

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЯ И НАРУШЕНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПЫЛЕВОГО ГЕНЕЗА

**И.Ф. Костюк, В.Т. Полищук, Ю.Н. Ильяшенко, В.В. Бязрова**  
*Харьковский национальный медицинский университет*

### Введение

Профессиональные заболевания бронхолегочной системы занимают ведущее место в структуре профзаболеваний [1]. Это объясняется их распространенностью, особенностью течения (прогрессирующее, часто необратимое), недостаточной эффективностью проводимой терапии. Анализ литературных данных свидетельствует о сложном патогенезе хронических профессиональных заболеваний легких. В патогенезе заболеваний легких пылевой этиологии лежат сложные взаимосвязанные процессы. В процессе развития заболеваний на фоне вентиляционных нарушений возникает гипоксия, гипоксемия, эндотелиальная дисфункция, а также микроциркуляторные нарушения, которые, в конечном итоге, определяют их прогрессирование и тяжесть течения [2, 3]. Активация агрегационной функции тромбоцитов является фактором риска развития микротромбообразования, что также в свою очередь усугубляет вентиляционно-перфузионные расстройства. Изучение различных звеньев патогенеза и их взаимодействия позволит в дальнейшем усовершенствовать стратегию патогенетического лечения пылевой патологии легких, в частности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

**Целью работы** явилось изучение функционального состояния эндотелия и агрегационной активности тромбоцитов во взаимосвязи с вентиляционными нарушениями у больных с хронической обструктивной болезнью легких пылевой этиологии, обоснование целесообразности использования дезагрегантов в комплексной терапии заболевания.

### Материалы и методы исследования

Было обследовано 52 больных с хронической обструктивной болезнью легких (II и III стадии). Средний возраст обследованных

составил  $51,2 \pm 4,7$  лет. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями GOLD (2011 г.) и инструкцией МЗ Украины (приказ № 128 от 19.03.2007) с учетом анализа профессионального маршрута, санитарно - гигиенической характеристики условий труда, стандартного клинико-лабораторного и инструментального обследования. Изучалась функция внешнего дыхания (ФВД). Спирометрия проводилась на аппарате «Master Screen» (Эрик Йегер). Оценивались следующие параметры: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, пиковая скорость выдоха (ПСВ), максимальная скорость выдоха (МОС<sub>50,75</sub>), проводился тест с бронхолитиком на обратимость бронхообструкции. Структурно-функциональное состояние сердца изучали методами эхокардиографии и импульсной доплерэхокардиографии на аппарате «Logiq-500» (GE, США). Агрегационные свойства тромбоцитов определяли в процессе АДФ-индуцированной агрегации с помощью автоматизированного анализатора - регистратора агрегации тромбоцитов (РАТ-01) [4]. Состояние сосудистого эндотелия оценивали по концентрации в плазме крови эндотелина-1 (ЭТ-1), которая определялась иммуноферментным методом, и уровню оксида азота (NO<sub>2</sub>), определяемого спектрофотометрическим методом с использованием реактива Гриса. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ «Statistica 7.0».

### Полученные результаты и их обсуждение

Анализ условий труда больных ХОБЛ выявил наличие воздействия комплекса неблагоприятных производственных факторов: экспозиции пыли, часто смешанного состава, химических соединений раздражающего и алергизирующего действия, неблагоприятного микроклимата, а также физического напряжения, производственного шума и вибрации и пр.

Хроническая обструктивная болезнь легких пылевого генеза проявлялся постепенным развитием обструктивного синдрома и эмфиземы легких и развивался при стаже работы более 15 лет. Клиническая картина ХОБЛ характеризовалась типичными аускультативными признаками (жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы высокого тембра, преимущественно на выдохе). У некоторых больных хрипы или не выслушивались, или появлялись только при форсированном дыхании, что было обусловлено со-

путствующей эмфиземой легких и трахеобронхиальной дискинезией. При рентгенологическом обследовании наблюдались нарастание частоты и степени увеличения прозрачности легочных полей параллельно тяжести бронхита, что являлось свидетельством развития и прогрессирования эмфиземы легких у этих больных. Рентгенологически был установлен мелкосетчатый рисунок в средних и нижних отделах легких, связанный с развитием фиброза, который одновременно развивался в паренхиме легких, но не достиг выраженности как при пневмокониозе.

При исследовании функции внешнего дыхания у обследованных больных было выявлено существенное снижение всех изучаемых показателей. У больных ХОБЛ форсированная спирометрия позволила выявить два типа патологических кривых (с типичным периферическим коллапсом дыхательных путей и с резким прекращением экспираторного потока в конечной части). Согласно современным представлениям, клиническая картина ХОБЛ определяется именно необратимой обструкцией периферических дыхательных путей. Наиболее информативными респираторными параметрами были: выраженность бронхиальной обструкции ( $ОФВ_1 \leq 70\%$ ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ ) и степень обратимости (менее 15% при проведении пробы с бронходилататором), сочетанность обструкции дыхательных путей с рестриктивными изменениями, прогрессирующее снижение  $ОФВ_1$ , ЖЕЛ,  $МОС_{75}$ , проявление периферического коллапса (два типа патологических кривых поток-объем).

Нарушение бронхиальной проходимости, которое было выявлено в разной степени выраженности у обследованных больных, является ведущим фактором, приводящим к гипоксии и прогрессированию заболевания.

Анализ литературных данных свидетельствует о сложном патогенезе хронических профессиональных заболеваний легких. Кроме гипоксии и артериальной гипоксемии, в их развитии принимают участие многие факторы: окислительный стресс, иммунное воспаление, нейрогуморальные сдвиги, среди которых существенное место отводится эндотелиальной дисфункции [5, 6, 7].

Установлено, что гипоксия активирует синтез эндотелина. При нормальной физиологии легкие являются местом разрушения эндотелина. В результате повреждения легких, связанного с профессиональным пылевым воздействием, эта функция нару-

шается, определяется дополнительное поступление эндотелина в кровь с повышением бронхоконстрикторной активности и снижением легочной растяжимости.

У 79,5% больных ХОБЛ выявлено повышение ЭТ-1, максимальный уровень повышения ЭТ-1 составил 18,05 пмоль/л. Нарушение бронхиальной проходимости, приводящее к гипоксии и развитию легочной гипертензии, является одним из основных патофизиологических механизмов формирования хронического легочного сердца. Эти изменения были более существенными у больных ХОБЛ на фоне легочной гипертензии. По мере нарастания эндотелиальной дисфункции определялось прогрессирование легочной недостаточности и морфофункциональных изменений сердца, особенно правых его отделов. Наиболее выраженными были сдвиги эндотелиальной функции при хроническом легочном сердце (ХЛС), особенно декомпенсированном (уровень ЭТ-1 был повышен более чем в 2,5 раза).

Эндотелием легочных сосудов продуцируется оксид азота (NO) т.н. эндотелиальный фактор релаксации, который является мощным вазодилататором. Протекторное действие NO заключается не только в вазодилатации, но и в его ингибирующем действии на механизмы повреждения и фиброза в легких [6].

Изучение стабильного метаболита оксида азота – нитрита ( $NO_2$ ) в плазме крови у больных ХОБЛ II-III стадий выявило низкие показатели NO, особенно в период ухудшения вентиляционной функции легких. Снижение NO мы рассматривали как одно из проявлений эндотелиальной дисфункции. Наблюдается нарушение компенсаторной способности сосудистой стенки адекватно реагировать на изменения функции внешнего дыхания. Была установлена обратная корреляционная зависимость между ЭТ-1 и  $NO_2$  ( $p < 0,01$ ). У больных с профессиональной бронхолегочной патологией при снижении NO увеличивалась концентрация ЭТ-1, что позволяет говорить о превалировании сосудосуживающих эффектов, нарастающих по мере прогрессирования заболевания.

Известно, что NO активно взаимодействует со свободными радикалами [8]. С помощью хемилюминесценции нами установлено, что при профессиональных заболеваниях легких наблюдается усиление генерации активных форм кислорода (АФК) альвеолярными макрофагами и перекисного окисления липидов. Механизм нарушения сосудистой реактивности при наличии свободных радикалов не полностью ясен: он может быть обуслов-

лен либо сниженным синтезом NO либо повышенной инактивацией NO свободными радикалами кислорода в условиях продолжительного интенсивного действия промышленной пыли.

В нарастании вентиляционных и гемодинамических нарушений существенную роль играют функциональные взаимосвязи между сосудистым эндотелием и тромбоцитарным гемостазом. Снижение сосудистым эндотелием продукции NO и увеличение концентрации ЭТ-1 способствует гиперагрегации тромбоцитов. Анализ показателей тромбоцитарного звена гемостаза у больных ХОБЛ пылевого генеза выявил следующие изменения. Было установлено достоверное увеличение количества тромбоцитов, выраженного повышения агрегации после стимуляции АДФ в дозе 1 мкмоль/л. Использование агрегометра, измеряющего, в дополнение к традиционным параметрам, индекс формы тромбоцитов, размер и форму образующихся агрегатов, позволяло более объективно оценить реальные агрегатограммы. Выявленная гиперагрегация тромбоцитов на фоне компенсаторного эритроцитоза способствует повышению лёгочно-сосудистого сопротивления и давления в лёгочной артерии. Таким образом, эндотелиальная дисфункция сопровождалась активацией тромбоцитарного звена гемостаза и коррелировала с выраженностью вентиляционных и гемодинамических нарушений. Сравнительный анализ биохимических маркеров и клинических проявлений хронической обструктивной болезни легких профессионального генеза показал, что повышение внутрисосудистой агрегации тромбоцитов и стойкость агрегатов на фоне эндотелиальной дисфункции имеют определенное значение в нарушении гемодинамики, повышении давления в системе легочной артерии, перегрузке правых отделов сердца.

#### Выводы

1. Нарастание одышки и ухудшение вентиляционных показателей у пациентов с ХОБЛ пылевой этиологии сопровождается эндотелиальной дисфункцией и нарушением тромбоцитарного гемостаза.

2. Оценка состояния тромбоцитарного звена гемостаза на основании теста с АДФ – индуцированной агрегацией тромбоцитов свидетельствует о выраженной их гиперагрегации у больных ХОБЛ профессионального генеза.

3. Для повышения эффективности лечения ХОБЛ профессионального генеза целесообразно проведение коррекции нарушений микроциркуляции, направленной на улучшение функции

эндотелия и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, используя дезагреганты в комплексной терапии.

#### Литература

1. Кундієв Ю.І. Професійна захворюваність в Україні у динаміці довгострокового спостереження / Ю.І. Кундієв, А.М. Нагорна // Український журнал з проблем медицини праці. - 2005. - № 1. - С. 3-11.

2. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.Б. Балковая. - Харьков: Форсинг, 2000 - 432 с.

3. Лещенко С.І. Омега-3 поліненасичені жирні кислоти у комплексному лікуванні хворих із хронічним легенеvim серцем: автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук: спец. 14.01.27 «Пульмонологія» / С.І. Лещенко. - Київ, 2002. - 30 с.

4. Руденко С.В. Артефакты традиционной агрегометрии / С.В. Руденко // Клиническая лабораторная диагностика. - 2005. - № 7.- С. 41-46.

5. Кароли Н.А. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Терапевтический архив. - 2005. - № 3. - С. 87-93.

6. Роль некоторых нейрогуморальных факторов в развитии легочной гипертензии у больных интерстициальными болезнями легких / Д.В. Архипова, Б.М. Корнеев, Е.А. Попова [и др.] // Терапевтический архив. - 2003. - № 3. - С. 44-49.

7. Сироткин С.А. Системная дисфункция эндотелия у больных хроническим обструктивным заболеванием легких / С.А. Сироткин, С.А. Прибылов // Биомедицинский журнал. Medline.ru [Электронный ресурс]. - 2007. № 8 - 41-48. - Режим доступа: <http://www.medline.ru/public/art/tom8/art005pdf.phtml>.

8. Дисфункция эндотелия и агрегационные свойства тромбоцитов у больных с профессиональными бронхолегочными заболеваниями / И.Ф. Костюк, В.П. Брыкалин, Н.П. Стеблина, Е.П. Нагорная // Вісник морської медицини. - 2007. - № 1(36) - С. 76-80.

#### Резюме

**Костюк І.Ф., Полішук В.Т., Ілляшенко Ю.М., Бязрова В.В.** Ендотеліальна дисфункція і порушення тромбоцитарного гемостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів пилового генезу.

З метою вивчення функціонального стану ендотелію та агрегаційної активності тромбоцитів у взаємозв'язку з вентиляційними порушеннями у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легенів пилової етіології, а також обґрунтування доцільності використання дезагрегантів у комплексній терапії захворювання обстежено 52 пацієнтів з II та III стадіями захворювання. Встановлено, що наростання задишки й погіршення вентиляційних показників у даних пацієнтів супроводжу-

ється ендотеліальною дисфункцією й порушенням тромбоцитарного гемостазу. Оцінка стану тромбоцитарної ланки гемостазу на основі тесту з АДФ-індукованою агрегацією тромбоцитів свідчить про виражену їх гіпаагрегацію. Для підвищення ефективності лікування хронічного обструктивного захворювання легенів професійного генезу доцільним є проведення корекції порушень мікроциркуляції, спрямованої на поліпшення функції ендотелію й судинно-тромбоцитарного гемостазу, використовуючи дезагреганти у комплексній терапії.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легенів, професійна патологія, дисфункція ендотелію, тромбоцитарний гемостаз.

#### Резюме

**Костюк І.Ф., Полищук В.Т., Ільяшенко Ю.Н., Бязрова В.В.**  
*Эндотелиальная дисфункция и нарушение тромбоцитарного гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких пылевого генеза.*

Сцелью изучения функционального состояния эндотелия и агрегационной активности тромбоцитов во взаимосвязи с вентиляционными нарушениями у больных с хронической обструктивной болезнью легких пылевой этиологии, а также обоснования целесообразности использования дезагрегантов в комплексной терапии заболевания обследовано 52 больных II и III стадиями заболевания. Установлено, что нарастание одышки и ухудшение вентиляционных показателей у данных пациентов сопровождается эндотелиальной дисфункцией и нарушением тромбоцитарного гемостаза. Оценка состояния тромбоцитарного звена гемостаза на основании теста с АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов свидетельствует о выраженной их гиперагрегации. Для повышения эффективности лечения хронической обструктивной болезни легких профессионального генеза целесообразно проведение коррекции нарушений микроциркуляции, направленной на улучшение функции эндотелия и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, используя дезагреганты в комплексной терапии.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, профессиональная патология, дисфункция эндотелия, тромбоцитарный гемостаз.

#### Summary

**Kostyuk I.F., Polyshyuk V.T., Ilyashenko Yu.N., Byazrova V.V.**  
*Endothelial dysfunction and thrombocyte hemostasis for patients by chronic obstructive pulmonary diseases of dustborne genesis.*

There were investigated 52 patients with occupational diseases of bronchopulmonary system - chronic obstructive pulmonary diseases. In all patients disturbances of lung ventilation were revealed. Ventilatory disorders of obstructive character are main factor leading to hypoxia and development of hemodynamic disturbances. There was stated a significant role of endothelial dysfunction and disturbances of thrombocyte hemostasis in progression of ventilatory and hemodynamic deviations.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, occupational pathology, endothelial dysfunction, platelets, hemostasis.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. Ю.Г. Бурмак

УДК 618.3+618.5+618.7]-06-036-084:616.018.2

## ПОИСК ПУТЕЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

**И.В. Лахно, О.В. Неелова, С.А. Пак, О.К. Даниленко**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования  
Днепропетровская городская клиническая больница № 9*

#### Введение

Сценарий вынашивания беременности определяется генетическими потенциями клеток, формирующих фетальный аллографт, и состоянием организма матери, предоставляющего свою «территорию» для развития эмбриона. Для обеспечения благоприятного течения гестации со стороны матери необходим целый ряд условий. Прежде всего, поддержание устойчивого ваго-инсулярного паттерна вегетативной функции, который является основой для увеличения объема циркулирующей крови, развития маточно-плацентарного кровотока и доминирования эрго-трофотропных реакций по отношению к плоду. Метаболические перестройки, осуществляющиеся во многом благодаря щитовидной железе, являются важными звеньями гомеостаза беременной. При этом печень принимает на себя провизорную роль обеспечения возрастающих потребностей и стабильности обменных процессов. Оптимальное состояние системы регуляции агрегантного состояния крови зависит от функции эндотелия сосудов и клеточных элементов крови, активности процессов фибринолиза. Патология беременности развивается на фоне активации функции стресс-реализующих систем, направленных на возникновение гиповолемии ввиду пониженной барорефлекторной активности, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, тромбофилии и энергодефицита [7, 8, 11, 13].

Целый ряд исследований за последние десятилетия были направлены на изучение роли биоэлементов в патогенезе невынашивания беременности, синдрома задержки внутриутробного роста (ЗВУР) плода и преэклампсии (ПЭ) [5, 6, 10, 14]. Среди прочих нарушений обмена микроэлементов дефицит йода у беременных является одной из ведущих медико-социальных проблем современности. Дефицит йода в настоящий момент