

УДК 577.27:[616-002+611.018.74-008.6]:616.24-036.12

Е.Г. Кулик, В.И. Павленко,
С.В. НарышкинаФГБОУ ВО Амурская ГМА
Минздрава России
г. Благовещенск**ФАКТОР ВИЛЛЕБРАНДА И
ДИСФУНКЦИЯ СОСУДИСТОГО
ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – широко распространенное заболевание, которым страдает 4–6% взрослого населения старше 45 лет с неуклонно прогрессирующим ростом смертности [8]. Наличие внелегочных эффектов ХОБЛ, среди которых наибольшую актуальность имеет развитие сердечно-сосудистой патологии, позволяет определять ХОБЛ как системное заболевание [2, 3]. Одним из потенциальных системных проявлений ХОБЛ является повреждение и активация сосудистого эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая является предиктором риска развития сердечно-сосудистых катастроф [5, 7].

Под ЭД понимают нарушение паритета между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных продуцентов эндотелия – с другой. По мнению некоторых авторов, выделяют гемостатический, вазомоторный, адгезиогенный, ангиогенный типы ЭД [4]. Как правило, в конкретной клинической ситуации могут сочетаться несколько вариантов нарушения функциональной активности сосудистого эндотелия, поэтому в крови происходит изменение содержания различных факторов ДЭ. Самыми изученными биохимическими маркерами ЭД являются эндотелин-1 (ЭТ-1) и общий гомоцистеин (L-ГЦ) [9].

Важным маркером, отражающим состояние эндотелиальных клеток, является и фактор Виллебранда (фВ). Это самый большой сульфитированный гликопротеид плазмы крови с молекулярным весом от 540 до нескольких тысяч кДа, участвующий как в сосудисто-тромбоцитарном (первичном), так и в коагуляционном (вторичном) гемостазе. фВ имеет два пути секреции: непосредственная секреция после синтеза и полимеризации, которая создает определенный уровень фВ в крови, и регуляторная секреция из пулов хранения, которыми являются эндотелиальные клетки, в ответ на различную стимуляцию. В случае повреждения клетки эндотелия освобождение фВ увеличивается, что дает основание некоторым авторам предлагать использовать его в качестве индикатора эндотелиальной и эндокардиальной дисфункции [6].

Несмотря на имеющиеся достижения в изучении функционального состояния сосудистого эндотелия, остается открытым ряд вопросов, в том числе некоторые патогенетические аспекты формирования ЭД при ХОБЛ.

С учетом имеющихся сведений и ранее проведенных нами исследований по изучению биохимических маркеров, характеризующих функциональное состояние сосудистого эндотелия при ХОБЛ [1], представляется актуальным определение влияния фВ на формирование ЭД у больных данной категории, а также инициирующих стимулах его освобождения.

Цель исследования: оценить у пациентов ХОБЛ тяжелого течения, категорий С, D плазменное содержание фВ и проанализировать его взаимосвязь с показателями системного воспаления и биомаркерами ЭД.

Материал и методы

В исследовании участвовали 69 человек, страдающих ХОБЛ тяжелого течения, категорий высокого риска (GOLD, 2011) в возрасте от 42 до 75 лет, находившихся на лечении в специализированном пульмонологическом отделении ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница» и ДНЦ физиологии и патологии дыхания.

Длительность ХОБЛ в среднем составила $14,6 \pm 2,5$ лет, анамнез курильщика – $38,2 \pm 3,56$ пачка/лет. По половому признаку среди об-

РЕЗЮМЕ

У 69 человек в возрасте $56,8 \pm 2,5$ лет, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) тяжелого течения, категорий высокого риска в период обострения изучено плазменное содержание фактора Виллебранда (фВ) и проанализирована его взаимосвязь с некоторыми параметрами системного воспаления и биомаркерами эндотелиальной дисфункции (ЭД). При ХОБЛ уровень фВ выше, чем у здоровых добровольцев в 1,2 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует о наличии у пациентов ХОБЛ ЭД. Обнаружена прямая корреляционная зависимость содержания фВ от высокочувствительного С-реактивного белка ($r = +0,54$; $p < 0,05$), фактора некроза опухоль-альфа ($r = +0,47$; $p < 0,05$), эндотелина-1 (ЭТ-1) ($r = +0,58$; $p < 0,05$) и общего гомоцистеина ($r = +0,55$; $p < 0,05$).

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция эндотелия, фактор Виллебранда, системное воспаление. DOI 10.22448/amj.2017.17.41-43

Таблица 1. Показатели эндотелиальной дисфункции и маркеры воспалительного статуса у больных ХОБЛ

Показатели	здоровые лица (n=15)	больные ХОБЛ (n=69)
ФВ (ед/мл)	1,28(1,10;1,42)	1,47(1,27;1,85)**
ЭТ-1 (фмоль/л)	0,14(0,12;0,29)	0,45(0,35;0,82)***
ГЦ (мкмоль/л)	12,2(10,1;14,3)	15,36(14,7;19,6)***
вЧСРБ (г/л)	3,3 (3,2; 3,4)	6,8 (6,29; 7,3,1)*
ФНО-α (пг/л)	3,01 (2,4; 4,1)	8,1(7,8; 8,9)***

Примечание: символом * обозначены различия между показателями здоровых лиц и больными ХОБЛ (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$).

следованных преобладали мужчины (82,5%). Диагностику ХОБЛ проводили согласно критериям международных и федеральных документов (GOLD, 2013; «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких», 2014). Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинкской декларации «Рекомендации для врачей по биомедицинским исследованиям на людях 1964, 1975 гг.» и Международных согласительных документов по проблеме диагностики и лечения ХОБЛ.

Группу здоровых лиц составили 15 курящих добровольцев в возрасте от 40 до 70 лет.

Помимо стандартного набора методов обследования всем пациентам измеряли концентрацию ФВ с помощью тест-системы TECHNOZYM vWF Ag ELISA производства компании Technoclone (Австрия). При работе использована цитратная плазма.

В качестве информативных показателей повреждения сосудистого эндотелия выбраны эндотелин-1 (ЭТ-1), общий гомоцистеин (ГЦ), сывороточные значения которых установлены с помощью иммуноферментных диагностических наборов Biomedica Gruppe (Австрия) и Axis-Shield (Норвегия).

В качестве информативных показателей активности системного воспаления выбраны высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), сывороточные значения которых определяли с помощью тест-систем

Biochemmack (Австрия). Статистический анализ осуществлялся с использованием программного пакета Statistica 10,0 методами расчетов t-критерия Стьюдента, определения коэффициента корреляции Пирсона. Критический уровень значимости принимали равным 0,05. Количественные данные представлены в виде медианы и процентилей (25-го и 75-го).

Результаты и обсуждение

Проведенное обследование показало, что у больных ХОБЛ тяжелого течения, групп С, D концентрация ФВ превышала нормальные значения на 14,8%, что было статистически значимо и свидетельствовало о его включении в патогенез ЭД (табл. 1). Причем такое увеличение происходило на фоне активации показателей воспалительного статуса (ФНО-α, вЧСРБ) и существенного повышения уровня ЭТ-1, который, как известно, является основным эндотелиальным вазоконстриктором, и уровня ГЦ, оказывающим прямое повреждающее действие на эндотелиоциты.

При проведении корреляционного анализа установлены статистически значимые линейные положительные связи между уровнем ФВ и ЭТ-1 ($p < 0,05$), ГЦ ($p < 0,05$), вЧСРБ ($p < 0,05$), ФНО-α ($p < 0,05$) (рис. 1).

Таким образом, мы можем отметить, что усиливают освобождение ФВ из эндотелиоцитов ЭТ-1, ГЦ, вЧСРБ и ФНО-α.

Заключение

У больных ХОБЛ тяжелого течения, категорий высокого риска, в период обострения

VON WILLEBRAND FACTOR AND VASCULAR ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

E.G. Kulik, V.I. Pavlenko, S.V. Naryshkina

ABSTRACT

In 69 persons at the age of 56,8±2,5 years with a severe form of COPD of high risk categories, in the period of exacerbation the plasma level of von Willebrand factor (vWF) was studied and its relationship with some parameters of systemic inflammation and biomarkers of endothelial dysfunction (ED) was analyzed. The patients with COPD have higher level of vWF than healthy volunteers – 1,2 times ($p < 0,05$), indicating the presence of ED. The correlation dependence of vWF level from high-sensitive C-reactive protein ($r = +0,54$; $p < 0,05$), tumor necrosis factor-alpha ($r = +0,47$; $p < 0,05$), endothelin-1 (ED) ($r = +0,58$; $p < 0,05$) and homocysteine ($r = +0,55$; $p < 0,05$) was found.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, von Willebrand factor, systemic inflammation.

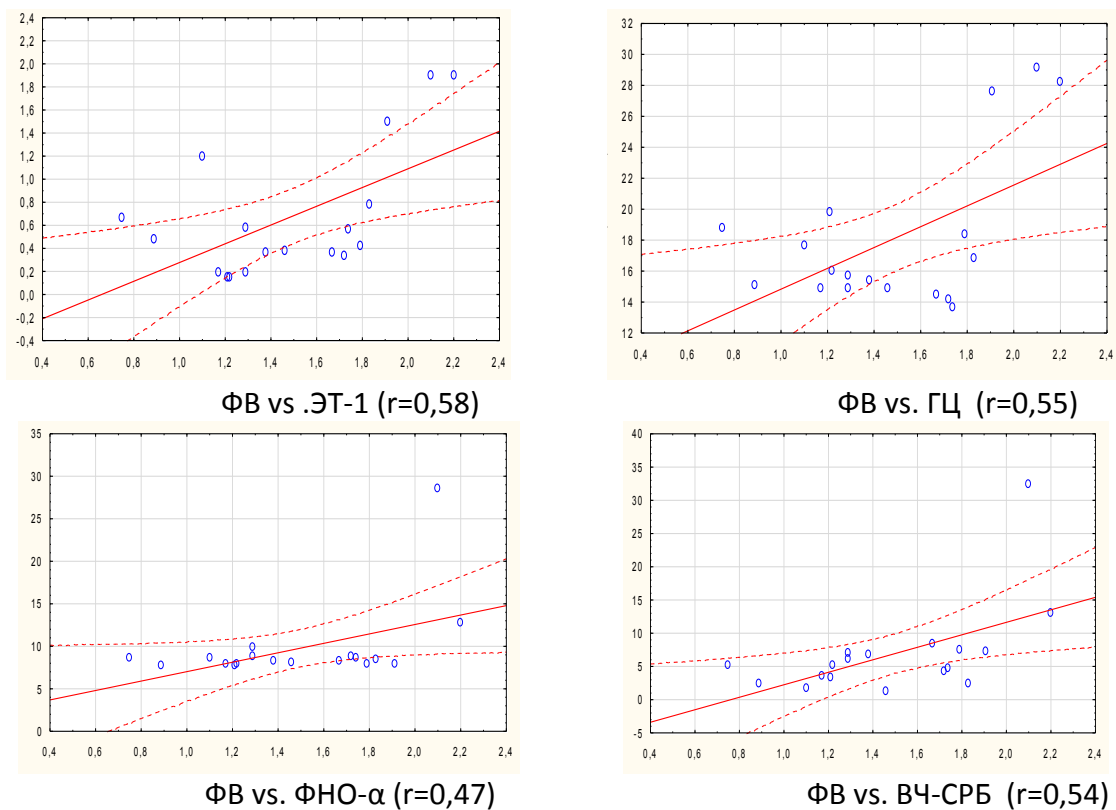


Рис 1. Взаимосвязь ФВ с некоторыми параметрами ЭД и системного воспаления

активность фВ увеличивается и сопряжена с активацией системного воспаления, повышением активности ЭТ-1 и гипергомоцистеинемией, что необходимо учитывать при лечении.

Высокий уровень фВ и наличие ЭД при ХОБЛ предполагает потребность в исследовании этого маркера с целью ранней профилактики сердечно-сосудистых событий у данной категории больных.

Литература

- Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне комплексного долгосрочного лечения с применением рофлумиласта // *Аллергология и иммунология*. 2016. Т. 17. № 2. С. 134–135.
- Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС // *РМЖ*. 2014. Т. 22. №5. С. 389–392.
- Овчаренко С.И., Нерсесян З.Н. Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией // *Consilium Medicum*. 2015. №11. С. 8–12.
- Павленко В.И., Колосов В.П., Нарышкина С.В. Особенности коморбидного течения, прогнозирование и лечение хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. Благовещенск, 2014. 260 с.
- Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Власов Т.Д. и др. Типовые формы дисфункции эндотелия // *Клинико-лабораторный консилиум*. 2007. №18. С. 31–35.
- Соколов Е.И., Гришина Т.И., Штин С.Р. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца // *Кардиология*. 2013. Т. 33, № 3. С. 25–30.
- Чучалин А.Г., Цейхман И.Я., Момот А.П., Мамаев А.Н., Карбышев И.А., Костюченко Г.И. Изменения системных воспалительных

и гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких с сопутствующими заболеваниями // *Пульмонология*. 2014. №6. С. 25–32.

8. Divo M., Cote C., J.P. de Torres. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012. № 186(2). P. 155–61.

9. Oelsner E.C., Pottiger T.D., Burcart K.M., Allison M. Adhesionmolecules, endothelin-1 and lung population-basedcohorts // *Biomarkers*. 2013. № 18(3). P. 196–203.

Статья поступила в редакцию 10.02.2017

Координаты для связи

Кулик Екатерина Геннадьевна, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail:rybas_katya@mail.ru

Павленко Валентина Ивановна, д. м. н., профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail:agmapedfac@mail.ru

Нарышкина Светлана Владимировна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail:agmapedfac@mail.ru

Почтовый адрес ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.