

С. І. Треумова

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ ІЗ ХРОНІЧНИМ ЛЕГЕНЕВИМ СЕРЦЕМ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Українська медична стоматологічна академія

Частота розповсюдження гіпертонічної хвороби (ГХ) у хворих бронхо-легеневою патологією складає від 4 до 27 % [1, 2], а у старших вікових групах — 62 %. Проблема поєднання хронічного легеневого серця (ХЛС) та ГХ вивчена недостатньо відносно частоти, клінічного перебігу, а особливо — ролі ендотеліальної дисфункції (ЕД) в їх патогенезі.

Метою роботи було вивчення чинників ендотеліальної дисфункції, а саме ендотеліну-1 (ЕТ-1), метаболітів оксиду азоту (NO₂+NO₃) у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Матеріал та методи дослідження

Робота основана на обстеженні 94 хворих із ХЛС, яке виникло на фоні ХОЗЛ II–III ст., що знаходились на лікуванні у пульмонологічному відділенні інституту терапії імені Л. Т. Малої (м. Харків) у період з 2004 по 2006 рік. У 64 (68,0 %) хворих був встановлений супутній діагноз ГХ, серед яких 32 перебували в стадії компенсації ХЛС (3-я група), 32 — в стадії його декомпенсації (4-а група). Ці хворі склали основну групу. Порівняльна група в складі 30 (32,0 %) хворих — 15 в стадії компенсації ХЛС (1-а група), 15 — в стадії декомпенсації ХЛС (2-а група) була без супутньої патології — ГХ. В основній та порівняльній групах хворі співставлені за віком та статтю. Так, серед хворих основної групи було 38 (59,4 %) чоловіків та 26 (40,6 %) жінок у віці від 42 до 68 років. Середній вік хворих основної групи склав (62,4 ± 3,5) років. У порівняльній групі було 18 (60,0 %) чоловіків та 12 (40,0 %) жінок, вік яких коливався від 43 до 66 років і в середньому склав (63,1 ± 3,2) роки.

Діагноз основного і супутнього захворювання ґрунтувався на даних анамнезу, об'єктивного обстеження, визначення функції зовнішнього дихання, рентгенографії органів грудної клітки, ЕКГ, доплер-ехокардіографічного обстеження на апараті Toshiba SSA 380A Powervision (Японія) із урахуванням діючих нормативних документів МОЗ України.

Вміст метаболітів оксиду азоту визначали у сироватці крові спектрофотометричним методом за допомогою набору реактивів (Total No) виробництва "Rd-system" (USA) у відповідності із інструкцією до набору.

Вивчення ендотеліну-1 проводили імуноферментним методом за допомогою набору реактивів виробництва BIG Endothelin-1 (HUMAN) Peninsula Laboratories inc. Division of Bachem.

Для вимірювання діаметру судини використовували ультразвуковий сканер Aloka 5000 Pro Sound (Японія) з лінійним датчиком робочої частоти 13 МГц за методикою D. S. Celermajer та співавт. (1992). Дослідження проводилося вранці натще до прийому медикаментів у спе-

ціальному приміщенні. За 24 години до цього припиняли прийом нітратів короткої дії. В разі прийому нітрогліцерину дослідження відкладалося на одну добу. Сканування правої плечової артерії проводилося на 2-5 см вище ліктьового суглобу, манжету тонометра накладали на передпліччя. Діаметр плечової артерії (мм) вимірювали в поперечній та поздовжній площинах з метою отримання однакових показників. Для підвищення точності вимірювань відмічали місце встановлення датчика. Діаметр плечової артерії визначався як відстань між передньою та задньою стінками артерії на межі інтими судини/потік. Вимірювання діаметру проводилося під час кінцево-діастолічної фази кровотоку, яка визначалася в момент появи зубця R на електрокардіограмі, синхронізований з УЗ зображенням.

Ендотелій-залежну вазодилатацію (ЕЗВД) визначали на 90 с після 5 хв. компресії плеча тиском 300 мм рт. ст. шляхом розрахунку відсотка зміни діаметру артерії в порівнянні з початковим.

Ендотелій-незалежну вазодилатацію (ЕНВД) визначали як максимальну величину відсотку розширення артерії на протязі 5 хв. після сублінгвального прийому 0,5 мг нітрогліцерину при щохвилинній реєстрації. Нормою вважалось постоклюзійне збільшення діаметру судини більше 10 % від початкового і 20 % на тлі дії нітрогліцерину.

Нормативні величини показників ЕД були отримані при обстеженні 15 практично здорових осіб, співставлених за віком і статтю. Достовірність розбіжностей середніх величин показників у групах оцінювали за допомогою критерію Колмогорова-Смирнова, кореляційний аналіз проводили за допомогою лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона.

Результати та їх обговорення

Частота показників вмісту ЕТ-1, NO₂+NO₃, морфометрії плечової артерії у хворих двох груп представлена у табл. 1 і 2.

Дані таблиці 1 свідчать, що у хворих ХОЗЛ із ХЛС з поєднаною патологією (3 і 4 групи) вміст оксиду азоту за даними його метаболітів був достовірно знижений у порівнянні з хворими ХОЗЛ із ХЛС без ГХ. Він становив у 3-ій групі (16,2 ± 1,3) мкмоль/л (P₁ < 0,05), в 4-ій групі — (13,1 ± 0,9) мкмоль/л (P₂ < 0,05), тобто низився на 10,3 і 7,1 мкмоль/л у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із ХЛС без ГХ і здоровими особами. Достовірно відмічено порушення ЕД у хворих на ХЛС з ГХ в стадії декомпенсації (P < 0,05).

За даними літератури, NO вважається основним вазодилатором [4, 5], але його дію слід розглядати поряд з показниками ендотеліну-1 у цих хворих. Як свід-

Показники ET-1, метаболітів оксиду азоту у хворих ХОЗЛ із ХЛС в поєднанні з ГХ та порівняльної групи

Показники дисфункції ендотелію	Здорові, n = 15	Хворі ХОЗЛ із ХЛС без ГХ (порівняльні групи)		Хворі ХОЗЛ із ХЛС з ГХ (групи)	
		1	2	3	4
		n = 15	n = 15	n = 32	n = 32
NO ₂ + NO ₃ , мкмоль/л	38,3±0,8	26,5±1,2*	20,2±1,1**	16,2±1,3*	13,1±0,9
Ендотелін-1, пмоль/л	3,0±0,5	4,0±0,4	6,2±0,6*	5,2±0,10*	7,6±0,15

*Достовірність різниці показників хворих із ХЛС та ГХ і порівняльної групи в стадії компенсації (3-1), P1 < 0,05, в стадії декомпенсації (4-2), P2 < 0,05, з 1 і 4 групи (P < 0,05), P < 0,01, ** — P < 0,01.

чать отримані дані, у хворих ХОЗЛ із ХЛС в поєднанні з ГХ в стадії компенсації (3-я група) рівень ET-1 достовірно збільшився на (1,2 ± 0,09) пмоль/л (P1 < 0,05), у хворих 4-ї групи — на (1,4 ± 0,06) пмоль/л (P2 < 0,05). Як вказують отримані дані, навіть у хворих на ХОЗЛ із ХЛС без ознак ГХ в стадії компенсації поряд зі зменшенням метаболітів NO, спостерігається збільшення ендотеліну-1, яке досягає (6,2 ± 0,6) пмоль/л, а в стадії декомпенсації — (7,6 ± 0,15) пмоль/л, тобто в 1,9 разів більше, ніж при ХЛС в фазі компенсації без ГХ, що може свідчити про те, що в патогенезі цих зсувів мають значення сполучення кількох факторів, зокрема артеріальна гіпоксемія, збільшення внутрішньогрудного тиску (всі ці хворі мали емфізему), порушення гемодинаміки в малому колі кровообігу.

Як відомо, судинний тонус контролюється багаточисленними субстанціями, серед яких однією із найбільш важливих є NO. Під впливом кровотоку дилатація судин у відповідь на реактивну гіперемію ґрунтується на здібності інтактного ендотелію вивільнювати NO [6]. Тобто, вивчаючи параметри морфометрії плечової артерії ми ще раз оцінюємо опосередковано показники обмі-

ну оксиду азоту. Тому для подальшого вивчення стану ЕД у 96 хворих на ХОЗЛ із ХЛС в поєднанні з ГХ ми провели неінвазивне морфометричне дослідження плечової артерії, результати якого викладені в табл. 2.

Як видно із таблиці 2, у хворих на ХОЗЛ із ХЛС без ГХ у порівнянні з групою здорових осіб вже відмічаються зміни параметрів морфометрії плечової артерії. Так, вихідний діаметр ПА у цих хворих в стадії компенсації збільшився на (1,1 ± 0,002) мм (P < 0,05), в стадії декомпенсації — на (1,4 ± 0,01) мм (P < 0,05). Достовірно зменшилися у хворих 2-ї групи ЕНВД (на 5,0 %, P < 0,05), початкова швидкість кровотоку та збільшилась швидкість при гіперемії (P < 0,05).

У хворих на ХОЗЛ із ХЛС з ГХ визначався достовірно більш широкий вихідний діаметр плечової артерії: у хворих 3-ї групи — на 0,5 мм (P1 < 0,05), 4-ї групи — на 0,8 мм (P2 < 0,05). Відмічено також більш низькі рівні потік-залежної дилатації (ЕЗВД) у порівнянні з 1-ою групою — на 3,5 %, у хворих 2-ою групою — на 4,4 % (P < 0,05), що свідчить про виснаження синтезу оксиду азоту за рахунок превалювання вазоконстрикторних факторів. Ідентично, але в меншій мірі, знижені показники НТГ-індукованої дилатації (ЕНВД). Вона у хворих 3-ї групи зменшилась на 2,0 % (P1 < 0,05), у хворих 4-ї групи на 2,4 % (P2 < 0,05).

У хворих 3-ї і 4-ї групи нами відмічений кореляційний зв'язок між рівнем ЕНВД і вихідним діаметром плечової артерії (r = 0,68, P < 0,05 і r = 0,70, P < 0,01), а також сильна залежність виявлена між ЕЗВД і рівнем ET-1 (r = 0,72, P < 0,05).

Вивчено зв'язок між тривалістю захворювання на ХОЗЛ із ХЛС і діаметром плечової артерії. Відмічено, що величина діаметру плечової артерії більш змінена в залежності від тривалості перебігу ХОЗЛ за даними анамнезу.

Таблиця 2

Стан ендотеліальної функції за параметрами морфометрії плечової артерії у хворих на ХОЗЛ із ХЛС в поєднанні з ГХ та порівняльної групи

Показники дисфункції ендотелію	Здорові, n = 15	Хворі ХОЗЛ із ХЛС без ГХ (порівняльні групи)		Хворі ХОЗЛ із ХЛС з ГХ (групи)	
		1	2	3	4
		n = 32	n = 32	n = 32	n = 64
Вихідний діаметр ПА, мм	3,6±0,2	4,7±0,3*	5,0±0,2*	5,2±0,1*	5,8±0,2*
ЕЗВД, %	12,1±0,6	13,7±0,6	11,6±0,2	10,2±0,4*	7,2±0,3*
ЕНВД, %	13,8±0,7	9,0±0,3*	8,8±0,5**	7,0±0,2*	6,4±0,3*
Початкова швидкість кровотоку, м/с	0,64±0,002	0,66±0,005	0,60±0,002**	0,54±0,006*	0,50±0,003*
Гіперемія, % збільшення швидкості	150,6±3,2	142,0±2,0	130,2±1,2**	135,4±1,2*	120,5±1,1*

*Достовірність різниці показників хворих на ХОЗЛ із ХЛС з ГХ і ХЛС без ГХ в стадії компенсації (3-1), P1 < 0,05 і стадії декомпенсації (4-2), P2 < 0,05, з 1 і 4 групи (P < 0,05), P < 0,01, ** - P < 0,01.

** Достовірність різниці показників хворих на ХОЗЛ із ХЛС без ГХ з групою здорових осіб та поєднаної патології (P < 0,05)..

Початкова швидкість кровотоку у хворих на ХОЗЛ із ХЛС 1-ї і 2-ї групи дорівнювала (0,66 ± 0,005) м/с і (0,60 ± 0,002) м/с, а у хворих на ХОЗЛ із ХЛС у поєднанні з гіпертонічною хворобою — (0,54 ± 0,006) м/с (P < 0,05) і (0,50 ± 0,003) м/с (P < 0,05). Відсоток збільшення швидкості при гіперемії також зменшився у хворих 3-ї групи на (6,6 ± 0,8) % (P < 0,05) і на (19,7 ± 1,0) % (P < 0,05) — у хворих 4-ї групи.

Таким чином, підсумовуючи приведені вище дані відносно вивчення ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ із ХЛС в поєднанні з гіпертонічною хворобою, слід відмітити, що ультразвукове дослідження показників плечової артерії нарівні із рівнем оксиду азоту, ендотеліну-1 в плазмі крові свідчить про суттєву їх роль в формуванні ХЛС та більш виражені зміни ендотеліальної дисфункції в бік

збільшення факторів вазоконстрикції і пригнічення утворення оксиду азоту, що сприяє формуванню недостатності кровообігу, особливо у хворих на ХОЗЛ із ХЛС в поєднанні з ГХ.

Висновки

1. Порушення функції ендотелію виражені в більшій мірі у хворих на ХОЗЛ із ХЛС в поєднанні з ГХ, ніж у хворих з ізольованим ХОЗЛ із ХЛС.

2. У хворих на ХОЗЛ із ХЛС в поєднанні з ГХ як за показниками метаболітів NO і ET-1, так і ультразвукового дослідження ПА виявлено суттєвий внесок артеріальної гіпертензії в розвиток ЕД.

3. Зміни параметрів ПА у хворих на ХЛС підтверджують показники ET-1 та метаболітів оксиду азоту.

ЛИТЕРАТУРА

1. Задионченко, В. С. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных ХОБЛ [Текст] / В. С. Задионченко, Т. В. Адакиева, Е. В. Шилова // Рус. мед. журн. — 2003. — Т.11.
2. Sin, D. D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases [Text] / D. D. Sin, S. F. Man // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P.1514–1519.
3. Laragh, J. H. Hypertension [Text] / J. H. Laragh, B. M. Brenner // N. J. Raven. — Press. — 2004. — 3219 p.
4. Ванін, А. Ф. Оксид азота в біомедицинських дослідженнях [Текст] / А. Ф. Ванін // Вестн. РАМІ. — 2000. — № 4. — С. 3–5.
5. Сторожаков, Г. И. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертонии у пациентов пожилого возраста [Текст] / Г. И. Сторожаков, Г. С. Верещагина, Н. В. Малышева // Клини. геронтология. — 2003. — № 1. — С. 23–28.

6. Малая, Л. Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы [Текст] / Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балковая // Харьков: Торсинг, 2000. — 422 с.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ХОЗЛ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

С. И. Треумова

Резюме

Были изучены параметры дисфункции эндотелия у больных ХОЗЛ с хроническим легочным сердцем (ХЛС) и в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ). При сравнительной оценке частоты изменений ЭТ-1, NO₂+NO₃, морфометрии плечевой артерии установлено, что больные ХОЗЛ с ХЛС в сочетании с ГБ отличаются от больных с изолированным ХОЗЛ с ХЛС наличием более выраженных вазоконстрикторных и вазодилатирующих изменений, что подтверждено параметрами морфометрии плечевой артерии.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH COPD AND COR PULMONALE IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION

S. I. Treumova

Summary

We studied endothelium characteristics in patients with cor pulmonale in combination with arterial hypertension (AH). Using comparison of ET-1, NO₂+NO₃ and brachial artery morphometry we revealed the difference between the patients with and without concomitant AH in terms of vasoconstriction/vasodilation changes.