

## НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ БОЛЕЗНЯХ ЛЕГКИХ

Федорова Т.А., Химочко Т.Г., Ройтман А.П., Альтишуллер Б.Ю., Рыбакова М.К., Устинов А.А., Ибрагимова Г.В., Коротченко Н.В., Чудных С.М., Жидкова Н.В.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, кафедра терапии ФППО; Российская медицинская академия последиplomного образования, кафедра ультразвуковой диагностики, кафедра лабораторной диагностики, кафедра медицинской радиологии, ГКБ им. С.П. Боткина, отделение пульмонологии, отделение торакальной хирургии

В последнее десятилетие представления о патогенетических механизмах, ответственных за развитие сердечной недостаточности у больных хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ), претерпели существенные изменения. Исследования с применением ультразвукового метода свидетельствуют о ранних нарушениях, возникающих в миокарде еще до повышения давления в системе легочной артерии [2].

Имеются немногочисленные работы, как экспериментального, так и клинического характера, в которых сообщается о немаловажной роли нейро-гуморальных нарушений и, прежде всего, компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе сердечно-сосудистых изменений при дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ. Большинство авторов сообщают об активации РААС при ХОБЛ [7, 9, 13], в то же время отдельные работы свидетельствуют о нормальных показателях как ренина, так и альдостерона у больных ХОБЛ, в том числе — и при наличии в анамнезе отека легкого, леченного диуретиками [10].

Целью нашей работы явилось изучение активности РААС по уровню ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в различных биологических средах (кровь, мокрота, ткань легкого), альдостерона в сыворотке крови у больных с различной тяжестью ХОБЛ и нарушениями внутрисердечной гемодинамики.

### Материал и методы

Обследовано 137 больных ХОБЛ в фазе стихающего обострения (60 мужчин, 77 женщин) в возрасте от 20 до 66 лет (средний возраст —  $48,5 \pm 3,4$  лет) с длительностью заболевания от 1 до 35 лет. Из них 22 больных страдали хроническим обструктивным бронхитом, у остальных 115 пациентов имело место сочетание хронического обструктивного бронхита и бронхиальной астмы. В 17% наблюдений отмечалось легкое течение болезни, в 70% — средне-тяжелое и в 13% — тяжелое течение ХОБЛ. У большинства пациентов (70%) выраженность легочной гипертензии соответствовала II стадии (по классификации Н.Р. Палеева, 1986), количество больных с I и III стадиями было примерно одинаковым, соответственно, 14 и 16%.

Недостаточность кровообращения, даже у боль-

ных со II и III стадией легочной гипертензии, была выражена незначительно (I и II функциональный класс NYHA) и лишь у 13 человек — умеренно (III функциональный класс). Больные получали стандартную терапию основного заболевания (антибиотики, бронхолитики, отхаркивающие средства, глюкокортикоиды и др.)

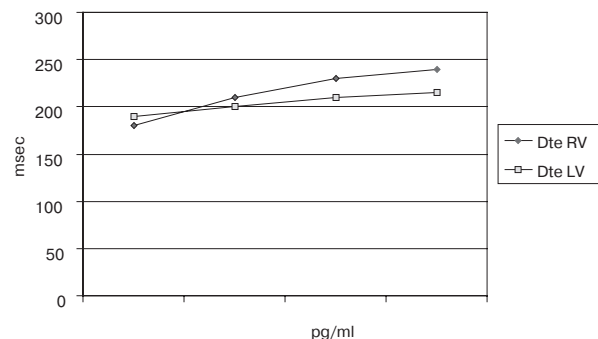
Всем больным, помимо клинко-лабораторного, проводили рентгенографическое, фибробронхоскопическое, электрокардиографическое обследование и оценку функции внешнего дыхания.

Для определения концентрации альдостерона в сыворотке крови использовали радиоиммунологический анализ с применением наборов производства фирмы "CIS biointernational" (Франция).

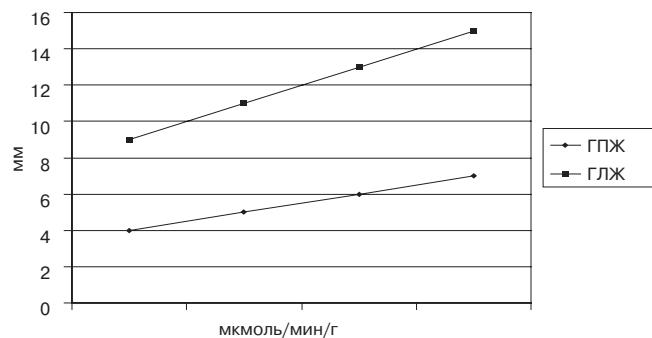
Активность АПФ определяли спектрофотометрическим методом по кинетике гидролиза синтетического хромогенного субстрата фурилакрилоил-фенилаланил-глицил-глицин. Для проведения реакции использовали автоматический биохимический анализатор Cobas Mira. Исследование проводили не ранее, чем через 12 часов после в/в введения глюкокортикоидов короткого действия.

В группу лабораторного контроля включили 19 здоровых добровольцев (9 мужчин и 10 женщин), средний возраст —  $30,7 \pm 1,5$  года.

Эхокардиографическое исследование на приборе (AU 5) проводили в одно- и двухмерных режимах, из парастернального, апикального и субкос-



**Рис. 1.** Корреляция между концентрацией альдостерона сыворотки крови (pg/ml) и временем замедления раннего диастолического наполнения (Dte RV, LV msec) правого и левого желудочков сердца у больных ХОБЛ.



**Рис. 2.** Корреляция между активностью АПФ индуцированной мокроты и степенью гипертрофии правого и левого желудочков сердца у больных ХОБЛ.

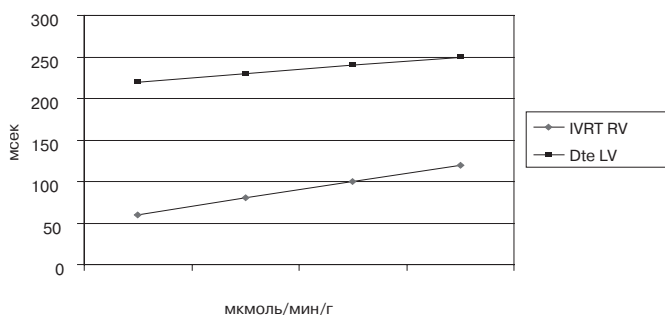
тального доступов. Измеряли систолическое и среднее давление в легочной артерии, толщину стенок и размеры камер, определяли систолическую и диастолическую функции сердца.

#### Результаты исследования

У обследованных больных ХОБЛ в 37% случаев нами обнаружены признаки гиперальдостеронемии и концентрация альдостерона в плазме составила, в среднем,  $204,0 \pm 5,9$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). У остальных пациентов показатели концентрации альдостерона сыворотки крови существенно не отличались от группы контроля, составив, в среднем,  $115,7 \pm 4,7$  (контроль  $112,5 \pm 4,4$ ) пг/мл. Каких-либо существенных различий между группами больных без гиперальдостеронемии и с ее признаками по клиническим характеристикам (средний возраст, половой состав, продолжительность заболевания, частота обострений, степень обструкции и дыхательной недостаточности, выраженность недостаточности кровообращения) нам обнаружить не удалось.

Содержание электролитов (К и Na) в сыворотке крови у больных ХОБЛ не отличалось от нормальных значений.

Активность АПФ сыворотки крови больных сос-



**Рис. 3.** Корреляция между активностью АПФ индуцированной мокроты и степенью нарушений диастолической функции сердца у больных ХОБЛ. IVRT RV — время изоволюметрического расслабления правого желудочка; Dte LV — время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка.

тавила, в среднем,  $0,45 \pm 0,02$  мкмоль/мин/г и существенно не отличалась от показателей контрольной группы ( $0,54 \pm 0,15$  мкмоль/мин/г). В периоде клинической ремиссии отмечалась тенденция к снижению активности фермента.

При исследовании активности РААС у больных, мы учитывали, что по многим показателям состава мокрота, полученная при ингаляции через небулайзер гипертонического раствора хлористого натрия, соответствует составу жидкости, полученной при бронхо-альвеолярном лаваже. Нами было проведено изучение активности АПФ в индуцированной мокроте больных ХОБЛ. Кроме того, определяли уровень АПФ в супернатантах гомогенизатов легочной ткани, полученной у больных ХОБЛ, оперированных в связи со спонтанным пневмотораксом на фоне выраженной эмфиземы. Проведено сопоставление полученных данных в различных средах и в различные периоды болезни.

Результаты нашего исследования позволили отметить, что активность АПФ в индуцированной мокроте при обострении ХОБЛ ( $6,9 \pm 1,2$  мкмоль/мин/г) в 6-8 раз превышала соответствующие показатели крови и в значительной мере соответствовала аналогичному показателю легочной ткани ( $8,48 \pm 2,9$  мкмоль/мин/г). Активность АПФ, увеличенная в период обострения ХОБЛ, статистически достоверно снижалась в период ремиссии заболевания. При этом более полная клинически и лабораторно выраженная ремиссия заболевания с признаками уменьшения бронхиальной обструкции сопровождалась и более выраженным снижением активности АПФ.

При ультразвуковом исследовании гипертрофия правого желудочка была выявлена у 81% больных ХОБЛ, в 30% случаев она сочеталась с гипертрофией межжелудочковой перегородки и в 9% — с гипертрофией задней стенки левого желудочка. У 18% этих больных отмечались подъемы артериального давления, совпадающие с нарастанием бронхиальной обструкции. Нарушение систолической функции правого и левого желудочков сердца было выявлено в 32 и 30% случаев, соответственно. У 18% пациентов с тяжелой обструкцией и выраженной дыхательной недостаточностью были обнаружены снижение фракции выброса и увеличение камер сердца. У больных с дыхательной недостаточностью и бронхиальной обструкцией средней тяжести отмечалось лишь увеличение фракции выброса на фоне тахикардии. Важно подчеркнуть, что нарушение диастолической функции желудочков сердца выявлялось уже при легком течении заболевания. Выраженность нарушения диастолы обоих желудочков достоверно коррелировала со степенью дыхательной недостаточности, возрастом больных и длительностью легочного анамнеза, а нарушение диас-

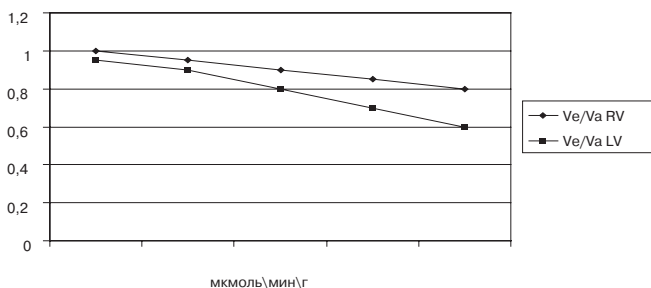
толической функции правого желудочка — еще и с уровнем легочной гипертензии.

Сопоставление полученных данных выявило прямую зависимость между концентрацией альдостерона и степенью нарушения диастолической функции обоих желудочков сердца. При этом, связь оказалась более сильной для правого желудочка по показателю времени замедления раннего диастолического наполнения (коэффициент корреляции —  $r=0,7$ ;  $p<0,05$ ), для левого желудочка коэффициент корреляции был равен  $0,5$ ;  $p<0,07$  (рис. 1). В нашем исследовании не установлено статистически достоверной зависимости между концентрацией альдостерона и уровнем активности АПФ сыворотки крови, что, вероятно, можно связать с многофакторностью регуляции его синтеза.

Отмечена тесная прямая корреляционная связь между активностью АПФ индуцированной мокроты и степенью гипертрофии правого и левого желудочков сердца. Коэффициенты корреляции составили, соответственно,  $r=0,7$  ( $p<0,05$ ) и  $r=0,8$  ( $p<0,01$ ) (рис.2). Установлена также прямая зависимость между уровнем активности АПФ индуцированной мокроты и диастолической функцией сердца по показателям времени изоволюметрического расслабления правого желудочка и времени замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка: коэффициенты корреляции составили  $0,9$  ( $p<0,01$ ) и  $0,8$  ( $p<0,02$ ), соответственно (рис.3). Между активностью АПФ индуцированной мокроты и нарушением соотношения скоростей кровотока в период раннего и позднего диастолического наполнения желудочков сердца нами отмечена тесная обратная зависимость ( $r=0,6$ ,  $p<0,01$ ) — для правого и ( $r=-0,8$ ,  $p<0,02$ ) левого желудочков (рис. 4). Статистически достоверной зависимости между активностью АПФ и показателями систолической функции желудочков сердца места не имела.

### Обсуждение

В настоящее время имеются данные о различном вкладе систолической и диастолической дисфункции желудочков сердца в формирование сердечной недостаточности. При этом нарушении диастолического наполнения сердца отводится не меньшая, а может быть, даже большая роль, чем систолическим расстройствам [1]. Поиск путей по предотвращению формирования легочного сердца у больных ХОБЛ диктует необходимость тщательного исследования механизмов его развития, выявления причин, способствующих прогрессированию сердечной недостаточности. Экспериментальные исследования последних лет свидетельствуют о значительной роли нейро-гуморальных факторов, воздействующих на процессы, связанные с ростом клеток, с регуляцией экспрессии генов, увеличением синтеза



**Рис. 4.** Корреляция между активностью АПФ индуцированной мокроты и степенью нарушений диастолической функции желудочков сердца у больных ХОБЛ.  $V_e/V_a$  RV — соотношение скоростей кровотока в период раннего и позднего диастолического наполнения через трикуспидальный клапан;  $V_e/V_a$  LV — соотношение скоростей кровотока в период раннего и позднего диастолического наполнения через митральный клапан.

протеинов, что составляет основу развития фиброза, гипертрофии миокарда и ремоделирования сердечно-сосудистой системы [5, 6, 12, 14]. Наиболее активно проводятся исследования нейро-гуморальных систем при хронической сердечной недостаточности, связанной с ИБС и кардиопатиями. Работы, посвященные влиянию нейро-гуморального дисбаланса на формирование сердечной недостаточности при легочной патологии, немногочисленны и касаются, прежде всего, экспериментальных исследований. Результаты клинических работ неоднозначны. Так, Carlone S. (1989) обнаружил увеличение концентрации альдостерона в сыворотке крови (в среднем —  $286 \pm 12,1$  пг/мл.) у 5 из 15 обследованных больных ХОБЛ с отеками [8]. Мартынюк Т.В. (1998) у больных первичной легочной гипертензией с аналогичной степенью недостаточности кровообращения (I–III ФК) не выявила повышения концентрации альдостерона (в среднем —  $143,79 \pm 10,9$  пг/мл, контроль —  $144,54 \pm 1,42$  пг/мл) [4]. В нашем исследовании гиперальдостеронемия отмечена в 37% случаев.

Значительный интерес вызывают механизмы влияния альдостерона на процессы ремоделирования сердца. Появились сообщения о стимуляции им синтеза коллагена I-го типа в культуре взрослых фибробластов посредством воздействия на внутриклеточные минерало- кортикоидные рецепторы, при этом точный путь передачи гормонального сигнала пока не установлен. Предполагают, что он взаимодействует с гормоночувствительными элементами ДНК и модулирует транскрипцию специфических белков. Классической мишенью для действия альдостерона является эпителий дистального отдела нефрона, однако аналогичные рецепторы обнаружены в ткани головного мозга, сердце и кровеносных сосудах. Обнаруженная в нашем исследовании прямая связь между повышением концентрации альдостерона и диасто-

лической дисфункцией желудочков сердца обусловлена, возможно, влиянием альдостерона на активность фибробластов, синтез коллагена и формирование периваскулярного/интерстициального фиброза, что изменяет жесткость миокарда и ведет к диастолической дисфункции обоих желудочков [3], по нашим данным — преимущественно правого — у больных ХОБЛ.

В течение последнего десятилетия активно изучаются тканевые (органные) РААС. Сообщается, что у человека тканевой путь образования ангиотензина II играет большую роль в процессах ремоделирования, тогда как циркулирующая РААС обеспечивает, главным образом, краткосрочные эффекты: вазоконстрикцию, реабсорбцию натрия и воды, усиление секреции альдостерона [5, 11].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что уже на ранних этапах формирования хронического легочного сердца у больных ХОБЛ происходит активация ренин-ангиотензин —альдостероновой системы и, прежде всего, ее органных

(тканевых) компонентов [7]. В условиях длительного, десятилетиями протекающего заболевания, повторных его обострений, интоксикации, нарастающей гипоксии эти изменения приобретают, по-видимому, распространенный характер и касаются не только пораженного органа, но и других органов и систем. Установленная достоверная прямая зависимость между активностью тканевой АПФ и гипертрофией желудочков сердца, а также их диастолической дисфункцией, свидетельствует о существенной роли важнейших компонентов РААС в процессах ремоделирования сердца у больных ХОБЛ. Результаты проведенной нами работы предопределяют целесообразность использования у больных ХОБЛ препаратов, способных корригировать развивающиеся нейро-гуморальные нарушения (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты альдостерона) для предупреждения прогрессирования изменений миокарда, развития сердечной недостаточности, улучшения прогноза при данной патологии.

#### Литература

1. Агеев Ф.Т. // Сердечная недостаточность. - 2000. - №2. — С. 48-50.
2. Иванова И.Л. Ранняя диагностика хронического легочного сердца у больных хроническим обструктивным бронхитом и коррекция выявленных нарушений: Дис....канд.мед.наук. - М., 1998.
3. Мартынов А.И. и др. // Международный медицинский журнал. - 1998. - №2. - С.16-17.
4. Мартынюк Т.В. и др. // Тер. архив. - 1998. - №4. - С.33-36.
5. Рязанов А.С. и др. // Тер. архив. - 2000. - №2. - С.72-77.
6. Терещенко С.Н. и др. // Тер. архив. - 2000. - №4. - С.75-77.
7. Федорова Т.А. и др. // Материалы 10-го Нац. конгресса по болезням органов дыхания. С. Петер., 2000. - С.345.
8. Carlone S. et al. // Am. J. Med. Sci. - 1989. - Vol.298. - P.243-248.
9. Gardiner S.M. et al. // British J. Pharmacology - 1996.-Vol.119. - P.1619-1627.
10. Macnee W. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1994. - Vol.150. - P.1158-1168.
11. Mazzolai L. et al. // J. Hypertens. - 1997. - Vol.30. - P.991.
12. Mihailidon A. et al. // Am. J. Physiol. - 1998. - Vol.274. - P.175-181.
13. Morrell N.W. et al. // Cardiovasc. Res. - 1997. - Vol.34. - P.393-403.
14. Peifley Kimberly A. et al. // A. Biochem. and Biophys. Res. Commun. - 1998. - Vol.242. - P.202-208.

Поступила 10/07-2002