

*С.Ю. Чикина, Г.В. Неклюдова, И.Д. Копылев, Т.Л. Пашкова, Т.А. Корневская,
А.Л. Черняев, А.Г. Чучалин*

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ

НИИ пульмонологии Минздрава России, Москва

PULMONARY HYPERTENSION IN CHERNOBYL CLEAN-UP WORKERS

*S.Yu.Chikina, G.V.Nekliudova, I.D.Kopylev, T.L.Pashkova, T.A.Korenevskaya,
A.L.Cherniaev, A.G.Chuchalin*

Summary

The study was designed to investigate pulmonary haemodynamics and to evaluate its role in dyspnoe occurrence in Chernobyl clean-up workers suffering from chronic bronchitis. The study involved 38 Chernobyl patients with chronic bronchitis observed in 2000–2002. The mean age was 48.1 ± 5.1 yrs, their smoking history was 18.0 ± 12.7 pack-yrs. A severity of dyspnoe was evaluated with the MRC questionnaire; body plethysmography, lung diffusing capacity test, 6-MWT, echocardiography, bronchoscopy with transbronchial lung tissue biopsy were also performed. Results demonstrated that pulmonary hypertension develops in Chernobyl workers even without respiratory functional disorders. This fact is probably due to incorporation of radionuclide dust particles to the lungs and occurrence of radiation-induced pulmonary vasculitis. The elimination of the dust particles out of the respiratory system is thought to delay the pulmonary hypertension development.

Резюме

Целью данной работы было исследование легочной гемодинамики у ликвидаторов Чернобыльской аварии, страдающих хроническим бронхитом (ХБ), и установление ее роли в формировании одышки у этих больных. В исследование вошло 38 ликвидаторов с ХБ, которых наблюдали с 2000 по 2002 г. Средний возраст пациентов составил $48,1 \pm 5,1$ года, стаж курения — $18,0 \pm 12,7$ пачко-лет. Выраженность одышки определяли по шкале МРС, проводили бодиплетизмографию и диффузионный легочный тест, тест с 6-минутной ходьбой, эхокардиографию, бронхоскопию с трансбронхиальной биопсией легочной ткани. Результаты исследований показали, что у ликвидаторов Чернобыльской аварии, страдающих ХБ, даже при отсутствии функциональных респираторных нарушений развивается легочная гипертензия, что, вероятно, связано с инкорпорацией радионуклидсодержащих пылевых частиц в ткани легкого и формированием радиационно-обусловленного легочного васкулита. Удаление радионуклидсодержащих пылевых частиц из дыхательной системы снижает темпы прогрессирования легочной гипертензии.

Формирование и прогрессирование легочной гипертензии (ЛГ) является одним из проявлений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и наряду со степенью бронхиальной обструкции, величиной жизненной емкости легких и гиперкапнией расценивается как неблагоприятный прогностический фактор [15]. ЛГ приводит к гипертрофии и дилатации правого желудочка и правожелудочковой недостаточности, т.е. к развитию хронического легочного сердца. Таким образом, величина давления в легочной артерии (ДЛА) при ХОБЛ является одним из критериев тяжести этого заболевания [15]. Патопизиология ЛГ при ХОБЛ многокомпонентна и включает в себя гипоксическую вазоконстрикцию легочных сосудов как ведущий механизм, приводящий к гипертрофии меди; эндотелиальную дисфункцию легочных сосудов за счет гипоксии, структур-

ные изменения легочных сосудов (ремоделирование) [11,15,20,23]. К менее значимым механизмам формирования ЛГ при ХОБЛ относят полицитемию и связанное с ней повышение вязкости крови, повышение внутриальвеолярного давления при гиперинфляции легких, увеличение сердечного выброса в ответ на физическую нагрузку, сопутствующую сердечно-сосудистую патологию. Показано, что повышение ДЛА на фоне физической нагрузке регистрируется даже у больных с I стадией ХОБЛ [16].

В предыдущих работах, выполненных в НИИ пульмонологии, выявлено, что у ликвидаторов, страдающих хроническим бронхитом, основной респираторной жалобой является одышка при физических нагрузках, значительно превышающая таковую у пациентов со сходным клинико-функциональным статусом дыхательной системы [4,8,9]. Учитывая этот

факт, мы поставили целью данной работы исследовать гемодинамику в системе легочной артерии у ликвидаторов, страдающих хроническим бронхитом, и установить ее роль в формировании одышки у этих больных.

Материалы и методы

С 2000 по 2002 г. мы наблюдали 38 пациентов с хроническим бронхитом, принимавших участие в ликвидации аварии на Чернобыльской атомной станции (ЧАЭС) в 1986–1988 гг. Средний возраст пациентов в начале исследования составил $48,1 \pm 5,1$ года, стаж курения — $18,0 \pm 12,7$ пачко-лет.

Диагноз хронического бронхита был поставлен на основании жалоб на продуктивный кашель на протяжении не меньше чем 3 мес в течение 2 последних лет при исключении другой бронхолегочной патологии. Среди сопутствующих заболеваний у 12 (31,6%) человек имела место легкая либо умеренно выраженная артериальная гипертензия, хорошо контролируемая ингибиторами АПФ, кардиоселективными β -блокаторами, диуретиками; у 6 (15,8%) — стабильная стенокардия I–II функционального класса. Признаки недостаточности кровообращения, нарушения сердечного ритма и изменения в составе периферической крови не обнаружались ни у кого из пациентов.

Лечение больных, включенных в исследование, состояло в ингаляциях β_2 -агонистов короткого действия, ингаляционном и пероральном приеме муколитических препаратов (лазолван, N-ацетилцистеин), антибактериальной терапии при обострении инфекционного процесса в дыхательных путях. В 1993–1996 гг. 11 (29%) пациентов получали элиминационные бронхоальвеолярные лаважи (БАЛ) [2,10], каждому из них было выполнено от 1 до 5 процедур с интервалом 3 мес.

Все функциональные исследования проводились при стабильном клиническом состоянии пациентов. Выраженность одышки определяли по шкале MRC [14], проводили бодиплетизмографию и диффузионный легочный тест на аппарате *Autobox 6200 DL* ("SensorMedics", США), тест с 6-минутной ходьбой с измерением интенсивности одышки по шкале Борга и сатурации кислорода пульсоксиметром (*Health-Dyne 03B*, США), частоты пульса до и после ходьбы. За 8 ч до этого исследования пациенты прекращали прием β_2 -агонистов короткого действия и за 24 ч — β_2 -агонистов и теофиллинов пролонгированного действия. Результаты бодиплетизмографии и диффузионного теста представляли в процентах от должных величин (% должн.), рассчитанных по формулам Европейского сообщества угля и стали [3]. Должные результаты 6-минутного теста определяли для каждого пациента в зависимости от возраста, пола, роста и массы тела [12]. Проводили бронхоскопию гибким бронхоскопом "Olympus" под местной анестезией 2% раствором лидокаина, в ходе которой выполняли трансбронхиальную биопсию легочной ткани. Гисто-

логические препараты легочной ткани исследовали под световым микроскопом после окраски гематоксилином–эозином и пикрофуксином–фукселином. Систолическое ДЛА рассчитывали по максимальной скорости трикуспидальной регургитации, используя формулу Бернулли [6], во время эхокардиографического исследования на аппарате *Logic-500MD* ("General Electric", США); нормальным считали ДЛА не более 30 мм рт.ст. [7].

При статистической обработке результатов рассчитывали среднее значение показателей и среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$), медиану и интерквартильный размах. Различия между группами оценивали по U-критерию Манна–Уитни и критерию Вилкоксона для парных сравнений. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Корреляцию рассчитывали с использованием коэффициента корреляции по Спирмену.

Результаты

Пациенты описывали свою одышку как смешанную либо экспираторную, возникающую при умеренных физических усилиях (ходьба в спокойном темпе по ровной местности на 200–500 м, ходьба вместе с человеком того же возраста, подъем по ступенькам на 1–2-й этаж). У некоторых больных одышка сопровождалась появлением дистантных свистящих хрипов. Выраженность одышки, определяемая по шкале MRC, за период наблюдения возросла в среднем по группе с 1 (интерквартильный размах 1–2) до 2 баллов (интерквартильный размах 1–3); $p < 0,05$ (рис.1). Кроме того, пациенты жаловались на кашель с отделением скудной слизисто-гнойной мокроты. Эти симптомы имели практически постоянную выраженность в течение года без четких периодов обострений и ремиссий.

Функция внешнего дыхания

Показатели бронхиальной проходимости в среднем по группе как исходно, так и в 2002 г. не выходили за пределы нормальных значений. Рестриктивные изменения не выявлялись ни у кого из больных. Число пациентов, имевших бронхиальную обструк-

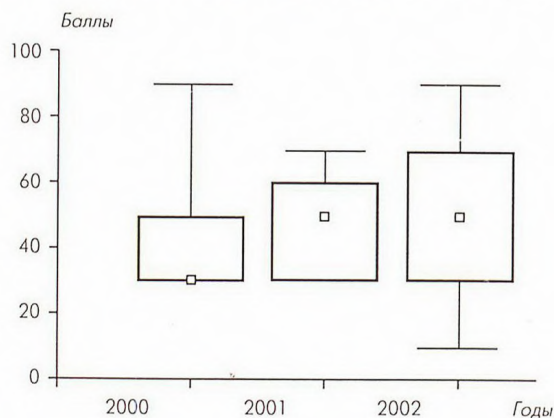


Рис.1. Динамика выраженности одышки у ликвидаторов.

Таблица 1

Основные показатели ФВД в группе ликвидаторов

Показатель	2000 г.	2002 г.
FVC, % должн.	104,7±20,0	110,8±17,5
FEV ₁ , % должн.	91,2±23,3	95,6±21,9
FEV ₁ /FVC, %	71,3±12,3	70,4±11,3
FEF ₂₅₋₇₅ , % должн.	70,5±35,7	70,6±34,6
TLC, % должн.	107,8±17,3	111,8±11,4
RV, % должн.	130,1±45,7	122,8±28,9
DLCO, % должн.	89,1±13,2	90,3±12,5
DLCO/Va, % должн.	78,8±14,0	84,3±16,7

цию (FEV₁/FVC<70%), за годы наблюдения также практически не изменилось: 16 (42%) в 2000 г. и 17 (44,7%) в 2002 г. (табл.1).

Тест с 6-минутной ходьбой

Результаты теста с 6-минутной ходьбой показали, что за период наблюдения переносимость физической нагрузки в группе в целом улучшилась: в начале исследования только 13 (34,2%) пациентов проходили нормальное для них расстояние (не менее 75% от должного), а в 2002 г. — 24 (63%). В то же время средняя для группы дистанция как в абсолютных цифрах, так и в процентном отношении к должным величинам за период исследования существенно не изменилась (табл.2). У всех больных перед проведением теста регистрировалась нормокардия, а на фоне нагрузки частота пульса достоверно увеличивалась (см. табл.2). Сатурация кислорода исходно ни у кого из больных не была ниже 93% и при нагрузке существенно не менялась. Интенсивность одышки, оцениваемая пациентами по шкале *Борга*, значительно нарастала: в среднем по группе до проведения теста выраженность одышки соответствовала умеренной (3 балла), а после ходьбы — среднетяжелой (5 баллов) (см. табл.2). Уровень артериального давления на фоне нагрузки существенно не менялся.

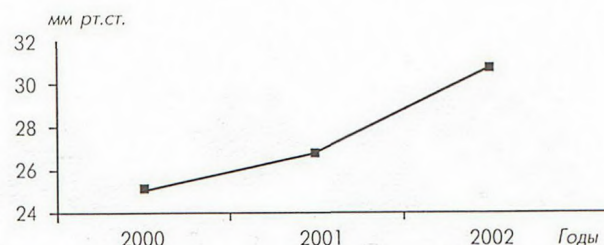


Рис.2. Динамика давления (кривая) в легочной артерии у ликвидаторов.

Эхокардиографическое исследование

За период наблюдения выявлена тенденция к постепенному нарастанию систолического ДЛА и формированию ЛГ в группе ликвидаторов. В 2000 г. систолическое ДЛА в среднем по группе составило 25,1±3,9 мм рт.ст., а в 2002 г. этот показатель возрос до 30,6±5,8 мм рт.ст. (рис.2). Число пациентов, у которых при эхокардиографическом исследовании определялось ДЛА более 30 мм рт.ст., также увеличилось с 5 (13%) в 2000 г. до 13 (34,2%) в 2002 г.

Гистологическое исследование

При гистологическом исследовании биоптатов легочной ткани у 3 (8%) ликвидаторов обнаружены выраженная лимфоидная инфильтрация (рис.3) и у 14 (37%) пациентов — скопления сидерофагов в полостях альвеол (рис.4) и гемосидерина в периваскулярной ткани, что расценивалось нами как косвенные признаки микроваскулита. Частота описанных изменений за период наблюдения не изменилась.

Корреляционный анализ

Получены следующие корреляционные зависимости:

- 1) прямая корреляционная зависимость между величиной ДЛА и наличием легочного васкулита: $r=0,57$, $p<0,005$;
- 2) обратная корреляционная зависимость между величиной ДЛА и частотой проведения элиминационных бронхоальвеолярных лаважей (БАЛ): $r=-0,68$; $p<0,005$;
- 3) обратная корреляционная зависимость между выраженностью одышки по шкале *MRC* и показателями бронхиальной проходимости (FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₇₅): r от -0,48 до -0,76 ($p<0,05$).

Таблица 2

Показатели теста с 6-минутной ходьбой у ликвидаторов

Год	Пройденное расстояние, м	Пройденное расстояние, %должн.	ЧСС в 1 мин		Сатурация O ₂ , %		Одышка по шкале <i>Борга</i> , баллы	
			до нагрузки	после нагрузки	до нагрузки	после нагрузки	до нагрузки	после нагрузки
2000	475,2	74,9±13,5	84 (63-90)	87 (78-100)*	97 (95-98)	97 (94-98)	3,0 (2,0-4,0)	5,0 (4,5-6,5)
2002	498,2	79,2±14,0	74 (69-80)	98 (90-108)*	97 (95-97)	96 (95-98)	3,5 (2,5-4,0)	5,0 (4,0-6,0)

Примечание. * — $p<0,05$ до и после нагрузки. В скобках указан интерквартильный размах.

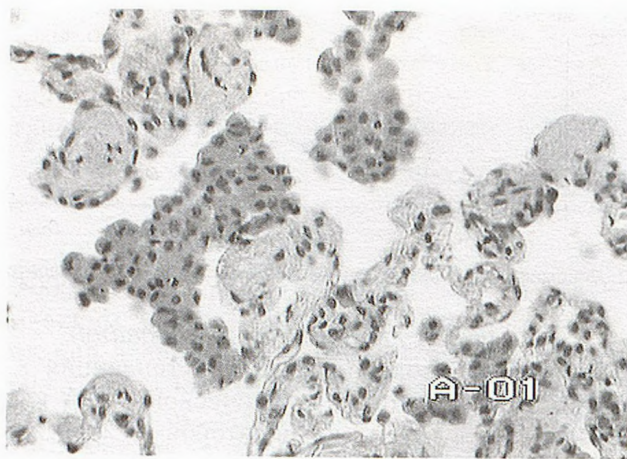


Рис.3. Сидерофаги в полостях альвеол (x400).

Обсуждение

В предыдущих исследованиях патологии органов дыхания у ликвидаторов Чернобыльской аварии было показано, что ингаляция радионуклидсодержащей пыли приводит к своеобразной форме поражения органов дыхания, которую при всем подобии внешних проявлений тем не менее нельзя расценивать как ХОБЛ [4].

У ликвидаторов данной группы в альвеолярных макрофагах либо в периваскулярной легочной ткани обнаружены скопления гемосидерина. В литературе появление сидерофагов в бронхоальвеолярном смыве связывают либо с легочными кровотечениями [13,21], либо с феноменом повышенной проницаемости легочных капилляров [13,19], в том числе и при васкулитах различного генеза [5,18,24]. Поскольку клинично-инструментальные признаки легочного кровотечения у наших больных отсутствовали, появление сидерофагов и гемосидерина в легочной ткани было расценено как возможное развитие радиационно-обусловленного васкулита мелких сосудов легких [1]. Выявленная обратная корреляция между частотой проведения элиминационных БАЛ и величиной ЛГ позволяет считать, что радионуклидсодержащие пылевые частицы, инкорпорированные в легочную ткань, явились причиной развития радиационно-обусловленного легочного васкулита, который в свою очередь привел к формированию ЛГ. Также получена прямая корреляция между ДЛА и наличием легочного васкулита, поэтому логично предположить возможную роль последнего как морфологической основы одышки у ликвидаторов за счет повышения ДЛА.

В литературе описаны пролиферация интимы легочных сосудов, гипертрофия их мышечного слоя как реакция на гипоксию у больных ХОБЛ [15]. S.Santos и соавт. [22] обнаружили аналогичные изменения в легочных артериях не только при ХОБЛ легкого течения, но и у курильщиков без obstructивных нарушений ФВД. Однако у этих пациентов исследователи не измеряли ДЛА. R.Kessler и соавт. [17] на 131 больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ показали, что мониторингирование ДЛА методом кате-

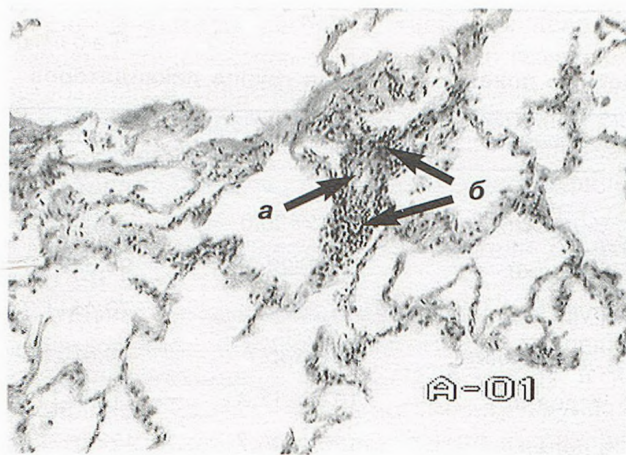


Рис.4. Гипертрофия меди (а) и периваскулярная лимфоидная инфильтрация стенок артериол (б) в легочной ткани у ликвидаторов, (x400).

теризации правого желудочка во время физической нагрузки (велоэргометрия) позволяет выявить ЛГ у больных, у которых в состоянии покоя ДЛА не превышает нормальный уровень (не более 30 мм рт.ст.). Обследованных нами ликвидаторов по своему функциональному статусу нельзя отнести к больным среднетяжелой и тем более тяжелой ХОБЛ, они не имели признаков гипоксемии ни в покое, ни при физической нагрузке (см. табл.2), тем не менее у 13 (34,2%) из них в состоянии покоя регистрировалось повышение ДЛА более 30 мм рт.ст. К сожалению, мы не имели возможности измерять ДЛА непосредственно во время выполнения физической нагрузки, не исключено, что при таком исследовании частота ЛГ была бы значительно выше.

Таким образом, патогенез ЛГ у ликвидаторов отличается от такового у обычных больных ХОБЛ. На выраженность одышки у ликвидаторов Чернобыльской аварии, страдающих хроническим бронхитом, оказывает влияние не только бронхиальная проходимость, но и повышение ДЛА предположительно за счет развития радиационно-обусловленного легочного васкулита.

Выводы

1. У ликвидаторов Чернобыльской аварии, страдающих хроническим бронхитом, даже при отсутствии функциональных респираторных нарушений развивается легочная гипертензия, что, вероятно, связано с инкорпорацией радионуклидсодержащих пылевых частиц в ткани легкого и формированием радиационно-обусловленного легочного васкулита. Вышеописанный васкулит наряду с нарушениями бронхиальной проходимости лежит в основе прогрессирования одышки у таких больных.
2. Тяжесть одышки у ликвидаторов Чернобыльской аварии, страдающих хроническим бронхитом, зависит не только от степени бронхиальной обструкции, но и от величины давления в легочной артерии.

3. Удаление радионуклидсодержащих пылевых частиц из дыхательной системы в ранние сроки после ингаляционного воздействия радионуклидсодержащей пыли снижает темпы прогрессирования легочной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов А.Е. Патологическая анатомия лучевой болезни. М.: Медицина; 1981. 224–250.
2. Копылев И.Д., Аммосова С.П., Марачева А.В. и др. Особенности заболеваний органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, программа их лечения и реабилитации. В кн.: Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 165–176.
3. Стандартизация легочных функциональных тестов. Европейское общество угля и стали. Пульмонология 1993; прил.
4. Чикина С.Ю. Клинико-морфологическая и генетическая характеристика бронхолегочной системы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
5. Archer V.E., Renzetti A.D., Doggett R.S. et al. Chronic diffuse interstitial fibrosis of the lung in uranium miners. J. Occup. Environ. Med. 1998; 40 (5): 460–474.
6. Berger M., Haimovitz A., Van Tosh A. et al. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. J. Am. Coll. Cardiol. 1985; 6: 359–365.
7. Chemla D., Castelain V., Herve P. et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. Eur. Respir. J. 2002; 20 (5): 1314–1331.
8. Chikina S., Pashkova T., Chernyaev A. et al. Respiratory system reaction to inhaled radionuclides. Toraks Dergisi 2002; 3 (suppl.1): PD-659.
9. Chikina S., Pashkova T., Chernyaev A. et al. Dyspnoea in Chernobyl accident cleanup workers with chronic bronchitis. Eur. Respir. J. 2002; 20 (suppl.38): 323s.
10. Chuchalin A.G., Maracheva A.V., Grobova O.M. et al. Lungs exposed to nuclear catastrophe: one-year therapeutic programme in Chernobyl liquidators group. Schweiz. Med. Wschr. 1997; 127: 165–169.
11. Eddahibi S., Morrell N., d'Ortho M.-P. et al. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension. Eur. Respir. J. 2002; 20 (6): 1559–1572.
12. Enright P.L., Sherrill D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 1384–1387.
13. Epstein C.E., Elidemir O., Fan L.L. Time course of hemosiderin production by alveolar macrophages in a murine model. Chest 2001; 120 (6): 2013–2020.
14. Global initiative for chronic obstructive lung disease. NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2001.
15. Hida W., Tun Y., Kikuchi Y. et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. Respirology 2002; 7: 3–13.
16. Keller C.A., Shepard J.W.Jr., Chun D.S et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary diseases. Multivariate analysis. Chest 1986; 90: 185–192.
17. Kessler R., Faller N., Weitzenblum E. et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 219–224.
18. Lauque D., Cadranet J., Lazor R. et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2000; 79 (4): 222–233.
19. Lockemann U., Pueschel K. Siderophages in the lung of drug addicts. Forens. Sci. Int. 1993; 59 (2): 169–175.
20. Naeije R., Barbera J.A. Pulmonary hypertension associated with COPD. Crit. Care 2001; 5 (6): 286–289.
21. Perez-Arellano J.L., Lora Garsia J.E., Garsia Macias M.C. et al. Hemosiderin-laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid. Acta Cytol. 1992; 36 (1): 26–30.
22. Santos S., Peinado V.I., Ramirez J. et al. Characterization of pulmonary remodelling in smokers and patients with mild COPD. Eur. Respir. J. 2002; 19 (4): 632–638.
23. Tudor R.M., Groves B., Badesch D.B. et al. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. Am. J. Pathol. 1994; 144: 275–285.
24. Yao T.-C., Hung I.-J., Jainh T.-H. et al. Pitfalls in the diagnosis of idiopathic pulmonary haemosiderosis. Arch. Dis. Childh. 2002; 86: 436–438.

Поступила 02.07.03