

ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Кафедра внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, клиническая больница СОГМА,
Россия, 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40; тел. 89888339575. E-mail: dzuskaeva85@mail.ru

Результаты исследования показали высокодостоверное повышение уровня нитритов крови на фоне снижения суммарного количества нитритов/нитратов крови у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, что свидетельствует о нарушении функциональной активности сосудистого эндотелия и синтеза оксида азота в период обострения заболеваний.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, эндотелиальная дисфункция, оксид азота.

Z. O. DZUSKAEVA, R. V. YENALDIEVA, S. A. AMBALOVA, I. V. ANTONIADI, V. A. AYDAROVA

FEATURES OF THE SYNTHESIS OF NITRIC OXIDE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Chair of internal diseases № 1 North Ossetian state medical academy,
clinic hospital of SOGMA,

Russia, 362019, Vladikavkaz, Pushkinskaya str., 40; tel. 89888339575. E-mail: dzuskaeva85@mail.ru

The results showed a highly significant increase in blood levels of nitrites background of decreasing the total amount of nitrites/nitrates levels in the blood of patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, indicating a violation of the functional activity of vascular endothelium and nitric oxide synthesis during acute diseases.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, activity of vascular endothelium, nitric oxide.

Введение

В последние десятилетия практически во всех странах мира отмечается рост заболеваемости бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В настоящее время в мире проживает около 300 млн. больных, страдающих БА, и к 2025 г. их количество, вероятно, увеличится еще на 100 млн. [3]. Заболеваемость хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) также прогрессивно растет и к 2020 г., по прогнозам ВОЗ, будет занимать 5-е место в структуре общей заболеваемости [11, 12]. Прогрессирование хронического воспаления и у больных БА, и у больных ХОБЛ сопровождается избыточным образованием и нарастанием активности провоспалительных медиаторов, цитокинов, хемотаксинов [2, 4, 5, 7]. С учетом того, что в любом воспалительном процессе также участвуют противовоспалительные цитокины и медиаторы, актуально изучение нарушений их соотношения, влияния на тяжесть течения заболеваний и их обострение, что ведет к улучшению стратегии и тактики лечения больных, повышению его эффективности и качества жизни.

В последние годы все большее внимание уделяют одному из подобных цитокинов – оксиду азота (NO), метаболически активному, но летучему соединению, которое синтезируется различными клетками (эндотелиоцитами, эпителиоцитами, нейтрофилами, макрофагами и т. д.) и контролирует в организме течение разнообразных биохимических процессов. Согласно данным литературы [8, 9], воспаление при БА сопровождается увеличением в сотни раз синтеза NO в результате активации индуцибельной NO-синтазы легких, что считают маркером аллергического воспаления. Однако данные о нарушениях синтеза оксида азота при ХОБЛ противоречивы. По результатам ряда исследований [10], при ХОБЛ также увеличивается синтез оксида азота соответственно тяжести течения заболевания и его обострению. По данным других авторов [6], при инфекционно-воспалительном поражении бронхиального дерева у больных ХОБЛ происходит снижение уровня оксида азота.

С учетом того, что результаты изучения нарушений синтеза оксида азота были получены преимущественно при изучении суммарных

стабильных метаболитов NO в конденсатах выдыхаемого воздуха (КВВ) [4], в большей степени отражающих функциональное состояние эпителиоцитов легких, представляет интерес исследование нарушений функциональной активности сосудистого эндотелия и изменения уровня оксида азота крови, отвечающего за вазодилатацию и препятствующего развитию легочной и системной гипертензии, значительно отягощающих состояние больных и ухудшающих прогноз. В доступной литературе практически не представлены данные об изменении активности эндотелиальной синтазы оксида азота и уровня нитритов и нитратов крови при обострении БА и ХОБЛ, о влиянии тяжелых нарушений бронхиальной проходимости с соответствующей гипоксемией на эндотелиальную функцию сосудов. Между тем изучение нарушений синтеза NO эндотелием сосудов актуально, так как позволяет не только прогнозировать развитие артериальной гипертензии у больных БА и ХОБЛ, но и определить возможности коррекции выявленных нарушений, улучшения качества жизни больных, уменьшения фармакоэкономических затрат на их лечение.

Цель работы – сравнительное изучение нарушений эндотелиальной функции и синтеза оксида азота крови у больных БА и ХОБЛ в период обострения заболеваний.

Материалы и методы

Нами обследовано 43 больных (20 женщин и 23 мужчины) с подтвержденным диагнозом бронхиальной астмы, установленным в соответствии с критериями GINA, пересмотр 2011 г. [3]; 48 больных хронической обструктивной болезнью легких (18 женщин и 30 мужчин). Диагноз установлен в соответствии с критериями Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD), пересмотр 2011 г. [12].

Средний возраст пациентов составил $38,4 \pm 4,5$ года с длительностью заболевания $13,3 \pm 2,4$ года. В исследование включали больных с частично контролируемой и неконтролируемой БА, а также больных ХОБЛ с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания, находящихся на стационарном лечении в период обострения.

Из исследования исключали больных с тяжелой дыхательной и сердечной недостаточностью при декомпенсации хронического легочного сердца (ДН III ст. и НК III ст.).

Контрольную группу практически здоровых лиц составили 13 мужчин и 18 женщин, сопоставимых с больными по полу, возрасту и антропометрическим данным (росту, весу, индексу массы тела).

В качестве биохимических маркеров дисфункции эндотелия исследовали содержание стабильных метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов) в сыворотке крови больных и у лиц

контрольной группы. Забор крови у обследуемых проводили утром натощак после 12-часового голодания. Концентрацию нитритов и нитратов определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, базирующимся на восстановлении нитратов до нитритов с определением последних реактивом Грисса. Рассчитывали концентрацию нитратов по разнице между суммарным уровнем нитритов и уровнем нитритов до реакции восстановления нитрат-аниона.

О состоянии функции внешнего дыхания (ФВД) судили по данным спирографии, использовали аппарат микропроцессорный СМП-21/01-«Р-Д» (Россия), запись и расшифровку спирограммы осуществляли по стандартной методике [12]. Измеряли и сопоставляли с должными значениями объемные и скоростные показатели ФВД, в том числе жизненную емкость легких (ЖЕЛ, л), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ, л), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁, % от долж.) и соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (%).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета «Excel». Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности 0,95 ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

По данным физикального и лабораторно-инструментального исследований, у большинства больных ХОБЛ и у 28 больных БА (67%) с частыми трудно купирующимися приступами удушья, в том числе в ночное время, было выявлено увеличение правой границы относительной тупости сердца. При аускультации выслушивались рассеянные сухие свистящие хрипы на выдохе у большинства больных БА и ХОБЛ. Электрокардиографические признаки легочного сердца (P – pulmonale, «R»V_{1,2}, отклонение электрической оси вправо и др.) были установлены у 56 обследованных пациентов (63,1%). При ЭХОКГ-исследовании у 37 больных БА и ХОБЛ были выявлены признаки гипертрофии передней стенки правого желудочка; у 19 – парадоксальное движение межжелудочковой перегородки (МЖП), свидетельствующие о перегрузке правого желудочка, и у 38 больных была диагностирована высокая легочная гипертензия – колебания систолического давления в легочной артерии (СДЛА) от 31 до 55 мм рт. ст., в среднем СДЛА соответствовало $33,7 \pm 6,8$ мм рт. ст.

При анализе результатов исследования функции внешнего дыхания было установлено высокодостоверное снижение как легочных объемов (ЖЕЛ, ФЖЕЛ л/мин), так и скоростных показателей (ОФВ₁, % от долж.) с соответствующим уменьшением соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ (%) как у больных бронхиальной астмой, так и при хронической об-

структивной болезни легких (табл. 1). Выявленные изменения показателей ФВД свидетельствовали о тяжелой бронхиальной обструкции и эмфиземе легких у обследованных больных.

При сравнительном анализе изменений уровня оксида азота крови у больных БА и ХОБЛ было выявлено высокодостоверное снижение количества конечных суммарных стабильных метаболитов оксида азота крови, более выраженное при бронхиальной астме (табл. 1). Более чем у половины больных ХОБЛ (27 пациентов) было установлено резко выраженное снижение уровня суммарных нитритов/нитратов – до $11,23 \pm 0,83$ мкмоль/л ($p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой), что свидетельствует о развитии выраженной эндотелиальной дисфункции у них в период обострения заболевания. Однако у больных БА подобное выраженное снижение уровня суммарных стабильных метаболитов оксида азота крови обнаруживали еще чаще – у 80% обследованных пациентов. Для решения вопроса, за счет какой фракции уровень суммарных метаболитов оксида азота изменялся таким образом, отдельно проанализировали уровень нитритов и нитратов крови.

Согласно данным исследования, у обследованных больных нарушения эндотелиальной функции сосудов носили однонаправленный характер: уровень нитритов крови достоверно повышался в сравнении с контрольной группой как при БА, так и при ХОБЛ (табл. 1). Однако при бронхиальной астме изменения были более выраженными ($p < 0,01$), чем у больных хронической обструктивной болезнью легких ($p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой). Соответственно, снижение суммарных метаболитов оксида азота могло быть обусловлено только снижением уровня нитратов крови у больных ХОБЛ и БА, что, возможно, свя-

зано с изменениями диеты и уменьшением приема продуктов, содержащих аргинин [1], особенно при бронхиальной астме с частой аллергией на пищевые продукты. По-видимому, этим можно объяснить тот факт, что в контрольной группе у 8 человек (15,8%) и у 6 больных ХОБЛ (13,3%) были выявлены очень высокие концентрации нитратов крови: колебания от 48 до 94 мкмоль/л, однако при бронхиальной астме подобных высоких значений суммарных нитритов/нитратов крови не было установлено ни у одного из обследованных больных.

По данным литературы [8], содержание нитритов в большей степени отражает нарушение эндотелиальной функции сосудов, чем нитраты, которые изменяются даже в зависимости от пищевых пристрастий. В связи с этим более актуален анализ нарушений синтеза оксида азота эндотелием сосудов с учетом изменений именно уровня нитритов крови.

Для оценки зависимости нарушений синтеза оксида азота от степени нарушений ФВД и выраженности обструктивного синдрома все обследуемые больные были распределены на 2 группы: 1-я – с умеренно выраженными нарушениями бронхиальной проходимости ($50\% < \text{ОФВ}_1 < 70\%$) и 2-я группа – с выраженными нарушениями бронхиальной проходимости ($\text{ОФВ}_1 < 50\%$). Соотношение $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ у всех больных было менее 0,7 (табл. 2). Согласно полученным результатам, наблюдалось достоверное увеличение уровня нитритов крови как при БА, так и при ХОБЛ. Однако во II группе больных БА с более выраженным нарушением бронхиальной проходимости ($\text{ОФВ}_1 < 50\%$) в сравнении с больными I группы было выявлено достоверное снижение уровня нитритов крови ($p < 0,05$). Подобная тенденция к снижению

Таблица 1

Изменения уровня нитритов/нитратов сыворотки крови больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=21)	Больные с ХОБЛ (n=38)	Больные с БА (n=36)
Суммарный уровень нитритов и нитратов крови, мкмоль/л	$31,34 \pm 3,02$	$21,52 \pm 1,27^{**}$	$15,57 \pm 1,31^{***}$
Уровень нитритов крови, мкмоль/л	$1,65 \pm 0,17$	$2,26 \pm 0,09^*$	$2,47 \pm 0,14^{**}$
ЧДД, в мин	$14,88 \pm 0,31$	$24,68 \pm 0,19^{***}$	$23,30 \pm 0,37^{***}$
ЖЕЛ, л	$3,36 \pm 0,39$	$2,51 \pm 0,23^*$	$2,68 \pm 0,42^*$
ФЖЕЛ, л	$3,21 \pm 0,24$	$2,11 \pm 0,19^*$	$2,47 \pm 0,33^*$
ОФВ ₁ , л/мин	$3,08 \pm 0,21$	$1,27 \pm 0,11^{***}$	$1,41 \pm 0,12^{***}$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	$96,52 \pm 0,33$	$59,16 \pm 3,19^{***}$	$57,01 \pm 2,68^{***}$

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой.

Изменения уровня нитритов сыворотки крови больных бронхиальной астмой в сравнении с больными ХОБЛ в зависимости от степени нарушения бронхиальной проходимости (M±m)

Показатели	Контроль- ная группа (n=21)	Бронхиальная астма		ХОБЛ	
		I группа (n=21)	II группа (n=15)	I группа (n=25)	II группа (n=13)
Уровень нитритов крови, мкмоль/л	1,65±0,17	2,56±0,09***	2,14±0,15* #	2,36±0,13**	2,15±0,14 *
ЧДД, в мин	14,88±0,31	21,67±0,27***	24,73±0,29***	19,01±0,11***	25,36±0,18***
ОФВ ₁ , л/мин	3,36±0,39	2,48 ±0,29***	2,21±0,04***	2, 51±0,18***	2,10±0,16***
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	90,92±0,33	63,75±1,91***	47,61±2,99***	52,98±2,91***	33,01±2,31***

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p <0,001 в сравнении с контрольной группой; # – p<0,05 в сравнении II группы больных БА с I группой.

уровня нитритов крови при тяжелом нарушении бронхиальной проходимости была установлена и у больных ХОБЛ (p>0,05).

При исследовании контрольной группы были выявлены крайне низкие значения уровня нитритов крови у 31,6% практически здоровых лиц: колебания от 0,321 до 1,282 мкмоль/л (в среднем 0,81±0,13 мкмоль/л), что, по-видимому, обусловлено состоянием «метаболического покоя» сосудистого эндотелия, которое нарушалось у больных и сопровождалось повышением уровня нитритов крови, а следовательно, и оксида азота, так как подобных низких значений уровня нитритов крови не было выявлено ни у больных бронхиальной астмой, ни у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Таким образом, при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких были выявлены однонаправленные изменения эндотелиальной функции в виде нарушения синтеза оксида азота со снижением уровня суммарных стабильных метаболитов оксида азота и повышением уровня нитритов крови, более выраженным при бронхиальной астме, что согласуется с данными литературы [9]. Нами впервые была установлена тенденция к уменьшению количества нитритов крови у больных БА и ХОБЛ при более тяжелом нарушении бронхиальной проходимости (ОФВ₁<50%) в сравнении с больными с менее выраженным бронхообструктивным синдромом (50%<ОФВ₁<70%) независимо от нозологической формы. Выявленную закономерность можно объяснить прогрессирующей гипоксемией у больных с тяжелой степенью нарушения бронхиальной проходимости и глубокими нарушениями метаболических процессов, в том числе функциональной активности сосу-

дистого эндотелия с истощением резервных возможностей и способности к синтезу оксида азота, обладающего высокой биологической активностью (регуляция сосудистого тонуса и предотвращение гипертензионного синдрома, контроль инфекционного и аллергического воспаления, антипролиферативная, антитромбогенная активность и т. д.).

Уровень суммарных стабильных метаболитов оксида азота (нитритов/нитратов крови) существенно снижен за счет нитратов как при бронхиальной астме, так и при хронической обструктивной болезни легких в сравнении с контрольной группой.

Уровень нитритов крови больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких достоверно повышался в сравнении с уровнем нитритов крови практически здоровых лиц, что свидетельствует о нарушении функциональной активности сосудистого эндотелия.

При выраженной степени нарушения бронхиальной проходимости прослеживалась тенденция к снижению уровня нитритов крови в сравнении с больными, у которых степень нарушения бронхиальной проходимости менее выражена, возможно, в связи с истощением компенсаторных механизмов и более глубоким нарушением метаболической активности сосудистого эндотелия независимо от нозологической формы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андриященко В. К. Содержание нитратов в овощах // Вопросы питания. – 1981. – № 5. – С. 57–59.
2. Баранов А. А., Хаитов П. М. Аллергология и иммунология. – М., 2011. – С. 22.

3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma, GINA), пересмотр 2011 г.

4. Козырицкая Д. В., Огородова Л. М., Деев И. А. Биологические маркеры атопического воспаления при аллергических заболеваниях как предикторы развития бронхиальной астмы в будущем // Педиатрия. – 2007. – Том 86. № 4. – С. 9–13.

5. Дугаров И. Д., Анаев Э. Х., Чучалин А. Г. О роли цитокинов при бронхиальной астме // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 96–102.

6. Симонова И. Н., Бобровник К. К. Содержание оксида азота в крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2014. – № 2 (56). – С. 120–121.

7. Лукина Е. Ю., Перлей В. Е., Александров А. Л., Гичкин А. Ю., Козырев А. Г. Оценка функциональной активности эндотелия у пациентов с бронхиальной астмой: Тезисы 17-го Нац. конгр. по БОД. – Казань, 2007. – № 73. – С. 30.

8. Козина О. В. Метаболиты оксида азота и их значение в патогенезе бронхиальной астмы // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 6. – С. 34–36.

9. Огородова Л. Н., Козина О. В., Геренг Е. А. Участие метаболитов оксида азота в регуляции аллергического воспаления и их вклад в ремоделирование слизистой оболочки бронхов у больных бронхиальной астмой // Российский аллергологический журнал. – 2009. – № 5. – С. 11–17.

10. Соодаева С. К., Климанов И. А., Ли Т. В. и др. Изменение метаболизма оксида азота при ХОБЛ в сочетании с хронической ишемией головного мозга // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 31–34.

11. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.

12. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. Date last accessed: 2011.

Поступила 04.03.2015

Д. А. ДОМЕНЮК¹, Э. Г. ВЕДЕШИНА², С. В. ДМИТРИЕНКО²

АНАТОМО-ТОПОГРАФИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДИК ПОСТРОЕНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЯ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ ДУГ

*¹Кафедра стоматологии общей практики и детской стоматологии
ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет»*

*Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310; тел. 8-918-870-1205. E-mail: domenyukda@mail.ru;*

*²кафедра стоматологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала
ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»*

*Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск-32, пр. Калинина, 11;
тел. +7 (8793) 32-44-74. E-mail: s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru*

Предложены три разновидности зубочелюстных дуг: вестибулярная зубная дуга, язычная альвеолярная дуга и зубоальвеолярная дуга. Вестибулярную зубную дугу предложено воспроизводить соединением точек, расположенных на выпуклой части вестибулярного контура окклюзионной поверхности коронок зубов, составляющих зубную дугу. Построение язычной альвеолярной дуги проводят по точкам, расположенным с язычной стороны в межзубных промежутках. Зубоальвеолярная дуга получена путём соединения точек язычной альвеолярной дуги в переднем отделе (между дистальными поверхностями клыков верхней челюсти) и серединой дистальной поверхности окклюзионного контура премоляров, моляров. Установлено, что фронтально-дистальная диагональ зубочелюстных дуг является основным параметром, определяющим соответствие размеров зубов параметрам зубочелюстных дуг.

Ключевые слова: вестибулярная зубная дуга, язычная альвеолярная дуга, зубоальвеолярная дуга, физиологическая окклюзия, зубочелюстные сегменты.

D. A. DOMENYUK¹, E. G. VEDESHINA², S. V. DMITRIENKO²

ANATOMIC AND TOPOGRAPHIC RATIONALE FOR DENTAL ARCH CONSTRUCTING AND MEASURING METHODS

*¹Department of general practice dentistry and child dentistry,
Stavropol state medical university of Ministry of health care, Russian Federation,
Russia, 355017, Stavropol, 310, Mira street; tel. 8-918-870-1205. E-mail: domenyukda@mail.ru;*