

С.А.Борута, Е.Р.Шахнис, М.Г.Омельяненко

Роль дисфункции эндотелия в формировании легочной гипертензии у больных бронхиальной астмой

ГОУ ВПО "Ивановская государственная медицинская академия Росздрава", г. Иваново

S.A.Boruta, E.R.Shakhnis, M.G.Omelyanenko

Role of endothelial dysfunction in pathogenesis of pulmonary hypertension in bronchial asthma patients

Summary

The aim of this work was to investigate a role of endothelial dysfunction for development of pulmonary hypertension in young and middle-aged bronchial asthma (BA) patients. In total, 56 patients with mild and moderate persisting BA were examined. The endothelial function was assessed using nitrate levels in erythrocytes and plasma and L-arginin concentration in plasma. Endothelial dysfunction was more prominent in patients with moderate BA. Severity of endothelial dysfunction correlated to obstructive disorders. Plasma and erythrocytes nitrates and plasma L-arginin concentrations were lower in females than were in males and were lower in middle-aged patients compared to youngs. Endothelial dysfunction was more severe in patients with pulmonary hypertension than were patients with normal pulmonary artery pressure. Correlations were revealed between plasma level of nitrates and pulmonary artery pressure, plasma level of nitrates and the right ventricle size. Therefore, endothelial dysfunction could result in cardiovascular pathology in asthmatic patients.

Резюме

Целью работы явилась оценка роли эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитии легочной гипертензии (ЛГ) у больных бронхиальной астмой (БА) молодого и среднего возраста. Обследованы 56 больных с легкой и среднетяжелой персистирующей БА. Эндотелиальную функцию (ЭФ) оценивали по уровню нитратов (NO_2^-) в плазме, NO_2^- в эритроцитах и содержанию L-аргинина в плазме. Выявлено наличие ЭД у больных БА легкой и средней степени тяжести, более выраженные нарушения ЭФ отмечены у больных среднетяжелой БА. Расстройства ЭФ зависели от степени обструктивных нарушений функции внешнего дыхания. ЭД оказалась более выраженной у женщин по сравнению с мужчинами и у больных среднего возраста по сравнению с молодыми пациентами. У пациентов с ЛГ ЭД по всем исследуемым показателям была более выраженной, чем у больных с нормальным СДЛА. Выявлены корреляционные связи между показателями ЭФ и гемодинамики малого круга кровообращения (МКК). Таким образом, для больных БА характерно нарушение функциональной активности эндотелия, более выраженное при среднетяжелом течении заболевания, ведущее к вазоконстрикции в МКК и формированию ЛГ.

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний органов дыхания, причем ее частота резко возросла за последние 10 лет. Особое внимание в эпидемиологических исследованиях уделяется смертности от БА и ее осложнений среди лиц трудоспособного возраста [1]. Частые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы ухудшают прогноз заболевания, что делает актуальной проблему их ранней диагностики и профилактики.

Пока нет единого мнения, сопровождается ли БА нарушениями гемодинамики малого круга кровообращения (МКК). Ряд авторов отмечают, что при БА имеет место вазоконстрикция сосудов МКК, ведущая к гипертрофии, дилатации и недостаточности правого желудочка (ПЖ) [2, 3]. Но вопрос о том, какие патогенетические механизмы лежат в основе этих изменений при БА, до сих пор не решен. По мнению большинства исследователей, ведущим фактором развития изменений гемодинамики у больных с хроническими заболеваниями легких является гипоксия [4]. Снижение напряжения кислорода в крови и тканях стимулирует хеморецепторы артериальных и венозных сосудов, вызывая усиление афферентных возбуждающих влияний на центральные вегетативные нейроны, и повышает эфферентную симпатическую вазоконстрикторную активность на периферии. По мере усугубления

бронхиальной обструкции нарастает центральная α -адренергическая и дофаминергическая активность. Повышение активности симпатoadренальной системы (САС) способствует нарушению функционального состояния центрального адренергического аппарата гипоталамо-гипофизарной системы и усилению модулирующего влияния АКТГ на минералокортикоидную функцию надпочечников, приводя к увеличению секреции альдостерона [4]. Повышение функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) возможно как при непосредственном воздействии гипоксии на почки, так и опосредованно – через активацию САС [5]. При бронхиальной обструкции высокока активностью РААС, в том числе ее тканевых компонентов. Помимо гипоксии, резкие колебания интраторакального давления, возникающие во время эпизодов удушья, также приводят к активации САС и развитию вазоконстрикции. Колебания интраторакального давления влияют не только на САС, но и на синтез биологически активных веществ, ответственных за регуляцию сосудистого тонуса (простагландины, предсердный натрийуретический пептид) [4].

По-новому осмыслить патогенез сердечно-сосудистых изменений при многих заболеваниях помогло изучение эндотелиальной дисфункции (ЭД). В настоящее время сформировалось учение о дис-

функции эндотелия, определяемой как нарушение равновесия релаксирующих и констрикторных факторов, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов. Возможно, гипоксия при заболеваниях легких может изменять сосудистый тонус путем влияния на эндотелий-зависимые вазодилатирующие механизмы за счет повышения выработки эндотелина, тромбоксана и снижения секреции оксида азота (NO) [6–10]. NO присутствует во всех типах эндотелия независимо от размера, принадлежности и предназначения сосуда и выполняет важнейшие функции, в том числе является наиболее мощным из известных эндогенных вазодилататоров, регулирует периферическое сопротивление и перераспределение кровотока [11]. Хроническая гипоксия сопровождается нарушением эндотелиальной функции, а потеря эндотелий-зависимой вазодилатации и состояние хронической вазоконстрикции в системе легочной артерии приводят к структурной перестройке сосудистой стенки. Дефицит NO в эндотелии стимулирует пролиферацию клеток сосудистой стенки, в результате чего увеличивается число сосудов с гипертрофированным мышечным слоем, имеющим фиброзные элементы, и легочная гипертензия (ЛГ) становится необратимой. В эксперименте показано, что эти изменения происходят уже через 1 ч после возникновения гипоксии [3]. Однако работы по изучению дисфункции эндотелия при БА немногочисленны и посвящены лишь отдельным ее проявлениям [2, 3, 7, 8].

Цель исследования – изучить роль ЭД в формировании ЛГ у больных БА молодого и среднего возраста.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 52 больных персистирующей БА (25 мужчин и 27 женщин) 18–55 лет (средний возраст – $35,3 \pm 9,7$ года) с длительностью заболевания от 1 года до 32 лет, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении ОГУЗ "Ивановская областная клиническая больница" г. Иваново. Диагноз БА устанавливался на основании клинической картины, данных лабораторных, инструментальных и функциональных методов диагностики. Отбор больных проводился методом сплошной выборки с исключением лиц в возрасте < 18 лет и > 59 лет, пациентов с сопутствующей ИБС, сахарным диабетом, онкопатологией, диффузными заболеваниями соединительной ткани, острыми заболеваниями верхних дыхательных путей, пневмонией, а также получавших лечение системными глюкокортикостероидами. В зависимости от степени тяжести все участники были распределены на 2 группы: 1-я группа – больные с легкой степенью тяжести персистирующей БА ($n = 25$), 2-я группа – больные со средней степенью тяжести персистирующей БА ($n = 27$). Контрольную группу для оценки эндотелиальной функции (ЭФ) составили 33 практически здоровых некурящих донора крови (16 мужчин и 17 женщин) в возрасте 25–50 лет (средний возраст –

$37,6 \pm 1,5$ года), сопоставимых по полу и возрасту с больными БА.

Ультразвуковое исследование сердца всех больных включало определение размера полости правого желудочка (ПЖ) и среднего давления в легочной артерии (СДЛА) по формуле *Kitabatakae*. Нормой показателя СДЛА считали 7–19 мм рт. ст. ЭФ анализировали по уровню нитратов (NO_3) в плазме и эритроцитах потенциометрическим методом и по содержанию L-аргинина в плазме методом тонкослойной хроматографии. Этот диагностический комплекс позволяет косвенно оценить продукцию NO эндотелием сосудов. Известно, что NO образуется в эндотелиоцитах под действием фермента NO-синтазы путем окисления терминального атома азота L-аргинина и является очень лабильной молекулой с временем жизни 6–10 с, быстро превращается в ион нитрита (NO_2), а затем в присутствии железа гема – в более стабильный ион NO_3^- . В условиях организма в качестве метаболитов преобладают нитраты [11]. Забор крови для определения показателей ЭФ проводился утром натощак из локтевой вены. За 3 дня до исследования пациенту назначали диету, исключив продукты с большим количеством экзогенных нитратов (овощи, колбасные изделия, копчености и продукты, содержащие консерванты).

Статистическую обработку данных проводили общепринятыми методами вариационной статистики с помощью программы *Statistica 6.0*. Вычисляли среднее арифметическое и стандартную ошибку ($M \pm m$). Достоверность различий, полученных в сравниваемых группах, оценивали по критерию Стьюдента (t). Для выяснения степени взаимосвязи между изучаемыми показателями рассчитывали коэффициенты парной корреляции Пирсона (r). Статистически достоверными считали значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных в зависимости от пола, возраста, длительности заболевания, его этиологической формы, степени тяжести, степени нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) и наличия ЛГ представлена в табл. 1. Число женщин и мужчин, а также пациентов молодого и среднего возраста с БА достоверно не различались. У подавляющего большинства больных БА длительность заболевания превышала 5 лет и в среднем составила $19,2 \pm 6,3$ года с дебютом в раннем детском возрасте на фоне атопии, продолжением в течение всего детства и далее во взрослом состоянии. Соотношение больных экзогенной аллергической и эндогенной неаллергической БА свидетельствует о меньшей распространенности эндогенной формы БА в популяции [1]. У 46 % обследованных больных выявлено повышение СДЛА.

В контрольной группе уровень нитратов в эритроцитах составил $0,39 \pm 0,04$ ммоль/л, нитратов в плазме – $0,97 \pm 0,1$ ммоль/л, концентрация L-аргинина в плазме достигала $59,3 \pm 10,0$ мкмоль/л. Показатели функции эндотелия у больных с легким и среднетяжелым течением БА представлены в табл. 2. Призна-

Таблица 1
Клиническая характеристика больных БА

Показатель	Число больных (n = 52)	%
Пол:		
женский	27	52
мужской	25	48
Возраст, лет:		
18–44	25	48
45–59	27	52
Длительность заболевания, лет:		
< 1	11	21
1–5	12	23
> 5	29	56
Этиологическая форма заболевания:		
экзогенная	37	71
эндогенная	15	29
Степень тяжести:		
легкая персистирующая	25	48
средняя персистирующая	27	52
Степень обструктивных нарушений ФВД:		
нет	14	27
1-я степень	18	35
2-я степень	20	38
Наличие легочной гипертензии:		
нет (СДЛА < 19 мм рт. ст.)	28	54
легочная гипертензия	24	46

Примечание: ФВД – функция внешнего дыхания, СДЛА – среднее давление в легочной артерии.

ки дисфункции эндотелия были выявлены у 92 % пациентов 1-й группы и у всех пациентов 2-й группы. Уровень NO_3^- в эритроцитах и L-аргинина в плазме у больных со средней степенью тяжести БА был достоверно ниже, чем у лиц с легким течением. Эти результаты согласуются с данными литературы: ведущим фактором нарушения ЭФ у больных с легочной патологией является гипоксия [4, 7], которая прогрессирует с ростом тяжести заболевания.

Подтверждают это предположение и результаты исследования ЭФ в зависимости от степени нарушения ФВД (табл. 3). Уровень метаболитов NO и L-аргинина в плазме у больных с 1-й степенью обструктивных нарушений (объем форсированного выдоха в 1-ю с (ОФВ₁) – 65,2 ± 4,2 %) был достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы. У пациентов со 2-й степенью обструктивных нарушений (ОФВ₁ – 47,2 ± 4,8 %) уровень NO_3^- в плазме и эритроцитах оказался статистически значимо ниже, чем у больных с уме-

ренными обструктивными нарушениями и нормальными показателями ФВД (ОФВ₁ – 101,5 ± 5,6 %). Достоверные различия уровня NO_3^- и L-аргинина в плазме у больных без нарушения ФВД по сравнению с контрольной группой могут быть обусловлены участием в механизмах развития ЭД при БА биологически активных веществ (лейкотриены, цитокины и др.), концентрация которых изменяется при хроническом персистирующем воспалении дыхательных путей с вовлечением сосудов микроциркуляторного русла [7].

Были исследованы показатели ЭФ в зависимости от наличия или отсутствия повышения СДЛА (табл. 2). Выявлен достоверно более низкий уровень метаболитов NO и концентрация L-аргинина в плазме у больных БА с признаками ЛГ. Эти данные свидетельствуют о том, что при БА усугубление ЭД сопровождается нарастанием выраженности сосудистых изменений в МКК.

Нами было проведено углубленное исследование маркеров ЭД в зависимости от пола, возраста и этиологической формы заболевания. Показатели ЭФ у больных БА в зависимости от пола и возраста представлены в табл. 4. Отмечалась более выраженная ЭД у женщин, у которых был выявлен достоверно более низкий уровень NO_3^- в эритроцитах и плазме и концентрация L-аргинина в плазме по сравнению с мужчинами. Возможно, эти особенности объясняются гормональным статусом больных и связаны с метаболизмом эстрогенов. Известно, что нарушение баланса между эстрогенами и прогестероном проявляется в негативном воздействии на водно-минеральный обмен и РААС, что не может не затронуть, в свою очередь, и состояние системы "NO–эндотелий".

Из 2 возрастных групп пациентов признаки дисфункции эндотелия оказались более выражены у больных среднего возраста, у которых отмечено достоверное снижение уровня NO_3^- в эритроцитах и L-аргинина в плазме по сравнению с лицами молодого возраста. Возможно, это связано с нарастанием длительности и тяжести заболевания, а также с возрастными особенностями формирования ЭД. Не были выявлены достоверные различия между больными экзогенной и эндогенной БА на основании уровня NO_3^- в плазме и эритроцитах и концентрации L-аргинина в плазме.

По результатам эхокардиографического исследования СДЛА почти у 1/2 больных превышало нормальный показатель и было достоверно выше при средне-

Таблица 2
Показатели эндотелиальной функции в зависимости от степени тяжести БА и наличия ЛГ

Показатели	Степень тяжести БА		Наличие ЛГ		p
	легкая (n = 25)	средняя (n = 27)	без ЛГ (n = 28)	ЛГ (n = 24)	
NO_3^- в эритроцитах, ммоль/л	0,36 ± 0,12	0,24 ± 0,05*	0,35 ± 0,15	0,25 ± 0,08*	p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,05
NO_3^- в плазме, ммоль/л	0,63 ± 0,01*	0,64 ± 0,12*	0,71 ± 0,11*	0,60 ± 0,09*	p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05
L-аргинин в плазме, мкмоль/л	13,0 ± 3,2*	8,9 ± 3,4*	13,1 ± 4,0*	8,8 ± 2,1*	p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01

Примечание: p₁ – достоверность различий между больными БА легкой и средней степени тяжести; p₂ – достоверность различий между пациентами с наличием ЛГ и без нее; * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой.

Показатели ЭФ в зависимости от степени нарушения ФВД

Показатели функции эндотелия	Степень обструктивных нарушений ФВД			p
	норма (n = 14)	1-я степень (n = 18)	2-я степень (n = 20)	
NO ₃ ⁻ в эритроцитах, ммоль/л	0,35 ± 0,13	0,32 ± 0,10*	0,26 ± 0,08*	p ₀₋₁ – NS p ₀₋₂ < 0,05 p ₁₋₂ < 0,05
NO ₃ ⁻ в плазме, ммоль/л	0,65 ± 0,05*	0,62 ± 0,12*	0,61 ± 0,11*	p ₀₋₁ – NS p ₀₋₂ – NS p ₁₋₂ < 0,05
L-аргинин в плазме, мкмоль/л	12 ± 2,4*	11 ± 4,0*	11 ± 2,4*	p ₀₋₁ – NS p ₀₋₂ – NS p ₁₋₂ – NS

Примечание: NS – различия недостоверны; p₀₋₁ – достоверность различий между пациентами без обструктивных нарушений ФВД и с 1-й степенью нарушения; p₀₋₂ – достоверность различий между пациентами с ненарушенной ФВД и нарушением 2-й степени; p₁₋₂ – достоверность различий между пациентами с 1-й и 2-й степенями нарушения ФВД; * – различия с контрольной группой достоверны.

тяжелом течении БА, чем при легком (24,1 ± 3,2 и 19,7 ± 2,1 мм рт. ст. соответственно). Размер полости ПЖ у всех пациентов был в пределах нормы, но оказался достоверно более высоким у больных 2-й группы, чем в 1-й группе (36,3 ± 0,5 и 31,2 ± 2,2 мм соответственно). Были выявлены умеренные отрицательные корреляционные связи между уровнем NO₃⁻ в плазме и СДЛА (r = -0,62 при легком течении и r = -0,69 при средней степени тяжести БА), а также между уровнем NO₃⁻ в плазме и размером полости ПЖ (r = -0,58 при легком течении и r = -0,64 при средней степени тяжести БА), что свидетельствует о взаимосвязи нарушения функциональной активности эндотелия при БА с изменениями легочной гемодинамики. Возможно, нарушение выработки нитратов эндотелием сосудов может иметь определенное патогенетическое значение в развитии этих изменений.

Заключение

1. Признаки дисфункции эндотелия по изменению уровней метаболитов NO в плазме и эритроцитах, а также L-аргинина в плазме были выявлены у 92 % больных БА легкого персистирующего течения и у всех пациентов с БА среднего персистирующего течения.
2. Выраженность ЭД у больных БА зависела от пола, возраста, степени нарушения ФВД, наличия ЛГ и не зависела от этиологической формы заболевания.
3. Системная ЭД у больных БА может быть возможным механизмом возникновения и развития изменений гемодинамики в сосудах МКК и формирования ЛГ.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 г. М.; 2007.
2. Юлдашева И.А., Аляви А.И., Арипова М.И. Легочная гипертензия и особенности синтеза оксида азота у больных бронхиальной астмой. Клини. мед. 2003; 2: 39–41.
3. Юлдашева И.А. Состояние эндотелия сосудов у больных бронхиальной астмой. Клини. мед. 2004; 5: 36–49.
4. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Рус. мед. журн. 2003; 11 (9): 535–538.
5. Федорова Т.А., Химочко Т.Г., Ройтман А.П. и др. К вопросу о состоянии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных хроническими обструктивными болезнями легких с легочным сердцем. Моск. мед. журн. 2001; 1: 23–25.
6. Кароли Н.А., Ребров А.П. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2004; 14 (2): 70–76.
7. Кароли Н.А., Ребров А.П. Изменения функционального состояния эндотелия у больных бронхиальной астмой на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Пульмонология 2001; 11 (2): 13–19.
8. Ребров А.П., Кароли Н.А., Мешковская О.В. Неинвазивное определение функции периферических сосудов у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2002; 12 (2): 38–44.
9. Allison A.B., Frank B.H. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. Am. J. Clin. Nutr. 2001; 73 (4): 673–686.
10. Kataoka H., Otsuka F., Ogura T. et al. The role of nitric oxide and the renin-angiotensin system in salt-restricted Dahl rats. Am. J. Hypertens. 2001; 14 (3): 276–285.

Поступила 24.09.07

© Коллектив авторов, 2008

УДК 616.248-06:616.131-008.331.1-092

Таблица 4

Показатели эндотелиальной функции в зависимости от пола и возраста больных

Показатели	Пол		Возраст, лет		p
	мужчины (n = 27)	женщины (n = 29)	18–44 (n = 26)	45–55 (n = 30)	
NO ₃ ⁻ в эритроцитах, ммоль/л	0,30 ± 0,12	0,25 ± 0,09	0,34 ± 0,10	0,25 ± 0,06	p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05
NO ₃ ⁻ в плазме, моль/л	0,70 ± 0,11	0,61 ± 0,17	0,66 ± 0,05	0,69 ± 0,14	p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05
L-аргинин в плазме, мкмоль/л	10,6 ± 2,4	9,1 ± 1,8	11,0 ± 1,6	9,2 ± 2,2	p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05

Примечание: p₁ – достоверность различий между пациентами мужского и женского пола, p₂ – достоверность различий между пациентами молодого и среднего возраста.