

Особенности ремоделирования сердца при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких

Саратовский военно-медицинский институт Минобороны РФ: 410000, Саратов, ул. Артиллерийская, 2

A.Yu.Ryabova, M.M.Kirillov

Features of cardiac remodeling in patients with bronchial asthma or chronic obstructive lung disease

Summary

Cardiac remodeling in patients with bronchial asthma (BA) or chronic obstructive lung disease (COPD) complies with general pattern which does not depend on the type of disease in 77 %. This could be referred as cardio-respiratory continuum. Main pathologic signs of remodeling in both the diseases are similar and include the severity of the disease, presence of bronchial obstruction and pulmonary hypertension, activation of neuroendocrine system, smoking history, and age of the patient. However, the importance of the factors mentioned above is variable.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive lung disease, cardiac remodeling.

Резюме

Ремоделирование сердца у больных бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) подчинено общим закономерностям, на 77 % не зависящим от вида заболевания, что можно определить как кардио-респираторный континуум. Основные патологические детерминанты ремоделирования при обоих заболеваниях характеризуются общностью и включают в себя степень тяжести заболевания, бронхиальную обструкцию, легочную гипертензию, активацию нейрогормональных систем, курение и возраст. Однако значимость вышеуказанных факторов различна.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, ремоделирование сердца.

Последнее 10-летие хронические обструктивные заболевания легких выходят на 3-е место по распространенности, заболеваемости и смертности среди других видов патологии [1, 2]. Ремоделирование сердца, в конечном итоге, определяет прогноз жизни больных хронической обструктивной патологией легких [3]. Сохраняется противоречивость данных о генезе и последовательности структурных и функциональных изменений сердца, об общности и различиях его ремоделирования при бронхиальной астме (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и возможностях его прогнозирования.

Целью исследования были оценка общности и особенностей ремоделирования сердца при БА и ХОБЛ, построение математических моделей его прогнозирования для оптимизации диагностики и дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Материалы и методы

Были обследованы 3 группы больных, находившихся на лечении в Областном пульмонологическом центре на базе 8-й городской больницы Саратова в 1998–2007 гг. Обследование больных проводилось в начале ремиссии (на 20–24-е сут., при выписке). Критерием исключения являлись сахарный диабет, печеночная и почечная недостаточность.

Первая группа включала в себя 283 больных БА, из них 66 (23 %) пациентов с БА легкого (БАЛТ), 141 (50 %) – средне-тяжелого (БАСТ), 76 (27 %) – тяже-

лого течения (БАТТ). Все больные в зависимости от клинического течения, выраженности обструктивного синдрома и характера медикаментозного фона, а также наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (ССП) были разделены на 8 групп. Преобладали лица работоспособного возраста.

В группу БА1 вошли 33 пациента с БАЛТ без ССП; в группу БАС1 – 33 больных БАЛТ с ССП. Группу БА2 составили 34 пациента с БАСТ без ССП, получавшие ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС); группу БАС2 – 34 человека с ССП. Группа БА3 включала в себя 37 пациентов с БАСТ без ССП, постоянно принимающих пероральные ГКС; группа БАС3 – 36 больных БАСТ с аналогичным медикаментозным фоном, но имевших ССП. Наконец, группа БА4 была представлена 39 пациентами с БАТТ без ССП; 37 больных БАТТ с ССП относились к группе БАС4. У части обследованных имелись фоновые заболевания (в 84 % случаев – хронический бронхит), осложнения БА и сопутствующие заболевания (вне стадии обострения). Наиболее частым осложнением (в 48 % случаев) была хроническая дыхательная недостаточность, выраженность которой зависела от тяжести БА.

Вторая группа включала в себя 232 пациента с ХОБЛ. 47 больных (20 %) имели легкую, 57 (25 %) – среднюю, 66 (28 %) – тяжелую, 62 (27 %) – крайне тяжелую стадии заболевания. Все больные в зависимости от клинического течения, выраженности обструктивного синдрома, а также наличия ССП

были разделены на 8 групп (подгрупп). В группу ХОБЛ1 вошли 20 пациентов с легкой стадией ХОБЛ без ССП; в группу ХОБЛС1 — 27 больных с этой стадией и ССП. Группу ХОБЛ2 составили 28 пациентов со средней тяжестью заболевания без ССП; группу ХОБЛС2 — 29 человек с ССП. Группа ХОБЛ3 включала в себя 34 больных с тяжелой стадией без ССП; группа ХОБЛС3 — 32 пациентов с тяжелой стадией, имевших ССП. Группа ХОБЛ4 была представлена 32 больными с крайне тяжелой ХОБЛ без ССП; 30 пациентами с этой же стадией, имевших ССП, отнеслись к группе ХОБЛС4. Возраст больных колебался от 38 до 71 года, преобладали мужчины старше 50 лет.

Третья группа включала в себя больных и БА (43 человека) и ХОБЛ (43 пациента). Основные характеристики этих больных полностью соответствовали таковым в группах больных БА и ХОБЛ. В число обследованных не включались больные с ССП, а также пациенты, имевшие клинические признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН). Были выделены 6 групп. Группу БА2 составили больные БАСТ, получавшие иГКС (10 человек); группу БА3 — 16 больных БАСТ с постоянным приемом пероральных ГКС; группу БА4 — 17 пациентов с БАТТ. В группу ХОБЛ2 вошли 10 больных ХОБЛ средней тяжести; в группу ХОБЛ3 — 16 человек с тяжелой стадией, группа ХОБЛ4 была представлена 17 пациентами с крайне тяжелой ХОБЛ. Помимо основных исследований у этих больных были изучены активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и уровень N-терминальной фракции мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP).

У всех больных было проведено комплексное обследование, которое включало в себя общеклинические, иммуноферментные и инструментальные методы. Исследование параметров системного кровообращения проводилось методом интегральной реографии.

Суточное холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ) проводилось с анализом частоты сердечных сокращений (ЧСС), циркадного индекса ЧСС, наличия нарушений ритма и проводимости, наличия диспозиций сегмента ST. Оценивалась суточная вариабельность сердечного ритма (ВСР).

Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась по общепринятой методике с определением морфологических и функциональных свойств правых и левых отделов сердца. Характер дисфункции левого желудочка (ЛЖ) определялся в соответствии с комментариями к классификации ХСН ОССН (2002 г.).

Исследование функции внешнего дыхания проводилось непосредственно после исследования состояния сердечно-сосудистой системы на пневмотахометре "ЭТОН-01" (Россия).

Определение уровня NT-proBNP осуществлялось методом иммуноферментного анализа. Количественное определение активности АПФ проводилось энзиматическим методом. Исследование газов крови и кислотно-основного состояния (КОС) производилось на газовом анализаторе фирмы *Ciba Corning*.

В качестве контроля при всех исследованиях использовались результаты, полученные в группе здоровых лиц или данные общепринятых нормативов.

Результаты и обсуждение

Сопоставление клинико-функциональных показателей у больных БА и ХОБЛ выявило ряд общностей и различий. В частности, возраст и продолжительность заболевания были достоверно ($p < 0,05$) больше у больных ХОБЛ. Отмечались различия в количестве курящих и интенсивности курения.

Анализ результатов 24-часового ХМЭКГ при обоих заболеваниях выявил ригидность циркадного ритма, которая увеличивалась по мере нарастания степени тяжести заболеваний, несколько больше — у больных ХОБЛ. Клинически это ассоциировалось с учащением нарушений ритма.

Анализ ВСР, начиная со среднетяжелого течения заболеваний, выявил смещение симпато-вагусного баланса в сторону симпатикотонии. Была выявлена связь этих изменений с тяжестью заболевания и выраженностью нарушений бронхиальной проходимости ($r = -0,56$ при БА, $r = -0,71$ при ХОБЛ). У больных БА взаимоотношения звеньев регуляции были разнонаправленные ($r = -0,12$), что свидетельствовало о преимущественном угнетении периферического сосудистого сопротивления. Напротив, у больных ХОБЛ отмечался синергический характер изменений симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы (ВНС) ($r = 0,55$), что отражало угнетение симпато-вагусной регуляции в целом.

Развитие дисбаланса вегетативной регуляции сердца при обеих нозологиях обусловило у больных частоту и разнообразие нарушений сердечного ритма. Наиболее частой была наджелудочковая экстрасистолия. Уже при среднетяжелом течении заболевания это нарушение ритма встречалось у всех больных сравниваемых нозологий. Частота встречаемости и характер нарушений ритма усугублялись по мере нарастания тяжести заболеваний. Были выявлены следующие факторы аритмогенеза: бронхиальная обструкция ($r = -0,28$ при БА, $r = -0,31$ при ХОБЛ), ремоделирование миокарда ($r = 0,26$ и $r = 0,75$ соответственно) и индекса курящего человека — ИКЧ ($r = 0,65$ при ХОБЛ). Обращает на себя внимание тесная связь ремоделирования правого желудочка (ПЖ), ИКЧ с частотой нарушения ритма при ХОБЛ. Только у больных ХОБЛ встречались пароксизмы наджелудочковой тахикардии и фибрилляции предсердий, чаще отмечалась желудочковая экстрасистолия высоких градаций. Это отражало более неблагоприятное электрофизиологическое ремоделирование миокарда при ХОБЛ.

Сравнительное исследование центральной гемодинамики у больных БА и ХОБЛ существенных отличий не выявило. Обнаружены сходные изменения показателей гемодинамики по мере нарастания тяжести заболеваний: тенденция к снижению ударного (УИ) и систолического (СИ) индексов, что, видимо, было

связано со снижением сократительной способности миокарда, и повышением удельного периферического сопротивления (УПС). Структурный анализ типов гемодинамики при обоих заболеваниях выявил снижение удельного веса гиперкинетического типа гемодинамики с нарастанием эукинетического и гипокINETического типов. Обнаружено, что показатели гемодинамики у больных БА и ХОБЛ в обоих кругах кровообращения тесно связаны друг с другом. Была выявлена взаимосвязь общего легочного сопротивления (ОЛС) и УПС при БА ($r = 0,49$) и ХОБЛ ($r = 0,58$). Уравнение аппроксимации для ОЛС имело коэффициент 0,34, что обосновывает его использование для прогноза развития артериальной гипертензии (АГ) у больных ХОБЛ в зависимости от уровня легочного сопротивления. Подобная зависимость свидетельствовала о системном ремоделировании артериального русла в обоих кругах кровообращения, что делает возможным выделение пульмоногенной АГ.

Анализ ЭхоКГ у больных БА и ХОБЛ выявил тенденцию к нарастанию ОЛС по мере утяжеления заболевания. Легочная гипертензия (ЛГ) при рассматриваемых нозологиях носила умеренный характер и обнаруживалась, начиная со среднетяжелого течения у больных ХОБЛ и гормонозависимой БА. Достоверные ($p < 0,05$) различия средних показателей ОЛС были выявлены в группах легкого и среднетяжелого течения заболеваний. Количество больных с ЛГ нарастало по мере утяжеления заболеваний. Частота случаев ЛГ при ХОБЛ была в 2,6 раза больше. Различия в уровне ремоделирования ПЖ были достоверными ($p < 0,05$) во всех группах БА и ХОБЛ. Развитие ремоделирования ПЖ при БА и ХОБЛ носило сходный характер: по мере нарастания тяжести заболеваний толщина передней стенки ($T_{пж}$) ПЖ и диастолический размер ПЖ ($D_{пж}$) увеличивались. Развитие гипертрофии ПЖ у больных ХОБЛ опережало подобные изменения у больных БА.

Во всех сравниваемых группах отмечались достоверные ($p < 0,05$) различия и при сопоставлении средних величин $T_{пж}$, и при анализе количества больных с гипертрофией ПЖ. $D_{пж}$ у больных ХОБЛ

был достоверно ($p < 0,05$) больше, чем у пациентов с БА, начиная со среднетяжелого течения заболеваний. Расширение полости ПЖ в группе БАТТ отмечалось в единичных случаях, в то время как у больных ХОБЛ — в $1/3$ наблюдений. Желудочковый индекс был снижен в обеих группах, в большей степени — у больных ХОБЛ ($p < 0,05$).

Проведенный дисперсионный анализ с определением доли влияния факторов (по Н.А.Плохинскому) выявил зависимость величины $T_{пж}$ от нозологической принадлежности и степени тяжести заболевания. В результате, вариабельность $T_{пж}$, связанная с влиянием характера нозологии, составила 23 %. Следовательно, характер нозологии обуславливал различия в ремоделировании ПЖ. Действие других факторов обеспечивало общность процессов в ПЖ (77 %). В частности, сила влияния тяжести заболеваний на изменчивость $T_{пж}$ составила 24 % (рис. 1).

При исследовании левого желудочка (ЛЖ) у больных БА и ХОБЛ были выявлены сходные с ПЖ изменения, проявившиеся тенденцией к увеличению толщины межжелудочковой перегородки ($T_{мжп}$) и толщины задней стенки ЛЖ ($T_{зс лж}$), что свидетельствовало об универсальности механизмов адаптации. При обоих заболеваниях отмечалась также тенденция к увеличению размеров ЛЖ и левого предсердия. Миокардиальный стресс ЛЖ был повышен достоверно ($p < 0,05$) больше у больных ХОБЛ. По мере нарастания тяжести заболеваний индекс относительной толщины ЛЖ ($ИОТ_{лж}$) имел тенденцию к увеличению, как и индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ. У части больных БА и ХОБЛ, значительно чаще при ХОБЛ ($p < 0,05$), структурный анализ $ИОТ_{лж}$ и ИММ выявил концентрическое ремоделирование ЛЖ. У больных с ХОБЛ была выявлена концентрическая гипертрофия ЛЖ, чего не было при БА.

Оценка диастолической функции при обоих заболеваниях с нарастанием тяжести выявила тенденцию к снижению отношения скоростей раннего и позднего наполнения обоих желудочков, более выраженному у больных ХОБЛ ($p < 0,05$). Начиная с тяжелой стадии ХОБЛ и гормонозависимой БА, был обнаружен гипертрофический тип нарушения диастолической функции ЛЖ. Бессимптомная диастолическая дисфункция ЛЖ появлялась при тяжелом течении БА и ХОБЛ, но фиксировалась в 6,8 раза чаще при ХОБЛ. Развитие дисфункции подтверждалось повышением уровня NT-proBNP.

Вклад ОЛС при БА оказался невелик: с ним было связано около 15 % вариабельности $D_{пж}$ и 19 % $T_{пж}$. У больных ХОБЛ наибольшая теснота связи была между ОЛС и ПЖ (до 35 % вариабельности $D_{пж}$). Что касается $T_{пж}$, степень ее связи с ОЛС была умеренной.

Кардиоваскулярные предикторы ремоделирования ЛЖ при сравниваемых нозологиях были сходными, но по степени значимости различались. При БА структурно-функциональные изменения ЛЖ были тесно связаны с гипертрофией ПЖ ($r = 0,72$), средняя теснота связи была с дисфункцией ПЖ

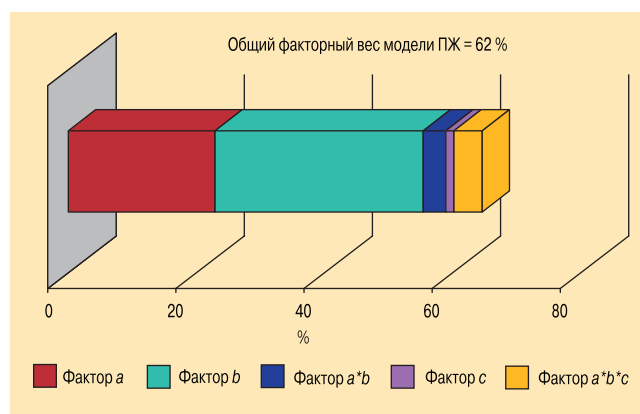


Рис. 1. Факторный вес модели ПЖ при БА и ХОБЛ

Примечание к рис. 1 и 2: фактор a — нозология (БА / ХОБЛ); фактор b — тяжесть заболевания; фактор c — наличие или отсутствие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, факторы $a*b$ и $a*b*c$ — их взаимодействие.

($r = 0,50$), умеренная — с уровнем бронхиальной обструкции ($r = 0,32$). При ХОБЛ отмечалась сильная связь с дисфункцией ПЖ ($r = 0,86$), умеренная — с бронхиальной проходимостью ($r = 0,46$) и гипертрофией ПЖ ($r = 0,38$). Влияние других факторов было слабым, в т. ч. ОЛС.

Проведенное исследование показало, что наряду с гемодинамическими факторами не менее важной является активация локальных нейрогормональных систем, прежде всего миокардиальных. Именно активацией нейрогормональных систем у больных БА и ХОБЛ можно было объяснить "содружественные" изменения структуры и функции ЛЖ. Анализ взаимосвязей между концентрацией NT-proBNP и Дпж у больных БА выявил умеренную корреляционную связь. В группе ХОБЛ наибольший коэффициент корреляции ($r = 0,61$) был выявлен между уровнем NT-proBNP и $T_{пс}$. При БА была выявлена слабая корреляционная связь между Дпж, $T_{пс}$ и АПФ. При ХОБЛ около 16 % всех изменений $T_{пс}$ было связано с уровнем АПФ. Анализ взаимосвязей между $T_{пс}$, ПЖ и показателем баланса ВНС обнаружил, что при ХОБЛ доля влияния симпато-адреналовой системы (САС) на $T_{пс}$ составила около 30 %, а на Дпж — 38 %. Коэффициент детерминации при БА был существенно ниже.

Следовательно, развитие ремоделирования ПЖ у больных БА и ХОБЛ происходит на фоне сходных нейрогуморальных изменений, включающих в себя гиперактивацию САС, РААС, системы натрийуретических пептидов. Однако степень их влияния на ремоделирование ПЖ при БА и ХОБЛ различна. У больных ХОБЛ коэффициент детерминации влияния этих систем в 2–3 раза выше, что служит проявлением более выраженного нейрогуморального дисбаланса.

Характер ССП при БА и ХОБЛ был сходным. Тем не менее сердечно-сосудистые заболевания протекали тяжелее у больных ХОБЛ. Анализ течения БА и ХОБЛ с ССП и без нее выявил, что течение БА и ХОБЛ при наличии ССП было наименее благоприятным. Баланс динамического вегетативного равновесия при обеих нозологиях был смещен в сторону симпатикотонии. В большей степени парасимпатическая регуляция была снижена у больных ХОБЛ. В группе больных с крайне тяжелой стадией ХОБЛ активность всех звеньев регуляции ВНС была резко снижена и отражала отсутствие адаптивной реакции.

Усугубление электрофизиологического ремоделирования миокарда проявлялось учащением эктопических нарушений ритма, в т. ч. желудочковых экстрасистол высоких градаций. Практически во всех сравниваемых группах отмечалось достоверное ($p < 0,05$) превышение средней частоты суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии у больных ХОБЛ. Частота экстрасистолии нарастала по мере утяжеления основных заболеваний. Важным отличием являлось обнаружение у больных ХОБЛ пароксизмов фибрилляции предсердий (у 25 % пациентов — в группе тяжелого и у 45 % — в группе

крайне тяжелого течения). Пароксизмы наджелудочковой тахикардии встречались при обеих нозологиях, но их частота была выше у больных ХОБЛ ($p < 0,05$). Была выявлена прямая зависимость частоты аритмии от тяжести течения БА и ХОБЛ ($r = 0,32$ и $r = 0,46$ соответственно), симпатовагусной диссоциации ($r = 0,24$ и $r = 0,36$), ремоделирования ЛЖ ($r = 0,61$ при БА и $r = 0,57$ при ХОБЛ) и степени АГ ($r = 0,28$ и $r = 0,25$ при БА и ХОБЛ соответственно). То есть, значимость вышеуказанных факторов при обоих заболеваниях существенно не отличалась. Ишемические изменения несколько чаще отмечались в группах ХОБЛ, так же как и эпизоды безболевой ишемии.

Ремоделирование правых отделов сердца у больных БА и ХОБЛ с ССП протекало также, как и без нее. Отмечалась тенденция к увеличению $T_{пс}$ и Дпж. Развитие гипертрофии ПЖ возникало у больных ХОБЛ раньше (начиная со среднетяжелой стадии) и наблюдалось чаще (в группе среднетяжелого течения — на 28 %, при тяжелом течении — на 39 %). Развитие дилатации желудочка у больных ХОБЛ также превышало таковое у больных БА (на 45 % в финале заболеваний). Вышеперечисленное дает основание говорить, что структурные изменения ПЖ при ХОБЛ, в сравнении с БА, развивались раньше и носили менее благоприятный характер. Как было сказано выше, установлено, что влияние БА и ХОБЛ на $T_{пс}$ различно. Кроме того, доказано, что на $T_{пс}$ достоверно ($p < 0,05$) влияет и наличие ССП. Подобная тенденция сохранялась и в отношении изменения функции желудочка.

Наиболее существенное воздействие ССП оказывала на геометрию ЛЖ. Присутствие сопутствующей патологии обуславливало 24 % изменчивости $T_{зс\ ЛЖ}$. Воздействие на конечно-диастолический размер ЛЖ было значительно меньше и составляло около 9 %. Вышеперечисленные изменения свидетельствовали о доминирующем влиянии ССП на ремоделирование ЛЖ (рис. 2). В результате, структурно-функциональные изменения ЛЖ при обеих нозологиях с ССП и без нее были различными. При сочетанной патологии преобладали концентрическая и эксцентрическая гипертрофия. Изменения функции ЛЖ были также менее благоприятны. Диастолическая

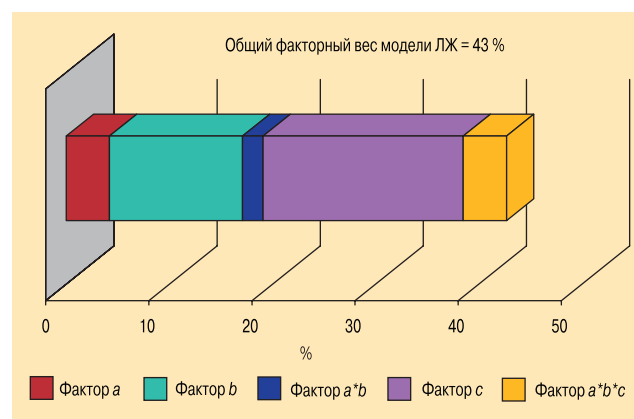


Рис. 2. Факторный вес модели ЛЖ при БА и ХОБЛ

1119

дисфункция ЛЖ предшествовала систолической. Показатель диастолической дисфункции ЛЖ имел тенденцию к увеличению, в большей мере — у больных ХОБЛ. По мере утяжеления основной патологии отмечалось адаптивное диастолическое ремоделирование и нарушение систолической функции ЛЖ. Проявления систолической дисфункции ЛЖ были обнаружены уже при легком течении БА и ХОБЛ. Адаптивное ремоделирование ЛЖ чаще обнаруживалось при ХОБЛ. В финале заболевания число больных ХОБЛ с этим типом ремоделирования ЛЖ было в 2 раза больше, чем при БА. Следовательно, синдром взаимного отягощения при ХОБЛ был выражен в большей мере, чем при БА.

Таким образом, ремоделирование сердца у больных БА и ХОБЛ происходит с общими закономерностями, на 77 % не зависящим от вида заболевания, что можно определить как кардио-респираторный континуум. Первый из ключевых этапов континуума — гипертрофия ПЖ. Следующий этап — его ремоделирование и развитие ХСН. Процесс ремоделирования затрагивает не только правые, но и левые отделы сердца. Следовательно, такое понятие как "легочное сердце" нуждается в более широком понимании. Основные патологические детерминанты развития ремоделирования при обоих заболеваниях

характеризовались общностью и включали в себя степень тяжести заболевания, выраженность бронхиальной обструкции, легочную гипертензию, активацию нейрогуморальных систем (САС, РААС, системы НУП), курение и возраст. Однако значимость вышеуказанных факторов при БА и ХОБЛ отличалась, что и обуславливало выявленные различия.

Литература

1. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии. Тер. арх. 2001; 8: 28–33.
2. Шмелев Е.И. Различия в диагностике и лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Consilium Medicum 2007; 4 (9): 1–6.
3. Barbera J.A., Peinado V.A., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2003; 21: 892–905.

Информация об авторах

Рябова Анна Юрьевна – д. м. н., доцент кафедры терапии Саратовского военно-медицинского института; тел.: (8452) 64-79-96, 8-917-203-12-34
Кириллов Михаил Михайлович – д. м. н. проф. кафедры терапии Саратовского военно-медицинского института; тел.: (8452) 65-87-03; e-mail: profkir@rambler.ru

Поступила 08.02.10

© Рябова А.Ю., Кириллов М.М., 2010

УДК [616.248+616.24-036.12]-07:616.12-092