

От коррекции эндотелиальной дисфункции к улучшению макрогемодинамики у больных хроническим легочным сердцем

В.С. Задионченко, И.В. Погонченкова, А.М. Щикота, О.И. Нестеренко, К.А. Алдушина, Т.М. Терехова

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

From endothelial dysfunction correction to macrohemodynamics improvement in patients with chronic cor pulmonale

V.S. Zadionchenko, I.V. Pogonchenkova, A.M. Shchikota, O.I. Nesterenko, K.A. Aldushina, T.M. Terekhova

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Цель. Изучить особенности функционального состояния эндотелия, апоптоза, микро- и макрогемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), осложненной хроническим легочным сердцем (ХЛС) и оценить влияние высокоселективного β_1 -адреноблокатора (β_1 -АБ) небиволола на вышеперечисленные показатели.

Материал и методы. Выполнено комплексное обследование 38 больных ХОБЛ, осложненной ХЛС (26 — с декомпенсированным ХЛС, 12 — с компенсированным ХЛС) в возрасте 46-77 лет. На ряду со стандартной терапией ХОБЛ и ХЛС, все пациенты получали ингибитор ангиотензин-превращающего фермента и небиволол 2,5-5,0 мг/сут. однократно в течение 6 мес.

Результаты. У больных ХЛС имеют место значительные нарушения эндотелиальной функции (ЭФ) в виде патологической гиперпродукции оксида азота (NO) в плазме крови и выдыхаемом воздухе, увеличения концентрации фактора Виллебранда, нарастания апоптоза. Выявлены признаки гиперкоагуляции, повышение агрегационной способности тромбоцитов, а также нарушение систолической и диастолической функций желудочков сердца. На фоне терапии небивололом было отмечено ограничение гиперпродукции NO в плазме крови до $13,34 \pm 1,44$ мкМ ($p < 0,01$) — при компенсированном ХЛС, до $18,86 \pm 1,23$ мкМ ($p < 0,001$) — при декомпенсированном ХЛС; выдыхаемом воздухе — до $11,4 \pm 1,07$ мкМ ($p < 0,001$) и до $24,57 \pm 1,14$ мкМ ($p < 0,001$), соответственно. Зафиксировано уменьшение содержания фактора Виллебранда, активности патологического апоптоза, улучшение реологических свойств крови и показателей центральной гемодинамики.

Заключение. Формирование ХЛС у больных ХОБЛ утяжеляет течение заболевания и во многом предопределяет неблагоприятный прогноз. Нарушение ЭФ — один из основных механизмов формирования и прогрессирования ХЛС. Небиволол в комплексной терапии ХЛС позволяет улучшить показатели центральной гемодинамики и реологические свойства крови, уменьшить степень эндотелиальной дисфункции и ограничить активность патологического апоптоза, что замедляет прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: хроническое легочное сердце, эндотелиальная дисфункция, апоптоз, оксид азота, небиволол.

Aim. To investigate the features of endothelial function, apoptosis, micro- and macrohemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic cor pulmonale (CCP), as well as to study the effects of a highly selective beta-1-adrenoblocker (B-1-AB) nebivolol on these parameters..

Material and methods. The study included 38 COPD patients with CCP (26 and 12 with CCP decompensation and compensation, respectively), aged 46-77 years. All participants received not only COPD and CCP therapy, but also an ACE inhibitor nebivolol (2.5-5 mg once a day) for 6 months.

Results. CCP patients were characterised by substantial endothelial dysfunction (ED), pathological NO hyper-

production, elevated level of Willebrand factor, and increased apoptosis. Additionally, hypercoagulation, platelet hyper-aggregation, and heart systolic and diastolic dysfunction were observed. Nebivolol therapy was associated with reduced NO hyper-production: in plasma – to $13,34 \pm 1,44$ mkm ($p < 0,01$) in CCP compensation and to $18,86 \pm 1,23$ mkm ($p < 0,001$) in CCP decompensation; in exhaled air – to $11,4 \pm 1,07$ mkm ($p < 0,001$) and $24,57 \pm 1,14$ mkm ($p < 0,001$), respectively. Reduced Willebrand factor levels and pathological apoptosis activity, as well as improved blood rheology and central hemodynamics, were also observed.

Conclusion. CCP in COPD patients aggravates the clinical course and the prognosis of the disease. ED is one of the main mechanisms of CCP development and progression. Nebivolol therapy, as a part of complex CCP management, improves central hemodynamics, blood rheology, endothelial function, decreases pathological apoptosis activity and therefore reduces CCP progression.

Key words: Chronic cor pulmonale, endothelial function, apoptosis, NO, nebivolol.

Медико-социальная значимость проблемы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в последние годы неуклонно растет. Формирование хронического легочного сердца (ХЛС) является наиболее тяжелым ее осложнением. Неуклонно прогрессируя, ХЛС предопределяет неблагоприятный прогноз заболевания и занимает третье место по частоте летальных исходов после инфаркта миокарда и артериальной гипертензии (АГ) [8,25].

Все большее значение в патогенезе ХЛС придается изменениям на клеточном и субклеточном уровнях, в частности, нарушениям функциональных свойств эндотелия и активизации процессов апоптоза, нарастающим по мере прогрессирования заболевания. При этом изменению эндотелиальной функции (ЭФ) легочных сосудов нередко отводится основная роль в формировании легочной гипертензии (ЛГ) и сердечной недостаточности (СН) у больных с ХЛС [1,14,22].

Рассматривать эндотелий сосудов как самостоятельный эндокринный орган стали после открытия простагличина – биологически активного агента, вызывающего вазодилатацию и препятствующего активации тромбоцитов путем повышения выработки циклического аденозинмонофосфата. Эндотелий избирательно реагирует на циркулирующие в крови биологически активные вещества. Эндотелиоциты участвуют в метаболизме эйкозаноидов, модулируют иммунновоспалительные процессы, могут оказывать разнонаправленное влияние на процессы коагуляции [17]. Следует подчеркнуть значение эндотелия легочных сосудов, который является источником вазоактивных агентов, таких как эндотелины, тромбоксан А₂, фактор активации тромбоцитов, эндопероксиды, оксид азота (NO) [7,23].

В настоящее время NO рассматривают как основной вазоактивный агент, секретируемый эндотелием и осуществляющий местную регуляцию сосудистого тонуса. Он представляет собой свободный радикал, образующийся из L-аргинина под действием фермента NO-синтазы, которой приписывают патологические эффекты при СН. Индуцибельная NO-синтаза вызывает выработку больших концентраций NO в результате чего происходит расслабление сосудов, тормозятся пролифе-

рация и миграция гладкомышечных клеток, образование коллагена, стимулируется их апоптоз. NO препятствует функциональным изменениям рецепторов тромбоцитов, экспрессии Р-селектина, снижает активность макрофагов [5,13].

Недостаточную секрецию NO эндотелием или его повышенный распад, рассматривают как один из основных патогенетических механизмов развития АГ, стенокардии, атеросклероза, диабетической ангиопатии и др. Однако для ряда других заболеваний ведущим звеном патогенеза является не недостаток, а, наоборот, избыток NO с развитием его цитотоксических эффектов: различные виды шока, гипоксические состояния, бронхиальная астма.

В этом случае основное значение придается стимулированному “лавинообразному” сверхсинтезу NO, который оказывает повреждающее действие на клетку за счет высокотоксичного пероксинитрита. Последний ингибирует белки митохондриальной дыхательной цепи, что снижает образование аденозинтрифосфатазы и нарушает кальциевый гомеостаз, угнетает антиокислительные ферменты и повышает образование активных форм кислорода [5,20].

Установлено, что гибель эндотелиальных клеток, вызванная гипоксией, наблюдаемой при ХЛС, преимущественно опосредована механизмами апоптоза. В патологических условиях апоптоз перестает быть адаптивной реакцией и формирует одно из звеньев патогенеза СН при ХЛС, снижая сократительную функцию миокарда [10]. Индукторы апоптоза: фактор некроза опухоли α , активные формы кислорода, NO в высоких концентрациях, связываются с так называемыми “рецепторами смерти” на поверхности кардиомиоцита, запуская многоэтапный внутриклеточный процесс, реализуемый при помощи каспаз специфически активирующихся в апоптозных клетках и детерминирующих запрограммированную гибель клетки [2,6,7,15,21].

Нарушение регуляторной ЭФ ведет к формированию гемореологических изменений, характерных для больных ХЛС. Компенсаторный эритроцитоз, полицитемия, повышение вязкости крови на фоне артериальной гипоксемии сочетаются со структурными и функциональными изменениями важнейших клеточных элементов крови (тромбоциты, эритроци-

ты). Наблюдаются набухание и дегрануляция тромбоцитов с высвобождением биологически активных и, в т.ч. вазоактивных веществ, способствующих повышению давления в малом круге кровообращения. Нарушается кислородотранспортная функция крови, еще более возрастает гипоксия [11,18].

Поиск новых, более эффективных терапевтических подходов к проблеме ХЛС и появление высокоселективных β_1 -адреноблокаторов (β_1 -АБ) сделало возможным применение данного класса препаратов в комплексной терапии больных ХОБЛ, осложненной ХЛС [8,16,19]. В качестве препарата с β -блокирующей активностью у пациентов с ХЛС был использован небиволол. Данный выбор обусловлен, прежде всего, его высокой эффективностью при лечении хронической СН ишемического генеза [3,4,6,24]. Небиволол оказывает модулирующее действие на выработку NO эндотелием, что делает перспективным его назначение с целью коррекции эндотелиальной дисфункции (ЭД) у больных с ХЛС [5,9,12].

Целью исследования явилось изучение особенностей ЭД и апоптоза, реологии крови, тромбоцитарного гемостаза и параметров центральной гемодинамики в генезе ХЛС, с определением корреляционных зависимостей между ними, с оценкой влияния высокоселективного β_1 -АБ — небиволола на вышеперечисленные показатели у данной категории больных.

Материал и методы

Было выполнено комплексное обследование 38 больных ХОБЛ, осложненной ХЛС: 26 пациентов — с декомпенсированным, 12 — с компенсированным ХЛС. Среди пациентов 30 мужчин и 8 женщин в возрасте 46–77 лет. Средняя длительность ХОБЛ составила $21,6 \pm 8,1$ лет. Диагноз “хроническое легочное сердце” у всех пациентов был верифицирован данными клинико-инструментального и лабораторного обследования.

В течение предшествующих исследованию 2–3 нед. исключались гипертермия и инсоляция, за 3 дня до определения уровня метаболитов NO в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха прекращали прием нитратов, пищевых продуктов, которые могли содержать нитраты и нитриты: корнеплодов, копченостей, консервов, колбасных изделий.

Все больные получали общепринятую терапию ХОБЛ и ХЛС, а также небиволол 2,5–5 мг/сут. однократно. Общий срок наблюдения за больными составил 6 мес.

Для оценки функционального состояния эндотелия изучался суммарный уровень конечных метаболитов NO (нитритов и нитратов) в плазме крови и в конденсате выдыхаемого воздуха, с использованием реакции Грисса. Определялось содержание фактора Виллебранда при помощи лазерного агрегометра БИОЛА. Интенсивность апоптоза оценивали по уровню активности каспаз в лимфоцитах периферической крови.

Для определения реологических свойств венозной крови и плазмы использовался ротационный вискозиметр АКР-2. Определяли индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ)

и индекс деформации эритроцитов (ИДЭ), свидетельствующий о способности эритроцитов к деформации в потоке. Агрегация тромбоцитов изучалась на лазерном агрегометре НПФ БИОЛА 230 турбодинамическим методом Борна.

Эхокардиографическое исследование выполняли в двухмерном и М-модальном режимах.

Оценивали вентиляционную способность легких (ВСЛ) на бодиплетизмографе волюметрического типа “Master Lab” с регистрацией петли поток-объем, с компьютерным расчетом основных показателей функции внешнего дыхания (ФВД).

Обработку полученных результатов проводили, используя пакет компьютерных программ Excel 7.0 для Microsoft, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализов. При статистической обработке высчитывали t — коэффициент Стьюдента, а затем определяли p — достоверность различий между средними показателями сравниваемых вариационных рядов. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполняли по методу Пирсона. Характер и тесноту связи различных показателей определяли с помощью вычисления коэффициента корреляции r для простых вариационных рядов. При этом связь считали слабой при r 0–0,29, средней — 0,30–0,69, сильной — 0,70–1,0. Если коэффициент корреляции превышал свою ошибку не менее чем в 3 раза, он считался достоверным.

Результаты и обсуждение

При определении суммарной концентрации метаболитов NO в плазме крови было обнаружено повышение их уровня в группе компенсированного ХЛС до $19,04 \pm 1,19$ мкМ. У больных с декомпенсированным ХЛС уровни нитратов и нитритов возрастали более чем в 2 раза ($\Delta\% = +119,1$, $p < 0,001$). При оценке локального синтеза NO выявлены схожие изменения: у больных с компенсированным ХЛС уровни нитратов и нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха были повышены до $21,87 \pm 1,29$ мкМ, при декомпенсации ХЛС они увеличивались на 150,2% ($p < 0,001$) (таблица 1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что патогенетическим субстратом ЭД при ХЛС, в отличие от ишемической болезни сердца [1], является не истощение синтеза NO, а его локальная и общая гиперпродукция как ответ на гипоксию. При компенсированном ХЛС подобная реакция организма носит частично адаптивный характер, тогда как при декомпенсации ХЛС можно предполагать цитотоксическое действие высоких концентраций NO. Наиболее вероятным механизмом резкого увеличения синтеза NO является активация индуцибельной формы NO-синтазы в условиях ее стимуляции провоспалительными цитокинами, эндотоксинами и гипоксией, и уменьшение активности собственной эндотелиальной NO-синтазы. При этом базальный синтез небольших концентраций NO практически полностью перекрывается стимулированным, “лавинообразным” синтезом

Таблица 1

Показатели ЭФ и апоптоза у больных с ХЛС

Показатель	Компенсированное ХЛС	Декомпенсированное ХЛС	Δ%
Уровень нитритов/нитратов в плазме, мкМ	19,04±1,19	41,71±4,14***	+119,1
Уровень нитритов/нитратов в выдыхаемом воздухе, мкМ	21,87±1,29	54,73±4,7***	+150,2
Фактор Виллебранда, %	120,70±13,7	133,70±9,6	+10,8
Уровень каспаз, Нг/мкг	6,84±0,23	13,09±1,95**	+91,4

Примечание: **p<0,01, ***p<0,001; Δ – изменение показателя (%).

НО, что приводит к прямому токсическому действию на миокард, патологической вазодилатации, активации процессов фиброза, апоптоза, отрицательно инотропному действию [7].

Другим подтверждением ЭД при ХЛС является повышение содержания фактора Виллебранда в плазме крови – гликопротеина, который активно синтезируется базальной мембраной эндотелиоцитов при их повреждении [11]. Этот показатель также был выше у пациентов с декомпенсированным ХЛС.

Отмечено выраженное увеличение активности каспаз, более выраженное при декомпенсации ХЛС. В свете приведенных выше данных подобные результаты вполне прогнозируемы: в условиях воздействия высоких концентраций NO растет интенсивность процессов апоптоза, усугубляющих морфо-функциональные расстройства в тканях и органах.

При исследовании показателей тромбоцитарного гемостаза у больных с декомпенсированным ХЛС отмечено достоверное увеличение среднего радиуса агрегантов при спонтанной агрегации на 2-й мин. на 15,5% (p<0,001), а также при индуцированной 5 мкМ аденозиндифосфатом (АДФ) агрегации тромбоцитов на 13,05% (p<0,001). Выявлена тенденция к увеличению среднего радиуса агрегантов и величины первой волны при индуцированной 0,5 мкМ АДФ агрегации тромбоцитов. При исследовании вязкостных свойств крови у больных с компенсированным ХЛС большая часть показателей находилась в пределах нормы. В группе декомпенсированного ХЛС наблюдалось достоверное повышение вязкости крови на всех скоростях сдвига: V200 – на 26,8% (p<0,001), V100 – на 39,1% (p<0,001), V20 – на 28% (p<0,001), и увеличение вязкости плазмы на 8,2% (p<0,001). При декомпенсации ХЛС возрастал ИАЭ на 8,5% (p<0,001), при этом снижался ИДЭ в потоке на 11% (p<0,001), что еще раз подтверждало нарушение реологических свойств крови в сторону гиперкоагуляции.

Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушения реологии крови и тромбоцитарного гемостаза в большей степени характерны для декомпенсированного ХЛС, они проявляются увеличением вязкости крови и плазмы, повышением агрегационной способности тромбоцитов и определяют

высокий риск развития тромботических осложнений у данной категории больных.

При ультразвуковом исследовании сердца, наряду с увеличением правых его камер, наиболее характерным изменением у всех больных с ХЛС являлось повышение уровня среднего давления в легочной артерии (СрДЛА). У больных с компенсированным ХЛС данный показатель был умеренно повышен (28,7±0,46 мм рт.ст.), в группе декомпенсированного ХЛС достоверно нарастал (Δ% = +27,8 (p<0,001)). Подобная динамика еще раз подтверждает тот факт, что ЛГ, возникающая как компенсаторная реакция в ответ на гипоксию, в дальнейшем является главным пусковым механизмом формирования и прогрессирования ХЛС.

По мере декомпенсации ХЛС отмечалось прогрессивное ухудшение систолической и диастолической функций правого желудочка (ПЖ): уменьшалось значение соотношения пассивного и активного наполнения ПЖ на 12,5% (p<0,01), увеличивалось время выброса ПЖ на 14,3% (p<0,01). Одновременно были обнаружены признаки нарушения систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ): снижалась фракция изгнания (ФИ) на 7,6% (p<0,001), уменьшался показатель соотношения фаз пассивного и активного наполнения ЛЖ на 17,3% (p<0,001). Это позволяет говорить о том, что при декомпенсации ХЛС структурно-функциональные нарушения имеют место, как в правых, так и в левых отделах сердца.

При исследовании показателей ФВД у больных ХЛС были обнаружены изменения, характерные для ХОБЛ: нарушение ВСЛ происходило в основном по смешанному типу, имели место, как рестриктивные расстройства, так и уменьшение бронхиальной проходимости. У больных с декомпенсированным ХЛС снижение ВСЛ закономерно было более значительным.

Были изучены корреляционные связи между показателями ЭФ и другими параметрами. При оценке корреляционных зависимостей уровня метаболитов NO в плазме крови отмечена средней силы положительная связь с активностью фактора Виллебранда в обеих группах больных, усиливающаяся при декомпенсации ХЛС, что отражает нарастание ЭД при прогрессировании заболевания.

Корреляционные связи между уровнем нитритов/нитратов плазмы крови и рядом исследуемых показателей

Показатель	Компенсированное ХЛС	Декомпенсированное ХЛС
Фактор Виллебранда	+0,44***	+0,63***
Уровень каспаз	+0,29*	+0,47**
Спонтанная агрегация тромбоцитов 2'	+0,28	+0,45**
Индук. 0,5 мкМ АДФ агрегация тр-тов (1 волна)	+0,33**	+0,40***
Вязкость крови V200	+0,33*	+0,53***
Вязкость крови V20	+0,71***	+0,90***
ИДЭ	-0,43***	-0,70***
СрДЛА	+0,57***	+0,66***
ФИ	-0,42**	-0,64***
LVET	+0,44**	+0,46**
RVET	+0,46**	+0,81***
VE/VA ПЖ	-0,39*	-0,49**

Примечание: LVET – время изгнания из ЛЖ, RVET – время изгнания из ПЖ, VE/VA ПЖ – показатель соотношения фаз пассивного и активного наполнения ПЖ; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

В группе декомпенсированного ХЛС обнаружена умеренной силы положительная корреляционная связь между уровнем метаболитов NO и активностью каспаз, отсутствующая при компенсации ХЛС. Это может быть свидетельством того, что ведущим индуктором патологического апоптоза при декомпенсированном ХЛС является “сверхсинтез” высоких концентраций NO. Положительные корреляционные связи средней и высокой степени прочности между уровнем нитритов/нитратов плазмы крови и большинством параметров агрегации тромбоцитов, вязкости крови на различных скоростях сдвига свидетельствуют о том, что высокие концентрации NO не обладают антиагрегационными и антитромботическими свойствами, характерными для низких его концентраций, а, напротив, способствуют ухудшению реологии крови. Данные закономерности усиливались при декомпенсации ХЛС (таблица 2).

Определена умеренная положительная взаимосвязь уровня метаболитов NO со СрДЛА, увеличивающаяся в группе больных с декомпенсированным ХЛС и подтверждающая нарастание степени ЭД по мере усиления гипоксии, формирования стойкой ЛГ и прогрессирования ХЛС. Корреляция уровня метаболитов NO с показателями систолической и диастолической функций ЛЖ и ПЖ обнаруживает единство центральных и периферических механизмов прогрессирования СН при ХЛС, связь нарушений центральной гемодинамики и гиперпродукции NO.

Таким образом, при анализе корреляционных зависимостей ряда изученных показателей обнаружена достаточно тесная взаимосвязь между различными звеньями патогенеза ХЛС, такими как ЭД, патологический апоптоз, нарушения центральной и периферической гемодинамики, приводящая к их взаимному усилению и дальнейшему прогрессированию заболевания.

На фоне 6-месячной терапии небивололом отмечены следующие особенности: в условиях изначальной гиперпродукции NO наблюдается ограничение синтеза NO как в плазме крови: до $13,34 \pm 1,44$ мкМ ($p < 0,01$) – для компенсированного ХЛС, до $18,86 \pm 1,23$ мкМ ($p < 0,001$) – для декомпенсированного ХЛС, так и в выдыхаемом воздухе – $11,4 \pm 1,07$ мкМ ($p < 0,001$) и $24,57 \pm 1,14$ мкМ ($p < 0,001$), соответственно. Таким образом, у пациентов, лечившихся небивололом, имело место достоверное ограничение избыточного синтеза NO, как общего, так и локального. Большая динамика отмечается в группе больных с декомпенсированным ХЛС, что объясняется изначально более выраженной у них гиперпродукцией NO. Такое парадоксальное действие препарата в условиях повышенной выработки NO можно объяснить его влиянием на баланс синтаз NO с ограничением активности индуцибельной NO-синтазы и блокадой “лавинообразного” синтеза NO, активацией эндотелиальной изоформы NO-синтазы. В свете полученных результатов можно говорить о корригирующем влиянии препарата на выработку NO, и, соответственно, улучшении ЭФ на фоне его приема, наиболее выраженное при декомпенсации ХЛС. Коррекция ЭД подтверждается снижением содержания фактора Виллебранда, достигающим достоверных значений в группе с декомпенсированным ХЛС ($104,7 \pm 7,99\%$, $p < 0,05$).

Изменение уровня каспаз в лимфоцитах периферической крови указывает на замедление процессов патологического апоптоза на фоне лечения небивололом. Отмечается снижение их активности до $3,4 \pm 0,28$ Нг/мкг ($p < 0,001$) при компенсированном ХЛС и до $4,7 \pm 0,51$ Нг/мкг ($p < 0,001$) при декомпенсации ХЛС, что может служить прямым следс-

твием ограничения цитотоксического действия высоких концентраций NO.

При включении в терапию небиволола у больных с ХЛС наблюдались тенденции к уменьшению основных показателей агрегационной способности тромбоцитов и понижению вязкостных параметров крови и плазмы, также более отчетливые при декомпенсации ХЛС. Максимальный радиус агрегатов при спонтанной агрегации при назначении препарата уменьшался на 13% ($p < 0,05$), при индукции 0,5 мкМ АДФ — на 15,8% ($p < 0,05$). Радиус агрегатов при индуцированной 5 мкМ АДФ агрегации тромбоцитов на фоне лечения уменьшился достоверно на 13,4% ($p < 0,01$). Снизились вязкость крови на всех скоростях сдвига, индекс агрегации эритроцитов на 8,1% ($p < 0,05$), вязкость плазмы. Данный благоприятный эффект препарата, вероятно, связан с улучшением ЭФ микрососудов на фоне его приема, и клинически значим, поскольку является профилактикой микротромбоза, риск развития которого у больных ХЛС крайне высок.

При оценке параметров центральной гемодинамики после 6 мес. приема небиволола зафиксировано выраженное снижение степени ЛГ как в группе компенсированного на 20,7% ($p < 0,001$), так и декомпенсированного ХЛС на 15,1% ($p < 0,001$). Одновременно выявлено достоверное улучшение параметров систолической и диастолической функций ПЖ и ЛЖ в обеих группах; ФИ увеличилась на 12,7% ($p < 0,001$) при компенсированном ХЛС и на 13,9% ($p < 0,001$) при декомпенсации ХЛС. Полученные результаты подтверждают эффективность β-АБ в терапии СН [2], в данном случае при ХЛС.

При исследовании ФВД отсутствовали достоверные изменения объемных и скоростных показателей при включении в комплексную терапию

небиволола, доказывающие правомочность применения высокоселективных β-АБ у больных ХОБЛ, осложненной ХЛС.

Ослабление большинства корреляций между показателями ЭД и параметрами центральной гемодинамики на фоне лечения свидетельствует о разобщении некоторых механизмов развития и прогрессирования ХЛС, которое подтверждает патогенетическую значимость использования высокоселективной β₁-адреноблокады в лечении этой патологии.

Выводы

У больных ХЛС обнаружены признаки выраженного нарушения ЭФ в виде патологической гиперпродукции NO и повышения содержания фактора Виллебранда в плазме крови, а также увеличения активности каспаз в лимфоцитах, характеризующего рост интенсивности апоптоза.

У пациентов с ХЛС имеют место выраженные нарушения центральной гемодинамики, гемореологии и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, нарастающие по мере прогрессирования заболевания.

Тесные корреляционные связи между содержанием метаболитов NO в крови и выдыхаемом воздухе, уровнем фактора Виллебранда, активностью каспаз, параметрами центральной и периферической гемодинамики, сила которых увеличивается при декомпенсации ХЛС, отражают прогрессивно нарастающую взаимозависимость между различными звеньями патогенеза этого заболевания.

Использование небиволола в составе комплексной терапии ХЛС позволяет не только улучшить показатели центральной гемодинамики, но уменьшить степень ЭД и ограничить активность патологического апоптоза, улучшить реологические свойства крови у больных ХЛС, что замедляет прогрессирование заболевания.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. *Cons Med* 2001; 3(2): 61-5.
2. Арутюнов Г.П. Бета-блокаторы и сердечная недостаточность. *Серд недостат* 2002; 3(11): 27-8.
3. Атрошенко Е.С., Микулич Е.К., Кошлатая О.В. Перспективы применения небиволола (небилета) у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Рецепт* 2003; 6(32): 57-8.
4. Бичан Н.А., Быкова Е.Ф., Горбатовский Я.А. др. Опыт применения суперселективного β-адреноблокатора III поколения небиволола в лечении больных, перенесших инфаркт миокарда. *Клин мед* 2004; 8: 57-60.
5. Бувальцев В.И., Байда Л.А., Покидышев Д.А. и др. Состояние эндогенной защитной системы "NO — HSP70" у генетически гипертензивных и нормотензивных крыс и возможности ее модулирования современными бета-блокаторами. *РКЖ* 2002; 6(38): 72-8.
6. Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Терешенко О.И. и др. Применение небиволола в комплексной терапии больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью. *РКЖ* 2004; 4(48): 45-8.
7. Кароли Н.А., Ребров А.П. Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными болезнями легких. *Клин мед* 2004; 82(8): 8-14.
8. Либов И.А., Мравян С.Р., Немировская А.И. Использование β-адреноблокаторов у больных с артериальной гипертензией и хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Кардиология* 2004; 3: 102-5.
9. Маколкин В.И. Небиволол — представитель нового поколения бета-адреноблокаторов. *Кардиология* 2000; 12: 69-71.
10. Малышев И.Ю., Монастырская Е.А. Апоптоз и его особенности в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. *Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования*. Витебск. 2000; 4-11.
11. Поливода С.Н., Черепок А.А. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. *Укр ревматол ж* 2000; 1: 13-7.

12. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Небиволол – супер-селективный бета-адреноблокатор и индуктор синтеза NO в эндотелии сосудов. Кардиология 2001; 7: 96-104.
13. Baldus S, Castro L, Freeman B. Is NO news in acute. Am J Respir Crit care Med 2001; 163(2): 308-18.
14. Barbera J, Peinado V, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 21: 892-905.
15. Budd RC. Death receptors couple to both cell proliferation and apoptosis. J Clin Invest 2002; 109(4): 437-42.
16. Chen J, Radford MJ, Wang Y, et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. JACC 2001; 37: 1950-6.
17. Cooke JP. The endothelium: a new target for therapy. Vase Med 2000; 5: 49-53.
18. Falciani M, Rinaldi B, D'Agostino B, et al. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. J Cardiovasc Pharmacol 2001; 38(6): 922-9.
19. Golbasi Z, Camsari A, Avan C, et al. The safety of beta-blocker treatment in ischaemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Heart J 2001; 22: 301-9.
20. Hampl V, Herget J. Role of nitric oxide in the pathogenesis of chronic pulmonary hypertension. Physiol Rev 2000; 80: 200.
21. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. Nature 2000; 407: 770-6.
22. Hida W, Tun Y, Kiruchi Y, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Recent advances in pathophysiology and management. Respirology 2002; 7: 3-13.
23. Sharma R, Coats AJ, Anker SD. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1. Int J Cardiol 2000; 72: 175-86.
24. Shibata M, Flather M, Bohm M, et al. Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS). Rationale and design. Int J Cardiol 2002; 86: 77.
25. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. Heart 2003; 89: 225-30.

Поступила 11/11-2008