

УДК 616.131-008.331.1+616.12]-085.22:616.24-036.12

ЭНДОТЕЛИН-1 В РАЗВИТИИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И РЕМОДЕЛИРОВАНИИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**А.А. Некрасов, А.Н. Кузнецов, О.В. Мельниченко, И.С. Круглова,**

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Некрасов Алексей Анатольевич – e-mail: anekrassov@mail.ru

Цель: выявить взаимосвязи эндотелина-1 (ЭТ-1) с легочной гипертензией (ЛГ), активностью провоспалительных цитокинов и выраженностью структурно-функциональных нарушений сердца при ХОБЛ. Материалы и методы: у 45 пациентов с ХОБЛ исследовали ЭТ-1 и по его медиане подразделили всех на две группы, где сопоставили данные эхокардиографии, уровни фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина-6 (ИЛ-6). Результаты: высокий ЭТ-1 ассоциировался с дилатацией правого предсердия ($p=0,006$), желудочка ($p=0,050$), левого предсердия ($p=0,035$), с ЛГ ($p=0,050$), с нарастанием ИЛ-6 ($p=0,002$) и ФНО ($p=0,089$), с тенденцией к развитию сердечно-сосудистых событий в последующие два года. Выводы: повышение ЭТ-1 у больных ХОБЛ способствует более агрессивному протеканию сердечно-сосудистого ремоделирования, с преимущественной дилатацией всех камер сердца. К числу механизмов, способствующих акселерации ремоделирования, относится утяжеление ЛГ и иммуновоспалительных сдвигов. ЭТ-1 может иметь прогностическое значение для выявления риска сердечно-сосудистых событий при ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, ремоделирование сердца, эндотелин-1.

The purpose: to reveal the correlations of endothelin-1 (ET-1) with pulmonary hypertension (PH), activity of anti-inflammatory cytokines and the evidence of structural-functional heart disorders at COPD. Materials and methods: there has been examined ET-1 of 45 patients with COPD and by its median all of them were divided into two groups, where the data of echocardiography, the levels of factor of tumor necrosis (FTN), interleukin-6 (IL-6) were compared. The results: high ET-1 was associated with dilatation of right atrium ($p=0,006$), ventricle ($p=0,050$), left atrium ($p=0,035$), with PH ($p=0,050$), with increase of IL-6 ($p=0,002$) and FTN ($p=0,089$), with the tendency to the development of cardiovascular events in the coming two years. The conclusions: the increase of ET-1 of patients with COPD promotes more aggressive course of cardiovascular remodeling with the primary dilatation of all heart chambers. The mechanisms which promote the acceleration of remodeling include the weighting of PH and immunoinflammatory shifts. ET-1 can have the prognostic meaning for the revealing of risk of cardiovascular events at COPD.

Key words: COPD, cardiac remodeling, endothelin-1.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью [1].

Одной из причин неблагоприятных исходов при ХОБЛ является ремоделирование миокарда, развитие легочного сердца (ЛС) и сердечной недостаточности (СН). В свою очередь, механизмы патологического ремоделирования могут быть различными. Особое значение придают легочной гипертензии (ЛГ), которая возникает в результате альвеолярной гипоксии, рефлекторной вазоконстрикции и повреждения сосудистого эндотелия в легочной артерии (ЛА) и ведет к дисфункции правых отделов сердца [2–3]. Есть данные в пользу активного участия в ремоделировании таких универсальных факторов, как активация нейрогормональных систем и развитие иммуновоспалительных сдвигов [4–8].

В то же время значение эндотелиальных механизмов в развитии легочного сердца при ХОБЛ остается недостаточно изученным.

Особое внимание привлекает такой вазоактивный медиатор, как эндотелин-1 (ЭТ-1), способствующий бронхо- и вазоконстрикции, пролиферации фибробластов и митогенной активности гладкомышечных клеток и моноцитов.

С одной стороны, установлен факт повышения концентрации ЭТ-1 при ХОБЛ [9–11], а дисбаланс между эндотелиальными вазодилататорами (оксид азота NO, простациклин) и вазоконстрикторами (ЭТ-1) рассматривают как одну из ком-

плекса причин ЛГ и сердечно-сосудистого ремоделирования при ХОБЛ [12]. С другой стороны, имеются противоречивые данные о наличии взаимосвязей между уровнями ЭТ-1 и ЛГ [13–14], недостаточно изучено его влияние на метаболизм провоспалительных цитокинов [15], на структурно-функциональное состояние миокарда.

В связи с этим **целью исследования** стало изучение взаимосвязей ЭТ-1 с ЛГ, активностью провоспалительных цитокинов и выраженностью структурно-функциональных нарушений сердца при ХОБЛ.

Материалы и методы

Наблюдали 45 пациентов с ХОБЛ в возрасте 36–77 лет, 1–3-й степени тяжести (средний возраст $59,9 \pm 10,83$ года, мужчин – 29 (64,4%), женщин – 16 (35,6%), стаж ХОБЛ – $15,0 \pm 11,31$ лет, степень тяжести – $2,6 \pm 0,93$, курящих – 23 (51,1%), все остальные – бывшие курильщики). В исследование не включали больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (включая установленный диагноз ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии), почечной и печеночной недостаточностью, сахарным диабетом, другой тяжелой соматической патологией.

У всех вне обострения исследовали показатели эхокардиографии (ЭхоКГ), спирометрии, маркеры системного воспаления и функции эндотелия.

ЭхоКГ выполняли на аппарате VIVID 7 (США) по стандартным рекомендациям. Дополнительно в 4-камерной позиции

измеряли конечно-диастолические размеры правых и левых предсердий и желудочков (ППд, ЛПд, ПЖд, ЛЖд). При оценке диастолической функции ЛЖ и ПЖ в импульсном режиме определяли интегральные скорости трансмитрального и транстрикуспидального потока в раннюю и позднюю диастолу и их соотношение (Е/А мк и Е/А тк). О систолической функции ЛЖ судили по показателю фракции выброса (ФВ ЛЖ), правого – по степени его передне-заднего укорочения (ПЗУ ПЖ). Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА, мм рт. ст.) рассчитывали по методу A. Kitabatake.

Определяли уровень NT-pro-BNP иммунохимическим методом, ЭТ-1, фактор некроза опухоли (ФНО) и интерлейкин-6 (ИЛ6) с применением иммуноферментного анализа. Использовались наборы Roche Diagnostics и DRG International Inc.

По результатам обследования все пациенты были разделены на две группы: 1-я – «без увеличения ЭТ-1» (в среднем $0,035 \pm 0,043$ фмоль/мл, $n=23$) и 2-я – «с увеличением ЭТ-1» ($3,04 \pm 4,142$ фмоль/мл, $n=22$). При этом «пороговым» значением считали уровень ЭТ-1 более 0,2 фмоль/мл (медиана для всей когорты больных). Группы оказались сопоставимы по возрасту ($59,3 \pm 11,55$ и $60,5 \pm 10,25$ лет, $p=0,67$), половому составу (мужчин – 14 (60,9%) и 15 (68,2%), $p=0,42$), по числу курильщиков – 11 (47,8%) и 12 (52,2%), $p=0,43$) и по тяжести ХОБЛ ($2,6 \pm 0,98$ и $2,6 \pm 0,90$, $p=0,92$).

В каждой группе отдельно оценивали и сопоставляли показатели ЭхоКГ и системного воспаления.

В дальнейшем пациенты наблюдались на протяжении 2 лет ($24,6 \pm 4,8$ мес.); при этом все они получали стандартную терапию ХОБЛ. В обеих группах оценили долю больных с частыми обострениями, с появлением аритмий, с впервые выявленными за время наблюдения ИБС, инфарктом миокарда (ИМ), сердечно-сосудистыми событиями (ССС).

Наконец, для уточнения взаимосвязей ЭТ-1 с ремоделированием и воспалением применили корреляционный анализ.

Данные представлены как $M \pm SD$ при нормальном, и как Me [25, 75] – при отличном от нормального распределении. Проверку на нормальность проводили методом χ^2 . Для сравнения качественных показателей применяли точный критерий Фишера, количественных показателей в двух группах – критерий Манна-Уитни. Для оценки взаимосвязей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Как видно из таблицы 1, пациенты с ХОБЛ, имевшие высокий уровень ЭТ-1 в стабильном состоянии, демонстрировали большую степень структурно-функциональной перестройки миокарда.

Более агрессивное ремоделирование проявлялось структурными сдвигами в виде дилатации сердца, особенно правых отделов, судя по конечно-диастолическим размерам ПП ($p=0,006$) и ПЖ ($p=0,050$). Были увеличены и левые отделы, прежде всего предсердие ($p=0,035$). В целом можно говорить о статистически значимом, одномоментном, параллельно протекающем расширении правых и левых камер при ХОБЛ с высоким ЭТ-1.

Функциональные нарушения миокарда были выражены в меньшей степени. Судя по показателям Е/Амк и Е/Атк, статистически значимых межгрупповых отличий диастоличе-

ской функции ЛЖ и ПЖ не было. В то же время имелось значительное увеличение Амк во 2-й группе ($0,07 \pm 0,019$ против $0,09 \pm 0,018$, $p=0,005$), которое косвенно может указывать на ухудшение процессов активной релаксации ЛЖ.

Признаков нарушения систолической функции ЛЖ и ПЖ при нарастании ЭТ-1 не отмечено (ФВ ЛЖ в 1-й и 2-й группах – соответственно $57,3 \pm 11,42$ и $58,6 \pm 9,82$, $p=0,78$; ПЗУ ПЖ – $21,0 \pm 6,80$ и $22,5 \pm 8,80$, $p=0,65$). NT-pro-BNP статистически значимых различий между группами не имел.

ТАБЛИЦА 1.
Показатели ЭхоКГ, маркеры системного воспаления и NT-pro-BNP у больных ХОБЛ в зависимости от уровня ЭТ-1

Показатель	Группа 1 (n=23)	Группа 2 (n=22)	P
ФНО, пг/мл	0,68 [0,10; 7,84]	5,9 [0,12; 15,37]	0,089
ИЛ6, пг/мл	2,12 [0,10; 3,43]	9,5 [2,87; 36,74]	0,002
NT-pro-BNP, пг/мл	98,3 [56,95; 184,0]	119,3 [28,35; 297,5]	0,93
СрДЛА, мм рт. ст.	$28,5 \pm 7,09$	$32,9 \pm 7,61$	0,05
ЛП д, мм	$36,2 \pm 3,79$	$38,7 \pm 3,55$	0,035
ЛЖ д, мм	$45,6 \pm 7,48$	$47,5 \pm 10,53$	0,46
ПП д, мм	$34,2 \pm 5,24$	$39,3 \pm 4,24$	0,006
ПЖ д, мм	$39,1 \pm 3,92$	$41,7 \pm 4,83$	0,05
Е/А мк	$1,32 \pm 0,460$	$1,17 \pm 0,390$	0,25
Е/А тк	$1,27 \pm 0,650$	$1,13 \pm 0,461$	0,5

Уровень СрДЛА был значимо выше во 2-й группе наблюдения (таблица 1). По-видимому, ЛГ является одним из механизмов, опосредующих негативные эффекты высокого ЭТ-1 на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования. При этом «спровоцированное» эндотелиальной дисфункцией увеличение СрДЛА может вносить вклад в дилатацию и дисфункцию правых отделов сердца.

Однако акселерацию структурно-функциональных изменений левых отделов при повышении ЭТ-1 трудно объяснить с позиций исключительно ЛГ. В этой связи стоит отметить, что высокий ЭТ-1 во 2-й группе сочетался и с нарастанием концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ6 возрос примерно в 4,5 раза ($p=0,002$), а ФНО – в 8 раз ($p=0,089$)). Сочетание эндотелиальной дисфункции с иммуновоспалительными сдвигами само по себе может явиться мощным триггером сердечно-сосудистого ремоделирования, в том числе для левых отделов сердца.

На следующем этапе для более детального изучения взаимосвязей ЭТ-1 с ЛГ, активностью воспаления и степенью кардиоваскулярных нарушений применили корреляционный анализ (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2.
Корреляционные взаимосвязи ЭТ-1 с маркерами воспаления, параметрами ЭхоКГ и спирометрии (все пациенты, n=45)

Показатель	R	p	Показатель	R	p
ИЛ6	0,42	0,004	ЛП д	0,38	0,039
СрДЛА	0,32	0,036	ПП д	0,44	0,005
ИТ	-0,34	0,07	ЛЖ д	0,45	0,09
ОФВ ₁	-0,22	0,21	ПЖ д	0,35	0,055
МОС ₇₅	-0,35	0,08	А мк	0,49	0,002

Как показано в таблице, ЭТ-1 демонстрировал несильные, но разнообразные и статистически значимые корреляционные взаимосвязи с показателями структурно-функционального состояния миокарда, активностью системного воспаления и ЛГ. В частности, имелись прямые и значимые

корреляции с СрДЛА, ИЛБ и диастолическим расширением предсердий. Кроме того, выявлялись обратные, на пороге статистической значимости, связи с показателями ФВД и бронхиальной проходимости.

Можно заключить, что корреляционный анализ подтверждает роль эндотелиальной дисфункции в процессах сердечно-сосудистого ремоделирования и ее возможную связь с акселерацией ЛГ и системного воспаления у больных ХОБЛ.

Далее была проанализирована частота развитий осложнений для пациентов 1-й и 2-й групп наблюдения за 2-летний период наблюдения.

В обеих группах была близка доля больных с частыми обострениями (7 (30,4%) и 8 (36,4%), $p=0,67$), с появлением суправентрикулярных аритмий (3 (13%) и 6 (27,3%), $p=0,28$), с впервые выявленными за время наблюдения ИБС (3 (13%) и 6 (27,3%), $p=0,12$) и ИМ (1 (4,3%) и 4 (18,2%), $p=0,15$). В то же время приближались к порогу статистической значимости различия по частоте сердечно-сосудистых событий (1 (4,3%) и 5 (27,7%), $p=0,083$).

Поскольку при 2-летнем наблюдении имели место отчетливые тенденции к увеличению доли больных с развитием ИБС, ИМ и ССС, можно предположить, что концентрация ЭТ-1 имеет и прогностическое значение для больных ХОБЛ. Однако ее предсказующая роль требует уточнения.

Суммируя, можно отметить патогенетическую значимость увеличения ЭТ-1 при ХОБЛ, его взаимосвязи с выраженностью ЛГ, воспалительных сдвигов и сердечно-сосудистого ремоделирования, а также возможную прогностическую роль.

Выводы

Наличие высоких уровней ЭТ-1 у больных ХОБЛ способствует более агрессивному протеканию сердечно-сосудистого ремоделирования, с преимущественной дилатацией всех камер и с формированием легочного сердца. К числу возможных механизмов, способствующих акселерации ремоделирования, относится утяжеление ЛГ и иммуновоспалительных сдвигов. Уровень ЭТ-1 может иметь прогностическое значение для выявления риска сердечно-сосудистых событий у больных ХОБЛ.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, April, 2001: 1-100. Updated 2007.

2. Батыралиев Т.А., Махмудходжаев С.А., Патарава С.А. и др. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть IV. Хронические заболевания легких. Кардиология. 2006. № 3. С. 77-88.

3. Авдеев С.Н. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. 2009. № 1. С. 90-99.

4. Арутюнов Г.П., Корсунская М.И., Чернявская Т.К., Вершинин А.А., Розанов А.В., Баланина Н.О. Клиническая эффективность и безопасность длительной комбинированной блокады действия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с хроническими обструктивными болезнями легких. Терапевтический архив. 2000. № 10. С. 52-56.

5. Струтынский А.В., Сивцева А.И., Бакаев Р.Г. Эффективность длительной терапии фенспиридом и ингибитором АПФ периндоприлом больных ХОБЛ и ХЛС. Врач. 2007. № 8. С. 56-61.

6. Бакаев Р.Г., Струтынский А.В., Сивцева А.И., Воронина М.А. Эффективность длительной терапии бронхолитиками, фенспиридом и иАПФ периндоприлом больных ХОБЛ и ХЛС. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. № 5. С. 66-73.

7. Staszewsky L., Wong M., Masson S., Barlera S., Carretta E., Maggioni A.P., Anand I.S., Cohn J.N., Tognoni G., Latini R. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: data from the Val-HeFT heart failure trial. Card Fail. 2007. Dec. 13 (10). P. 797-804.

8. Чесникова А.И. Концептуальный подход к пониманию патогенеза и лечения сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких: диссертация на соискание степени доктора медицинских наук. Ростов-на-Дону. 2005. 288 с.

9. Постникова Л.Б., Куйбышева Н.И., Миндубаев Р.З., Болдина М.В., Соодаева С.К. Особенности содержания эндотелина-1 и эндобронхиальной концентрации метаболитов оксида азота при хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2010. № 3. С. 108-112.

10. Carratu P., Scoditti C., Maniscalco M., Seccia T.M., Di Gioia G., Gadaleta F., Cardone R.A., Dragonieri S., Pierucci P., Spanevello A., Resta O. Exhaled and arterial levels of endothelin-1 are increased and correlate with pulmonary systolic pressure in COPD with pulmonary hypertension. BMC Pulm Med. 2008. Sep. 26. № 8. P. 20.

11. Nikolaou E., Trakada G., Prodromakis E., Efremidis G., Pouli A., Koniavitou A., Spiropoulos K. Evaluation of arterial endothelin-1 levels, before and during a sleep study, in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Respiration. 2003. Nov-Dec. 70 (6). P. 606-610.

12. Barber J.A., Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management. Drugs. 2009. Jun. 18. № 69 (9). P. 1153-1171.

13. Kwon Y.S., Chi S.Y., Shin H.J., Kim E.Y., Yoon B.K., Ban H.J., Oh I.J., Kim K.S., Kim Y.C., Lim S.C. Plasma C-reactive protein and endothelin-1 level in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. J Korean Med Sci. 2010. Oct. № 25 (10). P. 1487-1491.

14. Bacako lu F., Atasever A., Ozhan M.H., Gurgun C., Ozkilic H., Guzelant A. Plasma and bronchoalveolar lavage fluid levels of endothelin-1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. Respiration. 2003. Nov-Dec. № 70 (6). P. 594-599.

15. Peng H., Chen P., Cai Y., Chen Y., Wu Q.H., Li Y., Zhou R., Fang X. Endothelin-1 increases expression of cyclooxygenase-2 and production of interleukin-8 in human pulmonary epithelial cells. Peptides. 2008. Mar. № 29 (3). P. 419-424.