

Особенности гемодинамики малого круга кровообращения и функционального состояния эндотелия у детей с бронхиальной астмой

1 — ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, г. Томск;

2 — ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

E.A.Starovoytova, S.N.Ivanov, L.M.Ogorodova

Features of pulmonary haemodynamics and endothelium function in children with asthma

Summary

Asthma patients ($n = 79$, 7 to 17 years of age) were divided into 3 groups according to asthma severity: mild ($n = 23$), moderate ($n = 24$), and severe asthma ($n = 32$). Asthma was diagnosed according to GINA (2002). Echocardiography, ultrasound evaluation of endothelium vasomotor function and measurement of nitrite anion concentration in exhaled breathe condensate (EBC) were performed in the all patients. Right ventricle dilatation and increase in the total pulmonary vascular resistance were revealed only in patients with severe asthma compared to the control group. Increase in pulmonary artery systolic pressure was significantly higher in the severe asthma patients compared both to the control group and mild asthma patients. Increased right ventricle pressure was accompanied by endothelium dysfunction in 48.1 % (38 patients). High EBC nitrite anion concentration ($12.11 \pm 1.72 \mu\text{mol/L}$) was revealed in asthmatic children compared to control group ($3.34 \pm 1.58 \mu\text{mol/L}$). The results suggest that childhood asthma is associated with morphological and functional abnormalities of pulmonary hemodynamics and endothelium function depending on severity of the disease.

Резюме

Обследованы 79 детей с бронхиальной астмой (БА) (23 пациента с БА легкой степени тяжести, 24 ребенка с БА средней степени, 32 пациента с тяжелой БА) в возрасте 7–17 лет. Диагноз БА устанавливали согласно критериям GINA (2002). Всем детям проводили ультразвуковое исследование сердца, оценивали сосудодвигательную функцию эндотелия, определяли содержание нитрит-аниона в конденсате выдыхаемого воздуха. В результате обследования у больных с тяжелым течением БА отмечается достоверное расширение полости правого желудочка и общего легочного сопротивления по сравнению с группой контроля. По полученным данным систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ) у детей с БА превышало аналогичный параметр у детей контрольной группы. Выявлено достоверное различие СДПЖ у детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА. У 38 (48,1 %) пациентов повышение давления в правом желудочке сопровождалось эндотелиальной дисфункцией. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации также связано с тяжестью заболевания. Было обнаружено более высокое содержание нитрит-аниона в дыхательном конденсате у детей, больных БА, по сравнению с группой контроля ($12,11 \pm 1,71$ мкмоль/л и $3,34 \pm 1,58$ мкмоль/л соответственно). Проведенное исследование показало, что у детей с БА наблюдается изменение морфофункциональных показателей гемодинамики малого круга кровообращения и функционального состояния сосудистого эндотелия, ассоциированное с тяжестью и длительностью БА.

Бронхиальная астма (БА) представляет значительную медицинскую и социальную проблему [1, 2]. Тяжелые формы болезни в первую очередь составляют группу риска по неблагоприятным исходам, инвалидизации, нестабильному течению заболевания, что делает проблему комплексного обследования и эффективного лечения больных с БА одной из главнейших в аллергологии [1]. Следует отметить, что при этом изменениям функции других органов, особенно сердца, имеющего тесные функциональные взаимоотношения с легкими, уделяется мало внимания. Артериальная гипоксемия, повышенное легочное сосудистое сопротивление, нередко возникающий метаболический ацидоз способствуют в тяжелых случаях развитию правожелудочковой недостаточности [3]. Так, одной из частых причин летальных исходов у взрослых больных с БА является декомпенсация сердечной деятельности при хроническом

легочном сердце [4]. Однако, по данным Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, клинические проявления легочного сердца у детей даже при значительном стаже заболевания (свыше 10–15 лет), как правило, отсутствуют. Вместе с тем предварительные данные свидетельствуют, что его формирование начинается в детском возрасте [2]. Одним из ранних признаков хронического легочного сердца является легочная гипертензия. Результаты ее комплексного изучения свидетельствуют о сложном патогенезе, одной из неотъемлемых сторон которого является развитие эндотелиальной дисфункции [5]. Эндотелиальная дисфункция может быть определена как дисбаланс между релаксирующими и констрикторными факторами. Считается, что различные вазоспастические стимулы могут вызывать повреждение легочных сосудов и дисбаланс вазоактивных медиаторов, ответственных за поддержание

нормального сосудистого тонуса. Недостаточный синтез и выделение оксида азота (NO), одного из релаксирующих факторов, является преимущественным механизмом развития гипертензии малого круга и потери легочными сосудами способности отвечать вазодилатацией на эндотелийзависимые субстанции при хронической гипоксии. Кроме того, в исследовании *H.L.Lippton et al.* продемонстрирована взаимосвязь нарушения продукции NO с морфологическими проявлениями легочной гипертензии [6]. В настоящее время основными патогенетическими факторами, приводящими к развитию дисфункции эндотелия и легочной гипертензии, принято считать гипоксию и артериальную гипоксемию. Однако до сих пор механизмы формирования нарушений гемодинамики у детей, страдающих БА, окончательно не установлены. В этой связи ранняя диагностика начальных изменений гемодинамики малого круга кровообращения имеет большое практическое значение.

Материалы и методы

Нами было спланировано проспективное открытое исследование в параллельных группах, в которое были включены 79 детей с БА (46 мальчиков и 33 девочки) в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст $12,2 \pm 0,4$ лет). Длительность заболевания пациентов составила от 4 до 15 лет (в среднем $8,5 \pm 3,3$ года). В контрольную группу вошли 20 практически здоровых детей (средний возраст $13,1 \pm 0,7$ года), проживающих в г. Томске.

Диагноз БА верифицировали на основании анамнеза заболевания, клинической картины, проведения кожных аллергопроб с бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами, определения уровня общего IgE, результатов функциональных методов исследования органов дыхания (исследование функции внешнего дыхания (ФВД), пикфлоуметрия). Степень тяжести заболевания устанавливалась согласно критериям GINA (2002). Все больные были разделены на три группы: 1-ю группу составили 23 пациента с БА легкой степени тяжести, 2-ю — 24 ребенка с БА средней степени, 3-ю — 32 пациента с тяжелой БА.

Наряду с общеклиническим обследованием всем детям проводили ультразвуковое исследование сердца на аппарате *Acuson-Aspen* (США) по общепринятой методике. Измеряли размер правого желудочка (ПЖ, мм), диаметр легочной артерии (ЛА, мм), ударный ($УО_{ПЖ}$, мл) и минутный объем крови ($МОК_{ПЖ}$, л/мин). Систolicкое давление в правом желудочке ($СДПЖ$, мм рт. ст.) оценивали по скорости струи трикуспидальной регургитации. Определяли диastolicкое давление в легочной артерии (ДДЛА, мм рт. ст.), рассчитывали среднее давление в легочной артерии ($СрДЛА$, мм рт. ст.) и общее легочное сопротивление ($ОЛС$, дин/см^{-5}).

Сосудодвигательную функцию эндотелия исследовали линейным датчиком с частотой сканирова-

ния 7,5 МГц по методике, описанной *D.S.Celermajer et al.* [7]. Для оценки эндотелийзависимой вазодилатации проводили пробу с реактивной гиперемией, а для оценки эндотелийнезависимой — вводили нитроглицерин. Нормальной реакцией плечевой артерии считали при ее расширении на фоне реактивной гиперемии более 10 %, а после пробы с нитроглицерином — на 19 % от исходного диаметра. Меньшая степень вазодилатации или вазоконстрикция расценивались как патологическая реакция.

Для сравнения результатов исследования функции эндотелия в различных группах и учитывая, что у одних больных увеличение скорости кровотока не сопровождается изменением диаметра артерии, а у других он изменяется достоверно меньше при сравнимых скоростях кровотока, необходимо определять чувствительность плечевой артерии к изменению механического стимула — напряжения сдвига на эндотелии (t). Для более точной оценки эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии рассчитывали коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига (K).

У всех пациентов определяли содержание нитрит-аниона в конденсате выдыхаемого воздуха. Дыхательный конденсат собирали, используя метод, при котором пациент последовательно выдыхал через рот при отсутствии носового дыхания (назальные клипсы) в γ -образную полипропиленовую трубку с внутренним диаметром 5 мм, помещенную в полиэтиленовую пробирку, опущенную в стакан со льдом (γ -образная петля была необходима, чтобы предотвратить контаминацию экспирата слюной, которая, как известно содержит большие количества нитритов). Спектрофотометрический метод определения нитритов в водных растворах основан на цветной реакции с реактивом Грисса.

Для статистической обработки данных использовали пакет программ *Statistica 6.0 for Windows*. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — ошибка среднего. Для сравнения двух несвязанных групп пациентов использовался непараметрический критерий *Mann-Whitney*. Степень взаимосвязи между признаками оценивали посредством ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате комплексного обследования детей с БА не выявлены изменения, позволяющие поставить диагноз хронического легочного сердца, что согласуется с данными литературы [4, 8]. При анализе результатов эхокардиографии морфофункциональные показатели большого круга кровообращения у детей с БА были сопоставимы с аналогичными показателями в группе здоровых детей.

Оценивая данные показателей гемодинамики малого круга кровообращения, мы получили следующие результаты (табл. 1): размер легочной артерии у

Таблица 1
Показатели гемодинамики малого круга кровообращения у больных БА
различной степени тяжести и здоровых детей ($M \pm m$)

Показатели	Группа контроля (n = 20)	Больные БА		
		легкой степени (n = 23)	средней степени (n = 24)	тяжелой степени (n = 32)
ПЖ, мм	12,2 ± 0,2	14,4 ± 0,6	14,7 ± 0,5	16,6 ± 0,5*
ЛА, мм	21,6 ± 1,1	23,1 ± 1,1	23,9 ± 0,5	23,7 ± 0,5
УО _{пж} , мм	43,2 ± 4,1	48,0 ± 3,7	54,5 ± 4,5	57,3 ± 3,4
УИ _{пж} , мм/м ²	30,9 ± 1,5	40,4 ± 3,7	44,1 ± 3,4	39,3 ± 2,1
МОК _{пж} , л/мин	3,2 ± 0,2	3,7 ± 0,3	4,3 ± 0,3	3,84 ± 0,2
СИ _{пж} , л/мин/м ²	1,7 ± 0,1	3,2 ± 0,3	3,6 ± 0,3	2,7 ± 0,2
СДПЖ, мм рт. ст.	23,1 ± 0,3	26,7 ± 0,8*,**	26,6 ± 1,0*,**	30,5 ± 0,9*
ДДПЖ, мм рт. ст.	8,3 ± 2,7	8,3 ± 0,3	7,7 ± 0,2	7,6 ± 0,2
СрдЛА, мм рт. ст.	14,6 ± 4,1	14,5 ± 0,3	15,1 ± 0,6	16,1 ± 0,5*
ОЛС, дин/см ⁻⁵	166,7 ± 98,8	317,7 ± 43,1	306,1 ± 37,3	415,7 ± 53,9*

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой здоровых детей; ** — $p < 0,05$ по сравнению с детьми, страдающими тяжелой БА.

всех детей был в пределах нормы и в среднем составил $23,2 \pm 3,1$ мм. Однако при индивидуальном анализе отмечено расширение ЛА у 12 пациентов. Отмечается достоверное расширение полости ПЖ у больных с тяжелым течением БА по сравнению с группой контроля и с детьми с легким и среднетяжелым течением заболевания ($p = 0,01$), что согласуется с данными литературы [4]. Так, А.П.Ребров и соавт. выявили расширение полости ПЖ по мере увеличения тяжести заболевания у взрослых больных БА [4]. По нашим данным, расширение полости ПЖ также связано с длительностью течения заболевания ($r = 0,66$; $p < 0,05$). Некоторые авторы считают, что изменения ПЖ являются достаточно поздним признаком легочно-сердечных нарушений при БА, что, скорее всего, связано с адаптацией организма больного [3, 8].

У детей, имеющих расширение полости ПЖ, также наблюдалось повышение в нем систолического давления более 25 мм рт. ст. По полученным данным у детей с БА оно превышало аналогичный параметр среди контрольной группы ($29,60 \pm 1,11$ и $23,01 \pm 0,31$ мм рт. ст. соответственно; $p = 0,04$). Выявлено достоверное различие СДПЖ у детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА ($26,67 \pm 1,02$ и $30,51 \pm$

$0,91$ мм рт. ст. соответственно; $p = 0,04$). Эти данные свидетельствуют о том, что легочная гипертензия также вероятно связана с тяжестью течения заболевания ($r = 0,63$; $p < 0,05$). В то же время ни у одного ребенка уровень СДПЖ не достигал высоких значений. СрдЛА в группе детей с тяжелым течением БА было достоверно более высоким, чем в остальных группах и составило $16,13 \pm 0,53$ мм рт. ст. ($p = 0,03$). Общее легочное сопротивление также было достоверно выше в данной группе ($p = 0,02$).

В генезе повышения давления в малом круге кровообращения большое значение длительное время придавалось ответу вазоспазма на острую гипоксическую реакцию как ключевому механизму в формировании данного состояния. В последние годы взгляды исследователей несколько изменились: сегодня важная роль в патогенезе легочной гипертензии отводится эндотелиальной дисфункции [3, 5]. В связи с этим мы попытались оценить функцию эндотелия у больных с БА, используя пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином (табл. 2). Эндотелийзависимая дилатация плечевой артерии характеризует способность эндотелия синтезировать сосудорасширяющую молекулу NO в ответ на реактивную гиперемия. Расширение сосудов под

Таблица 2
Показатели функционального состояния эндотелия у больных БА и здоровых детей ($M \pm m$)

Показатели	Группа контроля (n = 20)	Больные БА		
		легкой степени (n = 23)	средней степени (n = 24)	тяжелой степени (n = 32)
ΔD , мм	0,04 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,01 ± 0,002*	0,01 ± 0,001*
ΔD , %	11,02 ± 0,92	11,57 ± 1,08	5,04 ± 0,7*	3,78 ± 0,63*
τ_0	0,65 ± 0,09	0,64 ± 0,07	0,64 ± 0,03	0,7 ± 0,06
τ_1	0,95 ± 0,08	0,97 ± 0,07	0,94 ± 0,04	0,96 ± 0,07
$\Delta \tau$	0,30 ± 0,04	0,32 ± 0,05	0,29 ± 0,02	0,26 ± 0,02
K	0,31 ± 0,01	0,31 ± 0,06	0,27 ± 0,15	0,13 ± 0,04
$\Delta DNtg$, %	24,90 ± 1,41	24,90 ± 1,41	22,52 ± 1,21	20,80 ± 1,21

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой здоровых детей.

действием эндотелийнезависимых вазодилататоров (проба с нитроглицерином) связано с их непосредственным влиянием на гладкомышечные клетки. При проведении пробы с реактивной гиперемией скорость кровотока у пациентов с БА увеличивалась с $1,07 \pm 0,05$ до $1,60 \pm 0,06$ м/с, а относительный прирост диаметра плечевой артерии (DNtg) составил $5,79 \pm 0,57$ %, что достоверно ниже, чем в группе здоровых детей ($10,9 \pm 1,6$ %; $p = 0,04$). Кроме того, эндотелийзависимая вазодилатация связана с тяжестью заболевания. У детей с тяжелой БА прирост DNtg составил $3,78 \pm 0,63$ % и достоверно отличался от такового у детей с легким течением заболевания — $11,57 \pm 1,08$ % ($p = 0,01$). При проведении индивидуального анализа установлено, что у 62 % больных прирост DNtg был менее 10 %, из них у 26 детей — менее 5 %, что свидетельствует о выраженной дисфункции эндотелия. Отмечено также, что у 38 пациентов повышение давления в ПЖ сопровождалось эндотелиальной дисфункцией. При приеме нитроглицерина DNtg увеличивался у детей с тяжелой БА на $20,80 \pm 1,21$ %, а при среднетяжелой — на $22,52 \pm 1,21$ %. Эти данные подтверждают, что гладкомышечные клетки сохраняют ответ на нитроvasодилататоры и не принимают участия в формировании дисфункции эндотелия.

Показатели напряжения сдвига на эндотелии в первые секунды реактивной гиперемии у больных были ниже, чем в группе здоровых детей. У 10 пациентов с тяжелым течением БА чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига была равна 0, что свидетельствует о выраженной дисфункции эндотелия.

У всех пациентов оценивали содержание нитрита-аниона в конденсате выдыхаемого воздуха. Более высокое содержание было обнаружено у детей с БА по сравнению с группой контроля ($12,11 \pm 1,715$ мкмоль/л и $3,34 \pm 1,58$ мкмоль/л соответственно). Из ряда исследований известно, что у пациентов, страдающих БА, в конденсате выдыхаемого воздуха возрастает уровень NO [9], что является одним из маркеров атопического воспаления дыхательных путей. Однако ожидаемого расслабляющего эффекта на гладкие мышцы бронхов больных не наблюдается. Возможно, причиной утраты эффекта NO является повышение интенсивности воспаления в респираторном тракте, сопровождающегося активацией свободно-радикального окисления и понижением pH при тяжелой БА. Имеются противоречивые данные об участии NO в регуляции тонуса сосудов малого круга кровообращения в условиях нормоксии [10]. В настоящее время получены доказательства нарушения эндотелийзависимой релаксации, опосредуемой NO, при хронической гипоксической легочной гипертензии. У больных хроническими обструктивными заболеваниями легких нарушение эндотелийзависимой релаксации находится в прямой зависимости от уровня парциального давления кислорода в

крови и в обратной — от уровня парциального давления углекислого газа [11]. Следовательно, при обструктивных заболеваниях легких хроническая гипоксемия, вероятно, является значимым фактором, приводящим к снижению способности эндотелиальных клеток синтезировать и освобождать NO в легочной циркуляции. Существует гипотеза о том, что повышенный уровень NO в выдыхаемом воздухе ингибирует эндотелиальную NO-синтазу и, следовательно, нарушает продукцию NO эндотелиальными клетками, что в свою очередь приводит к эндотелиальной дисфункции.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что у детей с БА наблюдается изменение морфофункциональных показателей гемодинамики малого круга кровообращения и функционального состояния сосудистого эндотелия, которые ассоциированы с тяжестью и длительностью БА.

Литература

1. Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. и др. Базисная терапия тяжелой бронхиальной астмы у взрослых. Данные национального исследования НАБАТ. Пульмонология 2004; 6: 25–30.
2. Каганов С.Ю. (ред.). Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 1999.
3. Асриянц И.Э., Копытов Г.А., Харчев А.В. Оценка структурно-функциональных показателей миокарда у детей с бронхиальной астмой. Аллергология 1999; 1: 31–35.
4. Ребров А.П., Кароли Н.А. Эхокардиографические показатели формирования хронического легочного сердца у больных бронхиальной астмой. Клини. мед. 2002; 12: 26–31.
5. Юлдашева И.А. Состояние эндотелия сосудов легких у больных с бронхиальной астмой. Клини. мед. 2004; 5: 36–39.
6. Lippton H.L., Hautb T.A., Kmrnner W.I. Endothelin produces pulmonary vasoconstriction and systemic vasodilation. J. Appl. Physiol. 1989; 66: 1008–1012.
7. Celemajer D.S. et al. Non-invasive detection in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340 (12): 1111–1115.
8. Палеев Н.Р., Царькова Л.Н., Черейская Н.К. Легочная гипертензия и поражение сердца при хронических неспецифических заболеваниях легких. Кардиология 1988; 12: 58–63.
9. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии (обзор зарубежной литературы). Пульмонология 2002; 1: 57–64.
10. Сабиров И.С. Вазодилататоры и гипоксическая легочная гипертензия. Вестник КРСУ 2003; 7: 21–26.
11. Gunen H., Hacievliyagil S.S., Kosar F. et al. The role of arterial blood gases, exercise testing, and cardiac examination in asthma. Allergy Asthma Proc. 2006; 27 (1): 45–52.

Поступила 05.04.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.248-053.2-07:616.131-092