

Влияние ингаляционной глюкокортикостероидной терапии на эндотелиальную функцию и состояние легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П.Павлова, г. Санкт-Петербург

N.A.Kuzubova, V.E.Perley, A.Yu.Gichkin, E.A.Surkova, E.Yu.Lukina

Effect of inhaled glucocorticosteroids on endothelial function and pulmonary and cardiac haemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of important problems of public healthcare. The aim of the present study was to investigate effect of beclomethazone on endothelial function (endothelin-1 level and results of Celermajer's test) and ultrasound parameters of pulmonary and central circulation in 42 COPD patients. Endothelium dysfunction was found in 66% of patients. It improved after antiinflammatory treatment. The improvement in myocardial diastolic function and decrease in systolic pulmonary artery pressure were revealed after 3-month beclomethazone therapy.

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких — 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 состояние функции эндотелия. Сведения о влиянии ингаляционных глюкокортикостероидов на функциональную активность эндотелия и нарушения легочно-сердечной гемодинамики при ХОБЛ отсутствуют. Изучена динамика эндотелий-зависимой вазодилатации, уровня циркулирующего эндотелина-1, показателей центрального и легочного кровообращения у 42 больных ХОБЛ 2-й и 3-й стадий на фоне противовоспалительной терапии беклометазоном дипропионатом. У 66 % обследованных выявлены признаки системной дисфункции эндотелия. Показано снижение уровня эндотелина-1 и нормализация эндотелий-зависимой вазодилатации после трехмесячного курса лечения. Зарегистрировано снижение систолического давления в легочной артерии и улучшение диастолической функции миокарда правого желудочка.

В настоящее время в мире зарегистрировано около 600 млн больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), которая является причиной смерти приблизительно у 2,75 млн человек в год. Расходы на одного больного ХОБЛ в 3 раза превышают расходы на одного пациента с бронхиальной астмой [1].

Одной из причин инвалидизации и смертности больных ХОБЛ является декомпенсация легочного сердца, которое формируется вследствие ряда последовательных этапов патологических изменений в стенке сосудов малого круга кровообращения, гипоксемии, полицитемического синдрома. Эффективность мер по прекращению прогрессирования ХОБЛ, а, следовательно, и формированию гемодинамических расстройств, зависит от возможностей лечения хронического воспаления, лежащего в основе патогенеза этого заболевания. В литературе отсутствуют работы, посвященные изучению влияния противовоспалительной терапии на прогрессирование гемодинамических нарушений при ХОБЛ, в то

время как имеется достаточное число исследований вентилиционной функции легких на фоне лечения ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) [2, 3, 4].

До сих пор остается много нерешенных вопросов в понимании патогенеза хронического легочного сердца. Развитие легочной гипертензии (ЛГ) у больных ХОБЛ практически всегда сопровождается структурными изменениями сосудистой стенки кровеносного русла легких с характерной пролиферацией меди, пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток в интиму, фиброэластозом интимы, утолщением адвентиции [5]. В последние годы активно обсуждается роль дисфункции эндотелия (ДЭ) легочных сосудов в инициации и прогрессировании ХОБЛ, ее взаимосвязи с показателями легочной гемодинамики и функциональным состоянием сердца. Известно, что хроническая гипоксемия приводит к повреждению сосудистого эндотелия, снижению продукции эндогенных релаксирующих факторов (простациклина, простагландина, оксида азота)

и повышению образования факторов вазоконстрикции: эндотелина-1, тромбосана и др., усиливающих, кроме того, адгезию тромбоцитов.

Эндотелин-1 — это пептид, синтезируемый бронхиальным эпителием, эндотелием и альвеолярными макрофагами, который обладает рядом эффектов: оказывает сосудосуживающее действие, стимулирует образование слизи, усиливает гиперреактивность бронхов, участвует в формировании легочной гипертензии. Повышение концентрации в крови эндотелина-1 происходит при гипоксии, вирусной инфекции, что часто наблюдается при обострении ХОБЛ и является проявлением эндотелиальной дисфункции [6].

Целью нашего исследования было изучение влияния системной эндотелиальной дисфункции на состояние легочно-сердечной гемодинамики у больных ХОБЛ и возможности коррекции выявленных изменений с помощью препарата иГКС.

Материалы и методы

Изучено влияние противовоспалительной терапии беклометазона дипропионатом (БДП) на функциональное состояние эндотелия, уровень циркулирующего эндотелина-1 и показатели центральной и легочной гемодинамики. С этой целью обследовано 42 пациента (преимущественно мужчины) с 2-й (20 человек) и 3-й (22 человека) стадиями ХОБЛ (GOLD, 2006) в фазе ремиссии. Из исследования были исключены пациенты с выраженной артериальной гипертензией, ИБС, диабетом, активные курильщики. Все больные на фоне стандартной бронхолитической терапии (ипратропия бромид 160 мкг/сут) в течение 3 мес. получали БДП в дозе 800 мкг в сутки. В качестве контрольной группы обследовано 10 некурящих добровольцев того же возраста, без легочной и сердечной патологии.

На эходоплеркардиографе *VIVID7 Dimension* (General Electric, США) было проведено обследование пациентов до и через 3 мес. после лечения БДП. Для оценки центральной и легочной гемодинамики использовались следующие режимы работы аппарата: М-режим, анатомический М-режим, В-режим, доплеровский импульсный и постоянноволновой режимы, режим тканевого доплера и режим цветного картирования внутрисердечного кровотока. 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 ПЖ легочной артерии (ЛП) по трикуспидальной регургитации (СДЛА), соотношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого и правого желудочков (Е / А ЛЖ и Е / А ПЖ).

Функция эндотелия исследована в пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии по методу *D.S.Celermajer et al.* [7] с помощью линейного датчика высокого разрешения (частота 10 МГц). Определялся процент изменения диаметра плечевой артерии после пробы на постокклюзионную эндотелий-зависимую вазодилатацию.

Уровень эндотелина-1 в плазме определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) посредством тест-систем фирмы *BIOMEDICA* (Австрия). В качестве контрольных значений уровня эндотелина-1 использовали данные литературы [6].

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью программы *Statistica 6.0 for Windows* с применением параметрических и непараметрических критериев.

Проведенные обследования показали, что у больных 2-3-й стадии ХОБЛ происходят значительные изменения в механизмах регуляции сосудистого тонуса. Редуцирование эндотелий-зависимой реакции сосудов было обнаружено у 66 % (28) пациентов с ХОБЛ, а у 34 % (14) вазодилиатирующая функция эндотелия не была изменена. Из 28 пациентов с выявленной ДЭ у 18 была 3-я стадия ХОБЛ, а у 10 — 2-я стадия. В контрольной группе ДЭ была диагностирована только у 1 обследованного. Критерием выявления ДЭ был недостаточный (менее 10 %) прирост диаметра плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией.

После трехмесячного лечения БДП (рис. 1) в обеих группах было отмечено статистически достоверное увеличение степени расширения плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией.

Также зарегистрировано снижение уровня циркулирующего эндотелина-1 (рис. 2) в обеих группах ХОБЛ после лечения БДП, причем у больных ХОБЛ 3-й стадии изменение было статистически достоверным. Более низкий исходный уровень эндотелина-1 у пациентов с ХОБЛ 2-й стадии свидетельствует об относительно меньшей степени выраженности ДЭ.

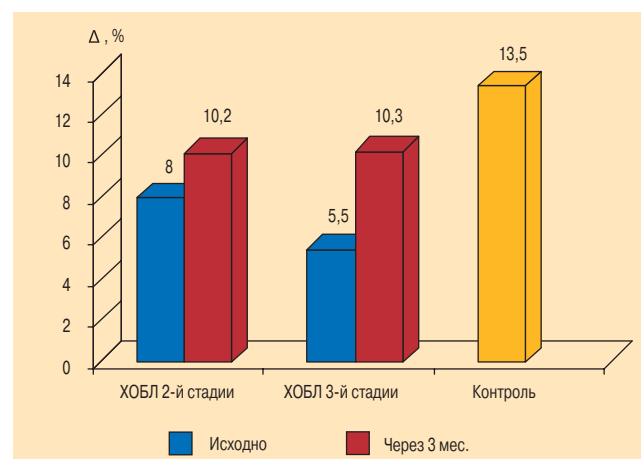


Рис. 1. Изменение прироста диаметра плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией у больных ХОБЛ 2-й и 3-й стадий на фоне лечения БДП в сравнении с группой контроля

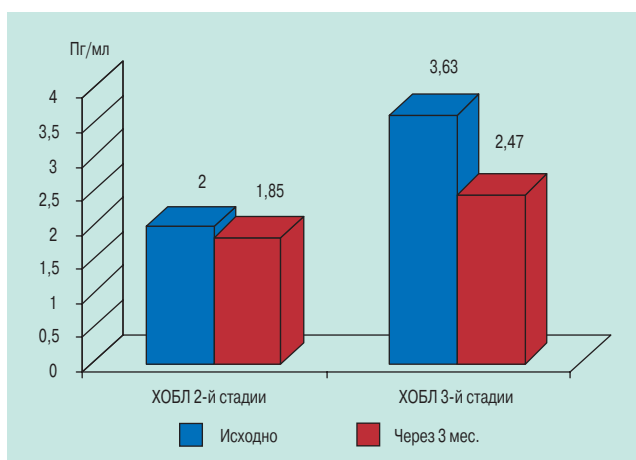


Рис. 2. Изменение уровня циркулирующего эндотелина-1 у больных ХОБЛ 2-й и 3-й стадий на фоне лечения БДП

Исходно у пациентов ХОБЛ 2-й стадии (табл. 1) наблюдались умеренное расширение и гипертрофия правого желудочка (ПЖ), легочная гипертензия 1-й степени, что давало основания для постановки диагноза "легочное сердце". Наблюдалось нерезкое расширение левого предсердия, являющееся следствием диастолической дисфункции миокарда левого и правого желудочков, а также умеренно выраженной дисфункции папиллярных мышц митрального клапана. Систолическая функция ЛЖ не была изменена.

На фоне терапии БДП у пациентов ХОБЛ 2-й стадии через 3 мес. отмечалось достоверное снижение уровня СДЛА. Практически не изменились толщина миокарда задней стенки ЛЖ, диастолический размер ПЖ, толщина передней стенки ПЖ, показатель диастолической функции ЛЖ (Е / А ЛЖ). Отношение пиков раннего и позднего наполнения ПЖ, характеризующее диастолическую функцию миокарда правого желудочка, достоверно повысилось после 3 мес. лечения беклометазоном.

У больных ХОБЛ 3-й стадии, как и у пациентов с ХОБЛ 2-й стадии, были выявлены признаки "легочного сердца": легочная гипертензия 1-й степени, от-

носительно несколько более выраженные дилатация и гипертрофия миокарда правого желудочка. В обеих группах левый желудочек не был изначально утолщен, а левое предсердие было нерезко расширено. Кроме того, наблюдались признаки диастолической дисфункции обоих желудочков по рестриктивному типу (табл. 2).

После трехмесячного лечения БДП пациентов ХОБЛ 3-й стадии статистически достоверных изменений эхокардиографических показателей не было, однако диастолический размер ПЖ, толщина миокарда передней стенки ПЖ и расчетное систолическое давление в ЛА имели тенденцию к уменьшению. Кроме того, наблюдалась тенденция к умеренному улучшению показателей диастолической функции левого и правого желудочков — Е / А ЛЖ и Е / А ПЖ. Возможно, при более длительном лечении ингаляционная глюкокортикостероидная терапия окажет достоверное положительное влияние на указанные показатели.

Улучшение диастолической функции миокарда обоих желудочков у пациентов ХОБЛ 2-й стадии, проявившееся после лечения БДП в увеличении отношения Е / А ПЖ и Е / А ЛЖ может быть связано с нормализацией исходно нарушенного межжелудочкового взаимодействия, так как уменьшение размеров правых отделов сердца приводит к нормализации не только диастолической функции ПЖ, но и улучшает условия наполнения ЛЖ. Дилатированный ПЖ у больных обструктивной патологией легких при развитии недостаточности правых отделов сердца может нарушать нормальную геометрию и растяжимость, ухудшать диастолическое наполнение, снижать ударный объем и фракцию изгнания ЛЖ вследствие парадоксального характера движения МЖП [8]. С другой стороны, улучшение диастолической функции миокарда ПЖ при лечении БДП может быть следствием местного противовоспалительного действия ИГКС, приводящего к снижению уровня циркулирующего эндотелина-1 и улучшению легочной микроциркуляции.

Таблица 1
Ультразвуковые показатели легочно-сердечной гемодинамики у пациентов ХОБЛ 2-й стадии (средний возраст 53 ± 6 лет) и группы контроля (средний возраст 55 ± 5 лет)

Показатель	Исходно (n = 20)	Через 3 мес. (n = 22)	Контроль (n = 10)
ЛПд (см)	$4,25 \pm 0,15$	$4,15 \pm 0,13$	$3,92 \pm 0,14$
ТМ ЗС ЛЖд (см)	$1,00 \pm 0,18$	$0,94 \pm 0,08$	$0,95 \pm 0,09$
ФВ ЛЖ	$0,62 \pm 0,04$	$0,66 \pm 0,05$	$0,69 \pm 0,02$
КДР ПЖ (см)	$3,15 \pm 0,16$	$3,26 \pm 0,12$	$2,67 \pm 0,15$
ТМ ПС ПЖд (см)	$0,46 \pm 0,03$	$0,47 \pm 0,05$	$0,36 \pm 0,03$
СДЛА (мм рт. ст.)	$36,9 \pm 3,9^*$	$32,2 \pm 2,5$	$25,5 \pm 2,5$
Е / А ЛЖ	$1,06 \pm 0,16$	$1,00 \pm 0,15$	$1,12 \pm 0,20$
Е / А ПЖ	$0,89 \pm 0,07^*$	$1,2 \pm 0,13$	$1,16 \pm 0,23$

Примечание: * — достоверность различия между группами ХОБЛ $p < 0,05$.

Таблица 2
Ультразвуковые показатели легочно-сердечной гемодинамики у пациентов ХОБЛ 3-й стадии (средний возраст 59 ± 6 лет) и группы контроля (средний возраст 55 ± 5 лет)

Показатель	Исходно (n = 22)	Через 3 мес. (n = 22)	Контроль (n = 10)
ЛПд (см)	$4,36 \pm 0,13$	$4,25 \pm 0,14$	$4,21 \pm 0,12$
ТМ ЗС ЛЖд (см)	$1,11 \pm 0,18$	$1,11 \pm 0,17$	$0,95 \pm 0,09$
ФВ ЛЖ	$0,61 \pm 0,07$	$0,61 \pm 0,14$	$0,69 \pm 0,02$
КДР ПЖ (см)	$3,50 \pm 0,22$	$3,38 \pm 0,21$	$2,67 \pm 0,15$
ТМ ПС ПЖд (см)	$0,55 \pm 0,06$	$0,51 \pm 0,07$	$0,36 \pm 0,03$
СДЛА (мм рт. ст.)	$40,4 \pm 2,6^*$	$36,8 \pm 2,0$	$25,5 \pm 2,5$
Е / А ЛЖ	$0,78 \pm 0,12$	$0,88 \pm 0,24$	$1,12 \pm 0,28$
Е / А ПЖ	$0,77 \pm 0,12$	$0,83 \pm 0,15$	$1,16 \pm 0,23$

Примечание: * — достоверность различия между группами ХОБЛ $p < 0,05$.

При корреляционном анализе выявлена статистически достоверная ($p < 0,05$) прямая корреляция между уровнем циркулирующего эндотелина-1 и СДЛА ($r = 0,68$) и обратная корреляция между степенью эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии и СДЛА ($r = -0,78$). Указанная зависимость подчеркивает значение эндотелиальной дисфункции в формировании легочной гипертензии, а, следовательно, и легочного сердца у больных ХОБЛ.

Известно, что иГКС обладают прямым ингибиторным действием на вовлеченные в воспалительный процесс клетки, прежде всего на макрофаги, Т-лимфоциты, эозинофилы, эпителиальные клетки. Одним из эффектов этой группы препаратов является подавление образования клетками воспалительных медиаторов, в первую очередь интерлейкинов, что является одним из основных механизмов противовоспалительной активности иГКС, так как провоспалительные цитокины играют ключевую роль в развитии и поддержании воспаления при формировании легочной патологии, в том числе и при ХОБЛ. Известно также, что иГКС, снижая сосудистую проницаемость и синтез медиаторов воспаления, уменьшают отек дыхательных путей [2, 8]. Выявленное падение уровня циркулирующего эндотелина-1 может быть обусловлено как противовоспалительным действием иГКС на дыхательные пути, так и непосредственным влиянием этих препаратов на эндотелий легочных капилляров. Уменьшение секреции локально активных медиаторов, обладающих выраженным вазоконстрикторным действием, снижает риск развития тромбоза *in situ* и в результате может способствовать регрессу ремоделирования легочных сосудов, торможению процесса сосудистой обструкции и облитерации [9, 10].

Характерная для больных ХОБЛ гипоксемия в сочетании с наличием хронического воспалительного процесса способна вызывать нарушение питания миокарда и развитие дистрофических изменений, что может приводить к снижению сократительной способности миокарда ЛЖ и ПЖ [3, 11, 12].

У больных ХОБЛ по мере нарастания тяжести заболевания усиливается выраженность системной дисфункции эндотелия, которая, в свою очередь, влияет на прогрессирование нарушений легочно-сердечной гемодинамики. Показано положительное действие иГКС на легочное сосудистое русло и малый круг кровообращения у больных ХОБЛ, в результате чего нормализуется функциональная активность эндотелия сосудов, снижается нагрузка на правый желудочек, восстанавливается нормальное межжелудочковое взаимодействие и улучшаются

показатели диастолической функции правого и левого желудочков.

Заключение

Полученные данные позволяют судить о целесообразности включения иГКС в схему лечения больных ХОБЛ на более ранних этапах, то есть уже на 2-й стадии заболевания. Это может замедлить процессы тканевой перестройки в легких, прогрессирование необратимой бронхиальной обструкции и, как следствие, формирование легочного сердца.

Литература

1. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. М.; 2004.
2. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации / Под ред. А.Г.Чучалина. М.; 2003. 117–122.
3. Singh J.M., Palda V.A. et al. Corticosteroid therapy for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Arch. Intern. Med. 2005; 162: 2527–2536.
4. Куницина Ю.Л., Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология 2003; 2: 111–116.
5. Jeffery P.K. Remodeling in asthma and COPD. Am. J. Respir. Crit. Care. 2001; 164: 28–38.
6. Roland M., Bhowmik A., Sapford R. et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2001; 56: 30–35.
7. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340 (8828): 1111–1115.
8. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. Heart 2003; 89 (3): 225–230.
9. Humpert H., Sitbon O., Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 1425–1436.
10. Kawut S.M., Palevsky H.I. New answers raise new questions in pulmonary arterial hypertension. Eur. Respir. J. 2004; 23: 799–801.
11. Lee-Chiong T.L., Matthay R.A. In: Whitelaw W.A., Similowski T., Derenne J.-P. (eds.). Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease. New York: Marcel Dekker Inc.; 2002. 475–544.
12. Zile M.R., Brutsaert D.I. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Circulation 2002; 105 (6): 1387–1393.

Поступила 06.06.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.24-036.12-085.357.45.032.23-092