

Эндотелиальная функция и состояние легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких

Гичкин А. Ю., к.м.н., ст.н.с. лаборатории клинической физиологии кровообращения НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, г. Санкт-Петербург

Лукина Е. Ю., врач-кардиолог п-ки №116, Санкт-Петербург, заочный аспирант лаборатории клинической физиологии кровообращения НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, г. Санкт-Петербург

Перлей В. Е., д.м.н., профессор, вед.н.с. лаборатории клинической физиологии кровообращения НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, г. Санкт-Петербург

Александров А. Л., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинической физиологии кровообращения НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, г. Санкт-Петербург

Кузубова Н.А., к.м.н., руководитель отделения ХОБЛ, заместитель директора НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, г. Санкт-Петербург

Endothelial function and pulmonary haemodynamic in patients with COPD

Gichkin A.Yu., Lukina E.Yu., Perley V.E., Alexandrov A.L., Kuzubova N.A.

Резюме

Эндотелиальная функция и состояние легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких. Гичкин А.Ю., Лукина Е.Ю., Перлей В.Е., Александров А.Л., Кузубова Н.А. Резюме. Хроническая обструктивная болезнь легких сегодня одна из важных проблем здравоохранения. Основной причиной утраты трудоспособности и смертности больных ХОБЛ является декомпенсация «легочного сердца» в формировании и прогрессировании которого немаловажное значение имеет функциональное состояние эндотелия. Изучали степень эндотелий-зависимой вазодилатации, уровень циркулирующего эндотелина-1, показатели центрального и легочного кровообращения у 60 больных ХОБЛ 2 и 3 стадии. У 65% обследованных выявлены признаки системной дисфункции эндотелия. Выяснено, что уже на ранних стадиях заболевания выявляется системная дисфункция эндотелия, способствующая прогрессированию нарушений легочно-сердечной гемодинамики.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническое легочное сердце, дисфункция эндотелия, легочная гипертензия.

Resume

Endothelial function and pulmonary haemodynamic in patients with COPD. Gichkin A., Lukina E., Perley V., Alexandrov A., Kuzubova N. Summary: A chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the important problems of public health services in the world. One of the main reasons of disability and mortality in COPD is decompensate of chronic cor pulmonale. We are studied the endothelium-dependent vasodilatation, level of ET-1 in plasma, central and pulmonary circulation ultrasound parameters at 60 patients with 2 and 3 stages COPD. The endothelium dysfunction was found in 65% of patients. The reduction of endothelium-dependent dilation of brachial artery, diastolic disorders and level of pulmonary artery systolic pressure at COPD patients are the early prognostic factors of progress cor pulmonale and pulmonary bed disorders in future.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cor pulmonale, endothelial dysfunction, pulmonary hypertension.

В настоящее время в мире зарегистрировано около 600 млн. больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Это заболевание является причиной смерти в течение года приблизительно у 2,75 миллионов человек. Расходы на одного больного ХОБЛ в 3 раза превышают расходы на одного больного бронхиальной астмой. По показателю DALY

(Disability Adjusted Life Years – сумма лет потерянных из-за преждевременной смерти и сумма лет жизни в состоянии нетрудоспособности) ХОБЛ к 2020 году будет занимать 5 место в мире (в 1990 году – 12-е место) среди всех заболеваний после ИБС, депрессий, дорожных происшествий и цереброваскулярных заболеваний [1].

До сих пор остается много нерешенных вопросов в понимании патогенеза хронического легочного сердца. Одной из причин инвалидизации и смертности больных ХОБЛ является развитие и декомпенсация хронического легочного сердца (ХЛС), которое формируется вследствие ряда последовательных этапов патологических изменений сосудов малого круга кровообращения (МКК) приводящих к повыше-

Ответственный за ведение переписки -

Гичкин Алексей Юрьевич,

Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

раб. т. (812) 4996865,

м.т. 8 921 744 57 51,

e-mail: gich59@mail.ru

нию легочного сосудистого сопротивления и легочной ги-пертензии (ЛГ). Известно, что развитие ЛГ у больных ХОБЛ сопровождается структурными изменениями сосудистой стенки кровеносного русла легких с характерной пролиферацией интимы, гипертрофией меди, миграцией гладкомышечных клеток в интиму, фиброэластозом интимы, утолщением адвентиции, что не может не сказываться на функциональной активности эндотелия сосудов МКК [2, 3, 4].

В настоящее время активно обсуждается роль дисфункции эндотелия (ДЭ) легочных сосудов в инициации и прогрессировании ХОБЛ, ее взаимосвязь с показателями легочной гемодинамики и функциональным состоянием сердца. Известно, что хроническая гипоксемия приводит к повреждению сосудистого эндотелия и снижению продукции эндогенных вазорелаксирующих факторов: простациклина, простагландина, оксида азота и повышению образования факторов вазоконстрикции: эндотелина-1, тромбоспандина и др., усиливающих, кроме того, адгезию тромбоцитов [5, 6, 7].

В то же время уменьшение секреции медиаторов, обладающих выраженным вазоконстрикторным действием, снижает риск развития микротромбоза в легочных сосудах и, в конечном счете, может способствовать регрессу патологических изменений в легочных сосудах, торможению процесса сосудистой обструкции и облитерации.

Одним из основных факторов регуляции сосудистого тонуса является эндотелин-1 (ЭТ-1) – пептид, синтезирующийся, в том числе, бронхиальным эпителием, эндотелиоцитами легочных сосудов и альвеолярными макрофагами. ЭТ-1 обладает рядом эффектов: выраженным сосудосуживающим действием, стимулирует образование слизи, усиливает гиперреактивность бронхов, участвует в формировании легочной гипертензии. Повышение концентрации циркулирующего в крови ЭТ-1 происходит при гипоксии, вирусной инфекции, что часто наблюдается при обострении ХОБЛ и является одним из маркеров эндотелиальной дисфункции [8, 9].

Таким образом, *целью исследования* было выявление системной эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ и оценка ее влияния на состояние легочно-сердечной гемодинамики.

Материал и методы

Обследовано 60 больных ХОБЛ (мужчины) в фазе затихающего обострения, находившихся на лечении в НИИ пульмонологии СПбГМУ. Первую группу составили 38 пациентов со 2 стадией ХОБЛ (средний возраст $53,5 \pm 6,1$ лет), вторую группу – 22 пациента с 3 стадией течения заболевания (средний возраст $59,1 \pm 5,3$ года). Из исследования были исключены пациенты с выраженной артериальной гипертензией, ИБС, диабетом, активные курильщики на момент исследования. Все больные получали стандартную бронхолитическую терапию (ипратропия бромид 160 мкг/сут). В качестве контрольной группы обследо-

вано 12 некурящих добровольцев сходного возраста (мужчины, средний возраст $55,3 \pm 5,5$ лет), без легочной и сердечной патологии.

Исследование гемодинамических параметров, структуры и функции левых и правых камер сердца, оценка функциональной активности эндотелия проводилась с помощью ультразвукового сканнера экспертного класса GE VIVID7 Dimension (General Electric, США).

Для оценки строения камер сердца, центральной и легочной гемодинамики все лицам включенным в исследование проводилась эхокардиография (ЭХОДКГ). Использовались следующие режимы работы аппарата: М-, анатомический М-, В-, доплеровский импульсный, постоянноволновой и тканевой, режим цветного картирования внутрисердечного кровотока, реализованные с помощью мультисекундного матричного кардиологического датчика (частота работы 2,5 – 4,0 МГц). Среди более чем 30 планиметрических и расчетных гемодинамических показателей определялись: диастолический размер левого предсердия (ЛПд), толщина миокарда задней стенки левого желудочка в диастолу (ТМ ЗС ЛЖд), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), конечнодиастолический размер правого желудочка (КДР ПЖ), толщина миокарда передней стенки правого желудочка в диастолу (ТМ ПС ПЖд), систолическое давление в легочной артерии по градиенту трикуспидальной регургитации (СДЛА), соотношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого и правого желудочков (Е/А ЛЖ и Е/А ПЖ).

Функция эндотелия оценивалась с помощью пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии по методу D.S.Celermajer и соавт. [10], с использованием методических рекомендаций M.Coretti и соавт. [11]. С помощью линейного матричного датчика высокого разрешения (частота работы 10 МГц) определяли процент изменения диаметра дистального отдела левой плечевой артерии после пробы на постокклюзионную (эндотелий-зависимую) вазодилатацию. Оклюзию артериального кровотока в исследуемом сосуде создавали с помощью манжеты сфигмоманометра, создавая давление на 50 мм рт.ст. превышающее систолическое артериальное давление. Сканирование плечевой артерии проводилось 3-4 см выше локтевого сгиба. Критерием выявления дисфункции эндотелия считали менее чем 10% прирост диаметра плечевой артерии в течение 30 секунд после ее 3-х минутной окклюзии.

Уровень ЭТ-1 в плазме у всех обследованных определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя тест-системы фирмы BIOMEDICA (Австрия). За верхнюю границу нормального значения концентрации циркулирующего ЭТ-1 принимали 1.0 пг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью программного пакета "STATISTICA 6.0 for Windows" с использованием параметрических и непараметрических критериев.

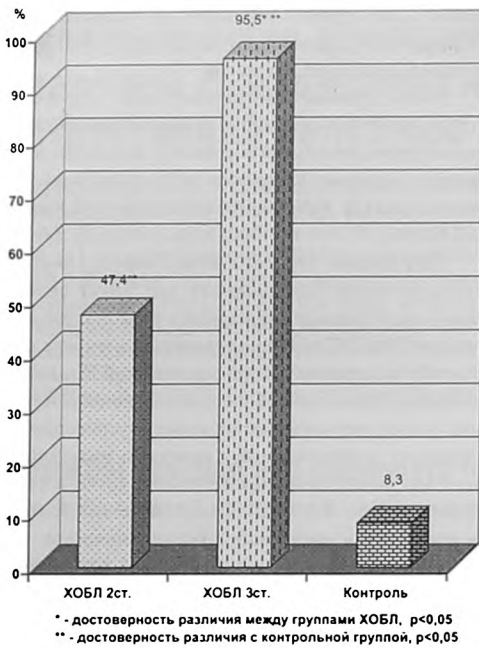


Рисунок 1. Средние значения прироста диаметра плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией у больных с 2 и 3 стадиями ХОБЛ (%).

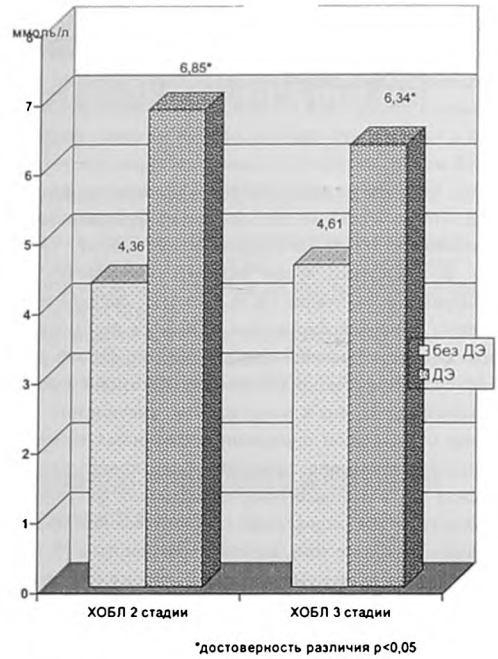


Рисунок 2. Средние значение общего холестерина крови больных ХОБЛ с выявленной дисфункцией эндотелия и без дисфункции эндотелия (ммоль/л).

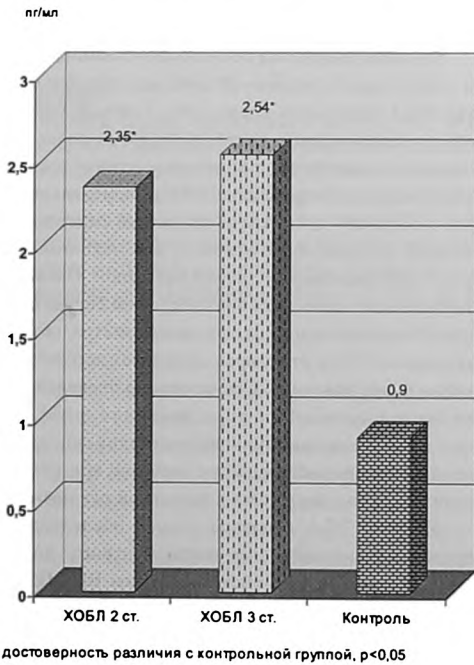


Рисунок 3. Средние значения концентрации эндотелина-1 в плазме у больных с 2 и 3 стадиями ХОБЛ (пг/мл).

Результаты исследования

Проведенное исследование показало, что у больных со средне-тяжелым и тяжелым течением ХОБЛ происходят выраженные изменения в системе регуляции сосудистого тонуса. Редуцирование эндотелий-зависимой реакции сосудов было обнаружено у 65% (39 человек) пациентов с ХОБЛ, а у 35% (21 человек) вазодилатирующая функция эндотелия не была изменена. Из 39 пациентов с выявленной ДЭ у 21 была 3 стадия ХОБЛ, а у 18 – 2 стадия. В контрольной группе ДЭ была диагностирована только у 1 обследованного (рис. 1).

Группы с второй и третьей стадией ХОБЛ статистически достоверно ($p < 0,05$) различались по частоте встречаемости ДЭ между собой и от обследованных из группы контроля.

Следует отметить, что толщина комплекса интима-медия плечевой артерии у пациентов с различной степенью тяжести течения ХОБЛ и обследованных контрольной группы достоверно не различалась. У всех пациентов этот показатель составлял $0,06 \pm 0,01$ см, что соответствует обычным значениям для данной возрастной группы.

Уровень общего холестерина у больных ХОБЛ с выявленной ДЭ был достоверно выше, чем у пациентов с неизменной эндотелиальной функцией, что отражает хорошо известную корреляцию между ДЭ и

Таблица 1. Показатели легочно-сердечной гемодинамики у пациентов с различной тяжестью течения ХОБЛ и группы контроля по данным ЭХДКГ ($M \pm m$).

Показатель	ХОБЛ 2 стадии (n=38)	ХОБЛ 3 стадии (n=22)	Контроль (n=12)
ЛПД (см)	4,25±0,15	4,36 ±0,13	3,92±0,14
ТМ ЗС ЛЖд (см)	1,00±0,18	1,11±0,18	0,95±0,09
ФВ ЛЖ	0,62±0,04	0,61±0,07	0,69±0,02
КДР ПЖ (см)	3,15±0,16	3,50±0,22	2,67±0,15
ТМ ПС ПЖд (см)	0,46±0,03**	0,55±0,06* **	0,36±0,03
СДЛА (мм рт.ст.)	35,0±3,9**	40,4±2,6* **	25,5±2,5
Е/А ЛЖ	1,06±0,16	0,78±0,12	1,12±0,20
Е/А ПЖ	0,89±0,07*	0,77±0,12**	1,16±0,23

* - достоверность различия между группами ХОБЛ $p < 0,05$ ** - достоверность различия с группой контроля $p < 0,05$

гиперхолестеринемией (рис.2). Следовательно, в комплексное лечение больных ХОБЛ следует включать мероприятия по нормализации липидного обмена.

Нами установлено повышение концентрации ЭТ-1 в плазме больных ХОБЛ в период затихающего обострения, которое отмечалось уже при 2 стадии заболевания и достоверно не прогрессировало при нарастании степени тяжести заболевания, в то же время у обследованных из контрольной группы этот показатель был статистически достоверно ($p < 0,05$) ниже (рис. 3). Значения концентрации циркулирующего ЭТ-1 были повышены у всех пациентов с тяжелым течением ХОБЛ и у большинства (95%) со среднетяжелым течением заболевания. Увеличение уровня ЭТ-1 в плазме при ХОБЛ может рассматриваться как признак возникновения эндотелиальной дисфункции, который опосредует один из механизмов включения сосудистого фактора в патогенез этого заболевания и способствует развитию микроциркуляторных расстройств у пациентов уже со среднетяжелым течением ХОБЛ.

Обращает на себя внимание тот факт, что хотя группы больных с 2 и 3 стадией заболевания не различались по уровню ЭТ-1, статистически достоверным было различие по частоте выявления ДЭ по результатам пробы с эндотелий-зависимой вазодилатацией. Следовательно, по-видимому, проба на эндотелий-зависимую вазодилатацию является интегральной и отражает суммарное взаимовлияние всех факторов активности эндотелия.

При исследовании сердечно-легочной гемодинамики у больных ХОБЛ из обеих групп был установлен ряд отклонений от общепринятых нормальных показателей (таблица 1). Наблюдались умеренное расширение и гипертрофия ПЖ, ЛГ 1 степени. У больных с 3 стадией ХОБЛ, как и у больных со 2 стадией заболевания, были выявлены признаки «хронического ле-

гочного сердца»: легочная гипертензия 1 степени, относительно несколько более выраженные дилатация и гипертрофия миокарда ПЖ. Было установлено наличие нерезких нарушений диастолической функции миокарда ЛЖ и ПЖ по типу недостаточной релаксации (ригидный тип диастолической дисфункции) у больных с тяжелым течением ХОБЛ. При среднетяжелом течении заболевания диастолическая функция ЛЖ как правило не была нарушена.

У всех обследованных больных ХОБЛ, независимо от степени тяжести, миокард левого желудочка не был значимо утолщен, наблюдалось нерезкое расширение левого предсердия, являющееся, в отсутствие выраженной артериальной гипертензии, следствием диастолической дисфункции, а также умеренно выраженной дисфункции папиллярных мышц митрального клапана.

Систолическая функция ЛЖ не была изменена, хотя среднее значение ФВ ЛЖ находилось близко к нижней границе общепринятой нормы. Локальных нарушений сократимости (признак ишемической болезни сердца) ни у одного обследованного пациента не было выявлено. Более низкие средние значения ФВ у всех обследованных пациентов с ХОБЛ, относительно контрольной группы, свидетельствуют о снижении функциональной активности миокарда не только правого, но и левого желудочка вследствие нарушения интервентрикулярного взаимодействия и кардиального эффекта системного воспаления.

Характерные для больных ХОБЛ хронический персистирующий воспалительный процесс и гипоксия (при 3 стадии ХОБЛ) способны вызывать нарушение питания миокарда и развитие дистрофических изменений в нем, что может привести к снижению сократительной активности миокарда ЛЖ и ПЖ [4, 5].

При корреляционном анализе выявлена статистически достоверная прямая, средней силы связь меж-

ду уровнем циркулирующего ЭТ-1 и СДЛА ($r=0,68$, $p<0,05$), и статистически достоверная сильная обратная связь между степенью эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии и СДЛА ($r=-0,78$, $p<0,05$). Указанная зависимость подчеркивает большую роль ДЭ в формировании ЛГ и ХЛС у больных ХОБЛ.

Таким образом, у больных ХОБЛ уже на ранних стадиях заболевания выявляются признаки дисфунк-

ции эндотелия способствующей изменению структуры и функции правых отделов сердца, развитию нарушений легочно-сердечной гемодинамики и их дальнейшему прогрессированию. По мере нарастания тяжести заболевания усиливается выраженность системной ДЭ, которая, замыкая порочный круг, в свою очередь оказывает значительное влияние формирование и прогрессирование хронического легочного сердца. ■

Литература:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The updated 2006 report is available on www.goldcopd.com.
2. Шмелев ЕИ. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клиническое руководство-медицина. Под ред. Чукалина АГ, 2003, с.117-122.
3. Jeffery P.K. Remodeling in asthma and COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care.* 2001; 164: 28-38.
4. Weitzenblum E. Chronic cor Pulmonale. *Heart* 2003; 89(3): 225-230.
5. Naeije R. Pulmonary Hypertension and Right Heart Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Proceedings of the American Thoracic Society* 2:20-22 (2005)
6. Wright JL, Levy RD, Chung A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. *Thorax* 2005;60:605-609
7. Кароли НА, Ребров А. П. Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными болезнями легких. *Клиническая медицина*. 2004, Т.82 №8. С.8-14
8. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция; Под ред. Н.Н.Петрищева – СПб: Изд-во СПбГМУ. 2003 184 с.
9. Roland M, Bhowmik A, Sapford R et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2001 V.56 P.30-35
10. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340 (8828): 1111-1115
11. Corretti MC, Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39:257-265