой мышце, вызывая повреждение сосудов [2, 4].

В физиологических условиях между эндотелий-зависимыми вазодилататорами и вазоконстрикторами существует равновесие, нарушение которого ведет к локальному спазму и повышению сосудистого тонуса. Рецепторы, находящиеся в эндотелии, преобразуют механические сигналы, индуцируют NO-синтазу, что приводит к накоплению NO и вазодилатации [2, 7].

Макрофагальный NO участвует в противомикробной защите путем усиления внутриклеточного разрушения микроорганизмов. Способность альвеолярных макрофагов продуцировать NO играет важную роль в поддержании местного иммунного гомеостаза респираторного тракта [2].

Накопление NO вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудов за счет снижения концентрации Ca^{2+} в цитоплазме, опосредованного цГМФ, а также нейтрализует бронхоконстрикторное влияние ацетилхолина. Данные, позволяющие рассматривать NO в качестве медиатора, препятствующего бронхоконстрикции, получены в экспериментах на моделях изолированных трахеи и бронхов. [2].

NO химически нестабилен и существует всего несколько секунд. Он диффундирует внутрь сосудистой стенки и в тромбоциты, которые находятся в тесном контакте с эндотелием, поскольку в просвете сосудов находятся на периферии потока крови [6]. В просвете сосуда NO быстро инактивируется растворенным кислородом, супероксидными анионами и гемоглобином. Это, в свою очередь, предотвращает действие NO на расстоянии от места его секреции. Поэтому NO действует как локальный регулятор сосудистого тонуса и функции тромбоцитов, и нарушение или отсутствие его продукции при ЭД не компенсируется высвобождением из здоровых эндотелиальных клеток [2].

Согласно современным представлениям нормальная концентрация NO в бронхах составляет в среднем 7 (от 3 до 11) ppb (part per billion – молекул на 1 млрд молекул воды) [2, 5]. Встречаются данные, указывающие на более высокие показатели NO в бронхах – от 5 до 25 ppb [14]. Мы в своей работе ориентировались на средние показатели концентрации NO в

выдыхаемом воздухе у здоровых людей в группе контроля, которые составили 12,1 ppb.

Также повышение уровня NO в выдыхаемом воздухе зависит от наличия воспалительных изменений в бронхах, которые влияют на активность NOS [5, 6]. Брадикинин, ацетилхолин, гистамин, тромбин и физические факторы (поток крови, пульсовое давление), а также антидиуретический гормон стимулируют секрецию NO [2, 15].

В ряде исследований показано, что при заболеваниях, сопровождающихся воспалением дыхательных путей (острая респираторная вирусная инфекция, обострение ХОЗЛ, хронический бронхит с бронхоэктазами) содержание NO в выдыхаемом воздухе возрастает. В настоящее время NO признан важным маркером активности воспаления при бронхиальной астме [5].

Таким образом, NO играет важную роль в регуляции функции легких и в патофизиологии заболеваний системы дыхания [17].

Исходя из выше изложенного, при ХОЗЛ имеется достаточно факторов, определяющих развитие ЭД, таких как гипоксия, повышенная содержание различных биологически активных веществ и др. [3]. С другой стороны, распространенность сердечно-сосудистой патологии, сопровождающейся поражением эндотелия, среди пациентов с ХОЗЛ больше, чем в целом в популяции [13, 19]. Поэтому вопрос о причинно-следственных связях в развитии ЭД у пациентов с ХОЗЛ остается до конца не решенным.

Табакокурение является доказанным фактором, определяющим развитие ЭД и маскирующим тенденцию к повышению уровня NO при обострении ХОЗЛ. Действие табачного дыма и воспаление бронхальной стенки относят к потенциальным механизмам ЭД на ранних стадиях заболевания [1, 18].

Вместе с тем, в литературе нам не встретилось исследований по сопоставлению ЭД и респираторных нарушений у некурящих больных ХОЗЛ без сопутствующей кардиальной патологии на ранних и более поздних стадиях заболевания в обострении и ремиссии.

Цель – изучение концентрации NO в выдыхаемом воздухе у некурящих пациентов ХОЗЛ без сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы в ремиссии и обострении, в зависимости от стадии заболевания.

Материалы и методы исследования

Обследовано 25 мужчин (средний возраст – 61,13 ± 2,10 год, средняя длительность заболевания – 11,97 ± 0,63 лет), страдающих ХОЗЛ с I по IV стадии. Все они либо никогда не курили, либо воздерживались от курения более пяти лет. Диагноз ХОЗЛ уста-

навливался в соответствии с критериями, изложенными в Приказе МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 года. Все пациенты принимали стандартную терапию в зависимости от стадии заболевания [8].

Критерием исключения из исследования являлась любая сопутствующая патология со стороны сердечно-сосудистой системы (по данным анамнеза, объективного исследования, измерения АД, ЭКГ, ЭхоКГ, определения липидов крови).

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от стадии патологического процесса: группу 1 составили 13 больных ХОЗЛ с I и II стадиями, группу 2 – 12 больных ХОЗЛ с III и IV стадиями. Все пациенты были обследованы и в обострении, и в ремиссии.

В контрольную группу 3 было включено 11 практически здоровых добровольцев, никогда не куривших, с нормальными показателями функции внешнего дыхания (ФВД), цифрами артериального давления и концентрацией общего холестерина плазмы менее 5,5 ммоль/л.

Для верификации диагноза ХОЗЛ определялись показатели ФВД с помощью спирографа MasterLab (Jaeger, Германия): анализировались уровни объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ₁; проводился тест на обратимость бронхиальной обструкции с β₂-агонистом короткого действия (вентолин).

Концентрацию NO в выдыхаемом воздухе определяли с помощью аппарата Niox Mino (Aerocrine, Швеция) в начале исследования и во время первого обострения.

Исследования проводились с 8 до 10 утра, натощак, до приема лекарственных препаратов.

Количество обострений в году изучалось проспективно. Период наблюдения составил 12 месяцев.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа «Статистика 6» с определением средней арифметической, критерия достоверности различий, уровня значимости отличий. Также проводился корреляционный анализ между показателями уровня NO в выдыхаемом воздухе и показателями ФВД, возрастом пациентов, длительностью ХОЗЛ и частотой обострений в году.

Результаты и их обсуждение

Обе группы больных и пациенты контрольной группы были сопоставимы по возрасту, однако группы больных имели различную длительность и стадию заболевания. Пациенты группы 2 продемонстрировали недостоверно большее количество обострений в году (табл. 1).

Таблица 1
Характеристика обследованных больных

Показатели	Группы		
	1 (n = 13)	2 (n = 12)	3 (n = 11)
Стадия заболевания	I-II	III-IV	-
Возраст (M ± m, годы)	59,05 ± 1,82	63,20 ± 2,38	57,72 ± 2,87
Длительность заболевания (M ± m, годы)	8,11 ± 0,49	15,83 ± 0,76	-
Число обострений в году (M ± m)	1,02 ± 0,18	2,11 ± 0,26	-

Примечание. $p > 0,05$ для показателя «возраст» во всех группах больных,

$p < 0,05$ для показателей длительности заболевания и числа обострений в году в 1 и 2 группах больных.

Средние значения показателей ФВД в группах в периоды ремиссии, обострения и контрольной группе представлены в таблице 2.

Таблиця 2
Показатели ФВД обследованных больных в зависимости от стадии и фазы заболевания.

Показатели	Группы				
	1 (n = 13)		2 (n = 12)		3 (n = 11)
	ремиссия	обострение	ремиссия	обострение	контроль
ОФВ ₁ (M ± m, % к должным)	78,32 ± 3,67	67,95 ± 3,01	41,22 ± 2,38	37,25 ± 2,51	98,32 ± 4,21
ФЖЕЛ (M ± m, % к должным)	98,02 ± 3,81	86,70 ± 3,50	69,68 ± 2,49	68,72 ± 3,85	111,83 ± 3,98
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	68,56 ± 2,1	61,65 ± 1,78	44,68 ± 2,25	40,67 ± 2,72	89,52 ± 1,46

Как видно из таблицы 2, показатели уровня ОФВ₁ и ФЖЕЛ достоверно снижались в фазу обострения в группе 1 с нетяжелым течением заболевания (p < 0,05), где хронический воспалительный процесс протекает на фоне выраженного отека слизистой бронхов, гиперсекреции слизи и бронхоспазма гладкой

мускулатуры [9]. Показатели ФВД в группе контроля нарушены не были.

Уровень NO в выдыхаемом воздухе в группе контроля составил 12,10 ± 1,4 ppb. Результаты измерения уровня NO в выдыхаемом воздухе у больных в зависимости от стадии и фазы ХОЗЛ представлены на рисунке 1.

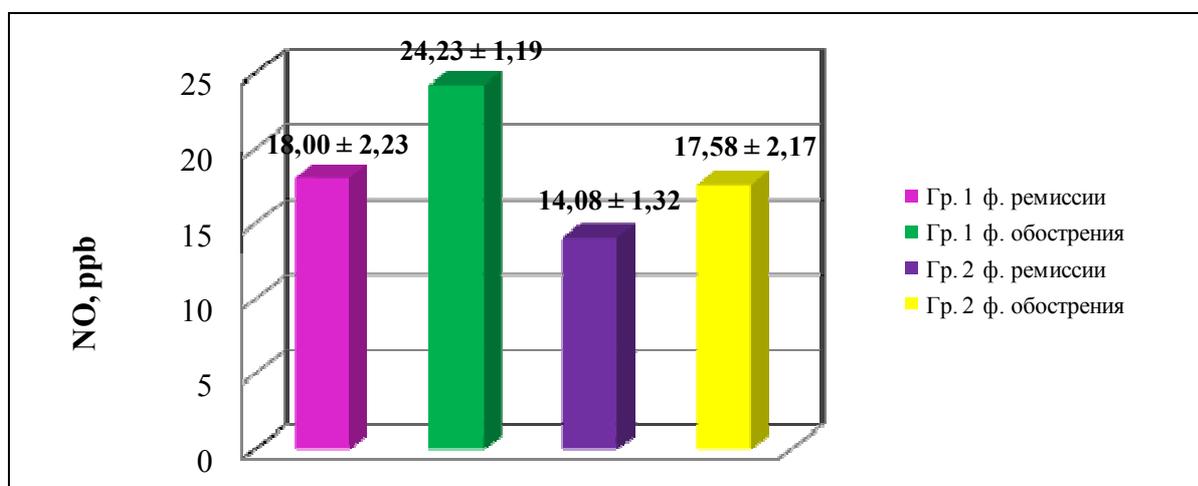


Рис. 1. Уровень NO в выдыхаемом воздухе у пациентов в группах в зависимости от фазы заболевания.

Как видно из представленного рисунка, у некурящих пациентов ХОЗЛ в фазу обострения и даже в фазу ремиссии концентрация NO в выдыхаемом воздухе достоверно превышала средние значения в группе контроля (p < 0,05), что наиболее вероятно обусловлено персистенцией воспаления в дыхательной системе у пациентов независимо от фазы заболевания. При этом показатели в группе 1 были достоверно выше, чем в группе 2 (p > 0,05). Вероятно, у больных ХОЗЛ в отсутствие воздействия табачного дыма как мощного фактора оксидативного стресса эндотелиальная дисфункция не выражена или выражена минимально.

Прием ингаляционных глюкокортикостероидов, являющихся стандартом терапии для больных с тяжелым и очень тяжелым ХОЗЛ, может объяснить относительное снижение продукции NO во 2-й группе больных [2].

В обострении у больных ХОЗЛ с нетяжелым течением заболевания (I – II стадии) уровень NO в выдыхаемом воздухе статистически значимо повышался по сравнению с ремиссией (p < 0,05). Такое повышение

могло быть обусловлено увеличением макрофагальной NOS (в ответ на воздействие инфекционных агентов) и стимулирующим воздействием медиаторов воспаления при сохраненном уровне эндотелиальной NOS. Следовательно, данные изменения скорее можно трактовать как компенсаторную реакцию в ответ на острое воспаление дыхательных путей.

Достоверно менее выраженное повышение уровня NO в выдыхаемом воздухе во время обострения при III и IV стадиях ХОЗЛ, вероятно, свидетельствует об истощении компенсаторных механизмов и потере способности сосудистого эндотелия адекватно реагировать на нарушения вентиляционной функции лёгких и гипоксию.

При изучении связи между концентрацией NO в выдыхаемом воздухе и длительностью заболевания в разных группах при обострении и ремиссии обратило на себя внимание то, что только во время обострения у пациентов группы 2 уровень эти показатели достоверно коррелировали (r = 0,67, p = 0,02) (рис. 2), в то время как в остальных группах корреляционной связи между ними зарегистрировано не было (рис. 3 – 5).

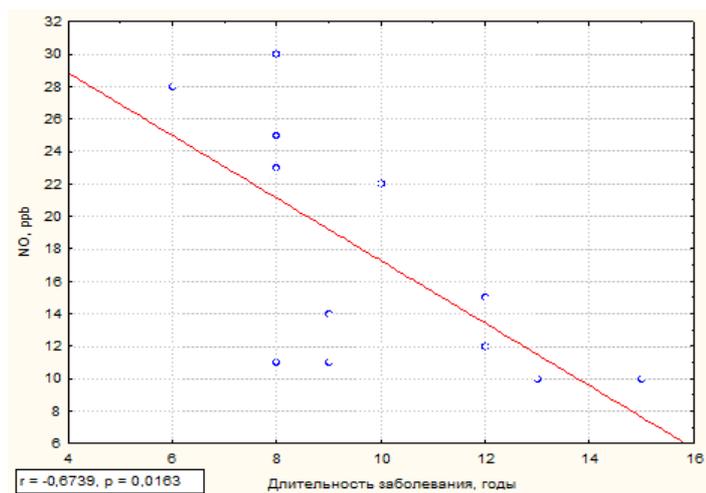


Рис. 2. Взаимосвязь уровня выдыхаемого NO и длительности заболевания в группе 2 при обострении.

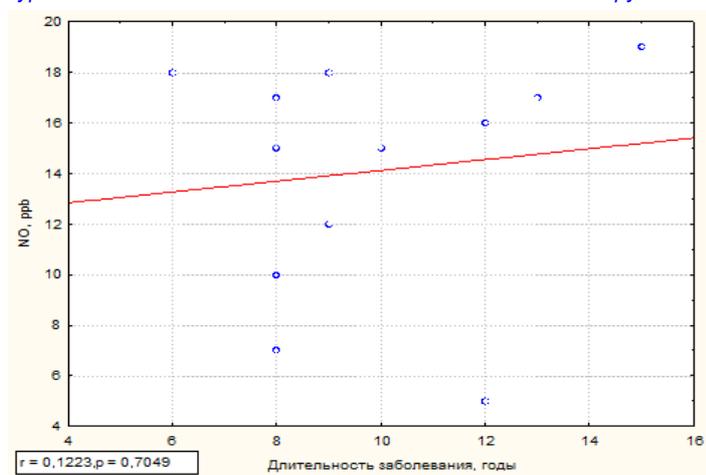


Рис. 3. Взаимосвязь уровня выдыхаемого NO и длительности заболевания в группе 2 в ремиссии.

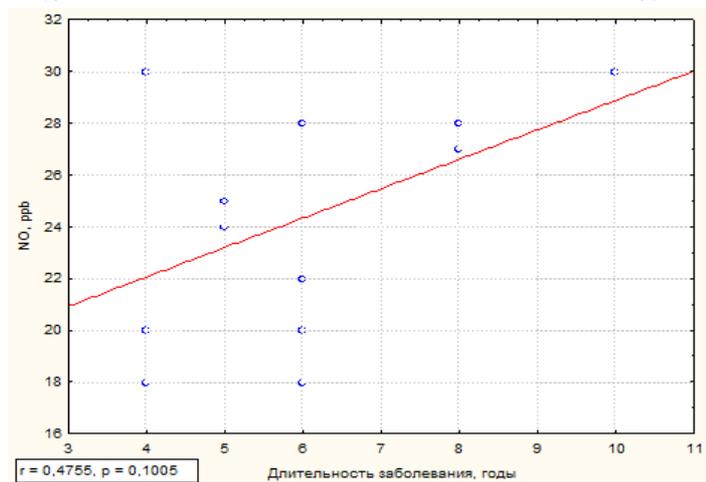


Рис. 4. Взаимосвязь уровня выдыхаемого NO и длительности заболевания в группе 1 при обострении.

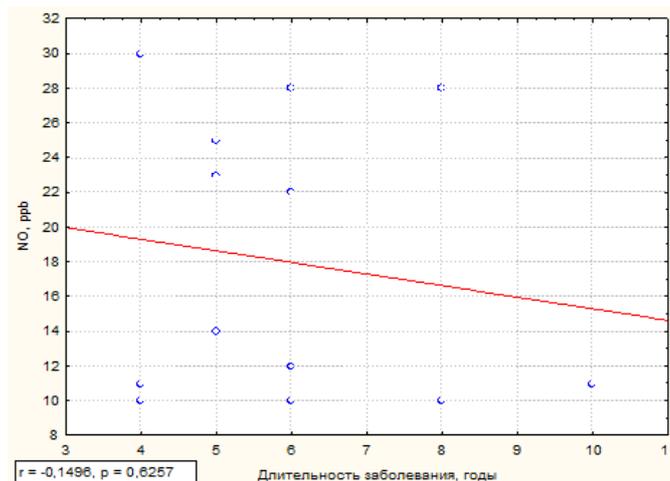


Рис. 5. Взаимосвязь уровня выдыхаемого NO и длительности заболевания в группе 1 в ремиссии.

С увеличением стажа заболевания во время обострения снижается продукция NO, что, несмотря на отсутствие клинических и лабораторных проявлений легочной гипертензии, вероятно, может служить ранним признаком эндотелиальной дисфункции.

Нами не было обнаружено достоверной корреляционной связи между уровнем NO в выдыхаемом воздухе и возрастом пациентов в группе 1 (в ремиссии – $r = 0,23$, $p = 0,47$, в обострении – $r = 0,14$, $p = 0,28$) и в группе 2 (в ремиссии – $r = -0,11$, $p = 0,37$, в обострении – $r = 0,20$, $p = 0,25$).

Выявлена не достоверная корреляционная взаимосвязь между уровнем NO в выдыхаемом воздухе и частотой обострений в году как в группе 1 (в ремиссии – $r = -0,06$, $p = 0,84$, в обострении – $r = -0,17$, $p = 0,57$), так и в группе 2 (в ремиссии – $r = -0,16$, $p = 0,61$, в обострении – $r = 0,23$, $p = 0,47$).

Нами не выявлена зависимость между основными показателями, характеризующими вентиляционную функцию легких, и уровнем NO в выдыхаемом воздухе. Так корреляционная связь с показателем ОФВ1 в группе 1 составила $r = -0,18$, $p = 0,57$ в ремиссии и $r = -0,21$, $p = 0,48$ в обострении, в группе 2 – $r = 0,28$, $p = 0,53$ в ремиссии и $r = 0,19$, $p = 0,35$ в обострении.

Вероятнее всего, хроническое воспаление дыхательных путей может маскировать ЭД у пациентов с ХОЗЛ. Для более полного понимания патогенетических звеньев развития и формирования дисфункции сосудистого эндотелия у данной категории больных необходимо учитывать изменения других показателей (как лабораторных – эндотелин-1, альвеолярные макрофаги и др., так и инструментальных – оклюзионная проба, проба с нитроглицерином) в сочетании с изменением уровня NO в выдыхаемом воздухе.

Выводы

1) у некурящих больных ХОЗЛ концентрация NO в выдыхаемом воздухе достоверно повышается по сравнению с показателями группы контроля независимо от стадии и фазы заболевания;

2) в фазе обострения у некурящих больных ХОЗЛ концентрация NO в выдыхаемом воздухе достоверно повышается по сравнению с ремиссией только у пациентов I и II стадий;

3) при обострении ХОЗЛ I и II стадий концентрация NO в выдыхаемом воздухе достоверно выше, чем

при обострении ХОЗЛ III и IV стадий, что, вероятно, отражает степень повреждения сосудов и выраженность компенсаторных реакции в ответ на усиление воспаления;

4) у больных ХОЗЛ III и IV стадий без сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы с увеличением стажа заболевания при развитии обострения концентрация NO в выдыхаемом воздухе снижается, возможно, предвещая развитие легочной гипертензии;

5) уровень NO в выдыхаемом воздухе у некурящих больных ХОЗЛ не зависит от возраста пациентов, показателей ФВД и не отражает частоту обострений заболевания.

Литература

1. Ефимов В.В., Блажко В.И., Воейкова Л.С., Крахмалова Е.О. // Показатели функции эндотелия у больных ХОЗЛ различной степени тяжести. – 2005. – № 4. – С. 44-47.
2. Звягина Т.В., Аникеева Т.В., Белоконь Т.М. Клиническое значение изменений метаболизма оксида азота в пульмонологии // Укр. пульм. Журнал. – 2002. – № 1. – С. 66-68.
3. Кароли Н.А., Ребров А.П. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. – 2004. – № 4. – С. 70-75.
4. Кулакова Н.В., Невзорова В.А., Лукьянова П.Л., Гельцер Б.И. Биохимические маркеры воспаления и обструкции бронхов // Клини. мед. – 2000. – Т. 78, № 3. – С. 36-39.
5. Лев Н.С. Патогенетическая роль оксида азота при бронхиальной астме // Росс. вестн. перинатал. педиатр. – 2000. – № 4. – С. 51-57.
6. Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Окись азота и геморегуляция легких // Пульмонология. – 1997. – № 2. – С. 80-85.
7. Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях / Соодаева С.К. В кн. Хронические обструктивные болезни легких под редакцией А.Г. Чучалина. М.: ЗАО «Издательство БИНОМ». – 1999. С. 92-111.
8. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія" [Текст] : Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. – Київ, 2007. – 146 с.
9. Респираторная медицина / Чучалин А.Г. М.: Издательская группа «Гэотар-Медиа». – 2007. Т. 1. – С. 597-653.
10. Сироткин С.А., Прибылов С.А. Системная дисфункция эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких // Терапия. – 2007. – Том 8. – [Электронный ресурс] <http://www.medlin.ru>.
11. Agustí A., Noguera A., Saavedra J. et al. Systemic pulmonary disease // Eur. Respir. J. – 2003. – 21: 347-360.

12. Andreessen H., Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective. // Eur. Respir. J. – 2003. – 22 (suppl. 46): 2s-4s.
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, Updated 2008 [Электронный ресурс] // GOLD website <http://www.goldcopd.com/>
14. Guide to interpreting FeNO values. – 2010. – [Электронный ресурс] <http://www.biomedcentral.com/content/download/xml/1465-9921-11-43.xml>.
15. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease // Ann. Rev. Nutr. – 1996. – Vol. 16. – P. 33-50.
16. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. –Vol. 163. – P. 1693 – 1722.
17. Maziak W., Loukides S., Culpitt S. et al. Exhaled nitric oxide in COPD // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. –Vol. 157. – P. 998 – 1002.
18. Rahman I., Mac Nee W. Oxidant – antioxidant imbalance in smokers and COPD // Thorax. – 1996. – Vol. 51. – P. 348 – 350.
19. Tsoumakidou M, Tzanakis N, Chrysafakis G, Siafakas NM. Nitrosative stress, heme oxygenase-1 expression and airway inflammation during severe exacerbations of COPD // Chest. – 2005. – Vol.127.-P. 1911 – 1918.

Summary

CLINICAL SIGNIFICANCE OF NITRIC OXIDE CONCENTRATION CHANGES IN EXPIRATORY AIR OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

Pertseva T.A, Hashynova E.Yu., Efimov N.A.

Key words: COPD, exacerbation, remission, nitric oxide (NO), endothelial dysfunction, smoking.

The aim of the research was to reveal the concentration of NO in exhaled air (NOex) in non-smoking patients with COPD without concomitant diseases of the cardiovascular system, depending on the stage of disease. 25 men with COPD of I-IV stages in remission and exacerbation and 11 apparently healthy men were examined. All of them have never smoked. Lung function tests (LF) was performed, NOex concentration defined. The research indicated that COPD remission and exacerbation NOex concentration exceeded the average value in the control group ($p < 0,05$). NOex increased in patients with COPD exacerbation in stage I - II as compared to the remission ($p < 0,05$), but in patients with COPD III and IV this changes were not significant ($p > 0,05$). Correlation between NOex concentration and disease duration was established in patients with exacerbation of COPD III - IV ($r = 0.67$, $p = 0.02$). There were no correlation between the NOex level and age, frequency of exacerbations in the year, as well as markers of airflow obstruction.

Ministry of Public Health of Ukraine

Dnipropetrovsk State Medical Academy, Dnipropetrovsk.

Матеріал надійшов до редакції 04.10.2010 р.