

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ С ИБС

Т.Г. Шаповалова, Н.В. Шелобанова, М.В. Волкова, Л.И. Лекарева.

(Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского, ректор — д.м.н., чл.-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко, кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов, зав. — д.м.н., проф. И.В. Козлова)

Резюме. У 56 больных ХОБЛ III-IV стадий, 32 больных ИБС стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов и 37 больных с сочетанием ХОБЛ III-IV стадий и ИБС стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов в периоде обострения ХОБЛ были изучены особенности структурно-функционального состояния миокарда методом доплерэхо-КГ, а также липидный профиль, содержание провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, ФНО- α) и молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1) в периферической крови. У пациентов с сочетанной патологией были выявлены наиболее выраженные признаки гипертрофии как правых, так и левых отделов сердца, снижение сократительной способности миокарда, что сочеталось с высокими уровнями в крови провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии и гиперхолестеринемией.

Ключевые слова: ХОБЛ, ИБС, структурно-функциональное состояние миокарда.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, COMBINED WITH CHD

T.G. Shapovalova, N.V. Shelobanova, M.V. Volkova, L.I. Lekareva
(Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky)

Summary. In 56 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) III-IV stages, 32 patients with coronary heart disease (CHD), stable angina voltage II-III functional classes and 37 patients with a combination of chronic obstructive pulmonary disease III — IV stages and coronary heart disease, stable angina voltage II-III functional classes in the period of exacerbation of COPD were studied the characteristics of structural-functional state of the myocardium by dopplerechocardiography, as well as lipid profile, the content proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNF- α) and cell adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1) in peripheral blood. In patients with combined pathology were revealed most pronounced signs of hypertrophy of both right and left divisions of the heart, reducing myocardial contractive force, which was combined with high levels in peripheral blood pro-inflammatory cytokines, cell adhesion molecules, and hypercholesterolemia.

Key words: COPD, CHD, structural and functional state of the myocardium.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе и представляет собой значительную экономическую и социальную проблему. Так, согласно последним данным, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 л составляет 10,1%, а летальность занимает 4-е место среди всех причин смерти. В настоящее время ХОБЛ рассматривают как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей и респираторных отделов легких с системными последствиями, к которым относятся, в том числе, сердечно-сосудистые осложнения, причем среди лидирующих и часто нераспознанных причин летальных исходов отмечают ИБС и сердечную недостаточность. По данным крупных популяционных исследований риск смерти от сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ повышен в 2-3 раза [1,7,10]. Взаимное отягощение ХОБЛ и ИБС может базироваться на объединении некоторых общих звеньев патогенеза и, в частности, нарушений функционального состояния камер сердца [2,6]. К настоящему времени остаются недостаточно изученными закономерности геометрической адаптации, структурной и функциональной перестройки правых и левых отделов сердца и их взаимосвязь в зависимости от выраженности вентиляционных расстройств, а также роль воспаления в усугублении гемодинамических расстройств.

Цель работы: изучение особенностей структурно-функционального состояния миокарда у больных ХОБЛ, сочетанной с ИБС.

Материалы и методы

Было обследовано 125 чел, находившихся на стационарном лечении в городском пульмонологическом центре г. Саратова (ММУ «Городская клиническая больница №8») в 2007-2009 гг. В исследование были включены больные ХОБЛ III-IV стадий в стадии обострения (I группа — 56 чел), больные ИБС, стабильной

стенокардией напряжения II-III функциональных классов (II группа — 32 чел), больные с сочетанием ХОБЛ III-IV стадий в периоде обострения и ИБС, стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов (III группа — 37 чел). Критериями исключения было наличие у пациентов декомпенсированного хронического легочного сердца, персистирующих нарушений ритма (фибрилляции, трепетания предсердий), пневмонии, нестабильной стенокардии, острого и перенесенного инфаркта миокарда, ХСН II-III стадий. Средний возраст обследованных составил 63,7 лет, преобладали мужчины (106 чел). Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с критериями ATS/ERS (2004 г) в период стабильного течения болезни после проведения спирометрического исследования (до настоящего поступления в стационар). Все пациенты с ХОБЛ были активными курильщиками сигарет со стажем курения $34,98 \pm 0,93$ л. Среди пациентов I группы у 43 чел была III стадия, у 13 чел — IV стадия ХОБЛ. Во II группу вошли 11 чел с вторым и 21 чел с третьим функциональным классом стабильной стенокардии напряжения. 13 больных (40,5%) с ИБС были курильщиками. В группе пациентов с сочетанной патологией III и IV стадия ХОБЛ была диагностирована у 22 чел и 15 чел, II и III функциональный класс стабильной стенокардии у 25 чел и 12 чел соответственно. Средняя продолжительность заболевания ХОБЛ и ИБС с момента установления диагноза составила 5,2 и 3,4 года. Все пациенты были активными курильщиками. Сопутствующая артериальная гипертензия была выявлена у 20 больных (35%) с ХОБЛ, 31 больного (96,3%) с ИБС и 32 больных (87,9%) с сочетанной патологией. Больные обследовались в динамике заболевания: в фазе обострения, на 2-4 сутки после госпитализации (I период), и в начале ремиссии, перед выпиской (II период), на 16-21 день. Все пациенты в стационаре получали стандартную терапию, которая включала бронхолитики короткого и/или продленного действия, ингаляционные (800-1200 мкг в сут из расчета

на будесонид) и системные (25-30 мг в сутки перорально и 60 мг внутривенно капельно преднизолона дважды в день) глюкокортикостероиды, муколитики. При наличии признаков внутрибронхиальной инфекции дополнительно назначались антибактериальные препараты широкого спектра действия.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось на автоматическом пневматометре «Eton-01» с расчетом ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, ПОС, МОС₂₅₋₇₅, СОС₇₅₋₈₅. Ультразвуковое исследование сердца (доплер-Эхо-КГ) проводилось на аппарате «АРОГЕЕ — SX» с использованием датчика с частотой 3,5 МГц. Из парастернального доступа определялись толщина межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу (ТМЖПс, ТМЖПд), толщина задней стенки левого желудочка сердца в систолу и диастолу (ТЗСЛЖс, ТЗСЛЖд), диастолический размер правого желудочка (ДрПЖ), толщина передней стенки правого желудочка (ТпсПЖ), фракция выброса левого желудочка (ФВ), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА). Масса миокарда левого желудочка индексировалась по площади поверхности тела для расчета индекса массы миокарда (Umm, г/м²). Уровни цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8, ФНО-α) и молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1) определяли в сыворотке крови на иммуноферментном анализаторе «Alfa Prime» фирмы «Meredith Diagnostics». Общий холестерин крови (ОХС) определяли методом Allain, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) — прямым аналитическим методом детергирующего катализатора, триглицериды (ТГ) — методом Fossati Prencipe на биохимическом анализаторе «Lyasys» (Италия, 2005 г). Статистическая обработка производилась при помощи пакетов статистических программ «Microsoft Excel», «Биостатистика», «Statistica 5.5». Результаты описывались с указанием средней по совокупности $M \pm m$. Среди методов обработки использовалась простая статистика, t-критерий Стьюдента; статистический пакет «SPSS» Release 8.00 (1997) для проведения корреляционного анализа с подсчетом параметрического (Пирсона) и непараметрического (Кэнделла и Спирмена) критериев значимости парных корреляций с выделением 2-х уровней значимости: 0,05 (95%) достоверности и 0,01 (99%), а также факторного анализа с выделением наиболее значимого фактора (компоненты) с уровнем значимости 0,05 (95%). Контрольную группу составили клинически здоровые люди, сопоставимые с обследованными по возрастному и половому составу (27 чел, средний возраст $53 \pm 1,2$ л, из них м-19, ж-8).

Результаты и обсуждения

У больных ХОБЛ в периоде обострения были выявлены резкие нарушения бронхиальной проходимости: ОФВ₁, ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅ составили соответственно 44,3%; 47,2%, 30,8%, 28,3%, 31,5% от должной величины. При Эхо-КГ было отмечено достоверное повышение СДЛА ($p < 0,05$), увеличение ДрПЖ и ТпсПЖ ($p < 0,05$), а также ТМЖП и ТЗСЛЖ в диастолу, массы миокарда и, напротив, снижение ФИ ($p < 0,05$) в сравнении с контролем (табл. 1). В периоде обострения (I период) у больных ХОБЛ были увеличены IL-6, IL-8, ФНО-α, ICAM-1, VCAM-1 ($p < 0,05-0,01$), а IL-4, напротив, снижен ($p < 0,05$). Перед выпиской (II период) показатели IL-6, IL-8, ФНО-α, ICAM-1, VCAM-1 в этой группе обследованных также оставались достоверно более высокими в сравнении с контролем ($p < 0,05$; табл.2). У больных ХОБЛ было также отмечено увеличение ОХС до $7,71 \pm 0,1$ ммоль/л и ТГ до $2,04 \pm 0,1$ (при контрольных значениях $4,1 \pm 0,3$ ммоль/л и $0,9 \pm 0,2$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$).

У 11 больных ИБС при проведении спирометрии были выявлено умеренное снижение

некоторых скоростных показателей выдоха: ОФВ₁ — 66,2%, ПОС — 70,1% от должной величины. По данным доплер-Эхо-КГ обращало на себя внимание отчетливое увеличение, по сравнению со здоровыми лицами, ТМЖП и ТЗСЛЖ в диастолу, индекса массы миокарда ($p < 0,05$) и снижение ФИ ($p < 0,05$). СДЛА достоверно не отличалось от контрольной величины (табл.1). Уровни IL-6, IL-8, ФНО-α, ICAM-1, VCAM-1 в обоих периодах обследования также оказались повышенными ($p < 0,05$; табл. 2). Значения ОХС ($7,76 \pm 0,05$ ммоль/л) и ТГ ($2,08 \pm 0,2$ ммоль/л) у больных ИБС значимо отличались от нормальных величин ($p < 0,05$).

В группе больных с сочетанной патологией нарушения бронхиальной проходимости были резкой степени: ОФВ₁ — 37,8%, ПОС — 38,48%, МОС₂₅ — 23,17%, МОС₅₀ — 23,48%, МОС₇₅ — 24,23%. По данным доплер-Эхо-КГ были выявлены отчетливые признаки гипертрофии как правых (увеличение ДрПЖ, ТпсПЖ), так и левых отделов сердца (увеличение ТМЖП и ТЗСЛЖ в диастолу и в систолу, а также индекса массы миокарда). ФИ левого желудочка в этой группе обследованных была снижена, а СДЛА выше контрольных значений ($p < 0,05$; табл. 1). В I периоде обследования у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС обращало на себя внимание значительное увеличение уровней IL-6, IL-8, ФНО-α, ICAM-1, VCAM-1. Во II периоде обследования, перед выпиской больных из стационара, эти показатели также оставались выше нормальных значений ($p < 0,05$; табл. 2). Изменения липидного спектра также были наиболее отчетливыми в группе с сочетанной патологией: ОСХ — $8,24 \pm 0,2$ ммоль/л, ТГ — $2,12 \pm 0,1$ ммоль/л.

Обсуждение. У больных с ХОБЛ и с сочетанием ХОБЛ и ИБС были отмечены резкие нарушения бронхиальной проходимости и умеренное повышение СДЛА, однако достоверно эти показатели в исследуемых группах не различались. У трети пациентов с ИБС были выявлены умеренные нарушения бронхиальной проходимости, что, скорее всего, связано с фактом длительного курения, однако симптомы ХОБЛ при этом отсутствовали. Вместе с тем, структурные изменения правого и левого сердца у пациентов с сочетанной патологией были более выраженными. Так, у этих больных были отмечены достоверно большие значения ТМЖП в систолу, ТЗСЛЖ в диастолу и систолу, индекса массы миокарда (табл.1). Одним из факторов, способствующих более выраженной гипертрофии миокарда, может быть артериальная гипертония, которая чаще выявлялась при сочетании ХОБЛ и ИБС (87,8%), чем при изолированной ХОБЛ (35,1%). При сравнении структурных изменений миокарда у пациентов с сочетанной патологией и с изолированной ИБС более выраженные признаки гипертрофии левых отделов были выявлены у больных

Таблица 1

Показатели доплер-Эхо-КГ у больных ХОБЛ, ИБС и ХОБЛ, сочетанной с ИБС ($M \pm m$)

Показатели	Группы обследованных			
	Контроль, n=27	ХОБЛ, n=56	ИБС, n=32	ХОБЛ+ИБС, n=37
ДрПЖ, см	$2,23 \pm 0,080$	$2,8 \pm 0,030^*$	$2,68 \pm 0,31$	$2,95 \pm 0,12^*$
ТпсПЖ, см	$0,3 \pm 0,02$	$0,75 \pm 0,030^*$	$0,75 \pm 0,12$	$0,77 \pm 0,020^*$
ТМЖПд, см	$0,63 \pm 0,030$	$1,025 \pm 0,04^*$	$1,11 \pm 0,02^*$	$1,22 \pm 0,015^*$
ТМЖПс, см	$1,193 \pm 0,082$	$1,370 \pm 0,040$	$1,42 \pm 0,02^*$	$1,58 \pm 0,02^* \chi$
ТЗСЛЖд, см	$0,91 \pm 0,036$	$1,07 \pm 0,020^*$	$1,181 \pm 0,010^* \psi$	$1,31 \pm 0,015^* \chi$
ТЗСЛЖс, см	$1,46 \pm 0,070$	$1,47 \pm 0,030$	$1,642 \pm 0,020^* \psi$	$1,74 \pm 0,020^* \chi$
Umm, г/м ²	$74,96 \pm 4,84$	$109,11 \pm 3,72^*$	$139,61 \pm 4,10^* \psi$	$144,75 \pm 2,81^* \chi$
ФИ, %	$69,47 \pm 1,35$	$64,41 \pm 0,91^*$	$61,4 \pm 1,1^* \psi$	$63,82 \pm 0,4^*$
СДЛА, мм рт.ст.	$19,7 \pm 3,2$	$28,92 \pm 1,3^*$	$24,25 \pm 2,3$	$29,12 \pm 1,1^*$

Примечание: * — различие с контролем значимо, $P < 0,05-0,01^*$; χ — различие между группами ХОБЛ и ХОБЛ+ИБС значимо, $P < 0,05-0,01$; ψ — различие между группами ИБС и ХОБЛ+ИБС значимо, $P < 0,05-0,01$; ψ — различие между группами ХОБЛ и ИБС значимо, $P < 0,05-0,01$.

Уровни цитокинов и молекул клеточной адгезии у больных ХОБЛ, ИБС и ХОБЛ, сочетанной с ИБС в динамике заболевания ($M \pm m$)

Показа-тели	Контроль n=27	Группы обследованных					
		ХОБЛ, n=56		ИБС, n=32		ХОБЛ+ИБС, n=37	
		I период	II период	I период	II период	I период	II период
IL-4, пг/мл	2,5±0,2	1,92±0,2*	4,76±0,4* ψ	2,11±0,3	5,27±1,4 ψ	1,97±0,2	4,74±0,8* ψ
IL-6, пг/мл	2,6±0,3	7,26±0,15*	3,89±0,1* ψ	7,65±0,2*	5,52±0,3* ψ χ	8,21±0,2* γ	4,56±0,1* ψ γ
IL-8, пг/мл	2,1±0,2	6,49±0,1*	3,99±0,2* ψ	6,71±0,2*	3,79±0,7* ψ	6,77±0,1*	4,72±0,2* ψ γ
ФНО-α, к/мл	52±7,4	96,93±3,2*	78,39±2,5* ψ	98,49±1,7*	78±2,3* ψ	103,56±2,1*	81±1,7* ψ
ICAM-1, нг/мл	5,083±1,3	19,27±2,1*	11,49±2,3* ψ	18,75±1,1*	10,83±1,2* ψ	19,52±1,4*	11,51±1,1* ψ
VCAM-1, нг/мл	5,063±1,4	17,77±1,4*	10,95±1,1* ψ	17,52±1,2*	10,1±1,2* ψ	18,24±1,2*	11,09±1,3* ψ

Примечание: * — различие с контролем значимо, $p < 0,05$ — 0,01; ψ — различие между I и II периодом значимо, $p < 0,05$ — 0,01; χ — различие между ХОБЛ и ИБС значимо, $p < 0,05$ — 0,01; γ — различие между ХОБЛ и ХОБЛ+ИБС значимо, $p < 0,05$.

с ХОБЛ и ИБС (значения ТМЖП в систолу, ТЗСЛЖ в диастолу и систолу различались с аналогичными показателями в группе больных с ИБС — табл. 1). Процент больных с сопутствующей артериальной гипертензией в группе с ИБС при этом был даже большим (96,3%), чем в группе с сочетанной патологией (87,9%). Таким образом, артериальная и легочная гипертензия является важными, но, по-видимому, не единственными факторами, способствующими изменениям структурно-функционального состояния миокарда у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС.

При сравнении цитокинового профиля в группах ХОБЛ и сочетанной патологией в последней были выявлены более высокие показатели в крови обследованных IL-6 в обоих периодах, IL-8 и ФНО-α во II периоде обследования; при сравнении в группах ХОБЛ и ИБС — более высокие показатели IL-6 перед выпиской. Это свидетельствует о том, что у пациентов с сочетанной патологией более выражено воспаление как в периоде обострения заболевания, так и в периоде индукции ремиссии (IL-6, IL-8, ФНО-α относятся к провоспалительным цитокинам) [4,9]. Обращает на себя внимание высокий уровень межклеточных молекул адгезии (ICAM-1), выявленный у больных всех трех групп как в I, так и в II периоде обследования (табл. 2). Экспрессия ICAM-1 на активированных моноцитах, лимфоцитах, фибробластах, эндотелии и других эпителиальных клетках в течение воспалительного процесса регулируется ФНО-α [8]. В нашем исследовании было также установлено повышение уровня молекул адгезии сосудистых стенок VCAM-1 во всех группах пациентов, экспрессия которых регулируется как ФНО-α, так и IL-4. Характерно, что уровень противовоспалительного IL-4 достоверно увеличивался у больных ХОБЛ и с сочетанной патологией в II периоде обследования параллельно уменьшению значению VCAM-1 (табл.2). С другой стороны, в послед-

ние годы особое значение приобрела воспалительная теория атеросклероза [5]. В воспалительный процесс вовлекается несколько типов иммунокомпетентных клеток, в том числе моноциты, лимфоциты и, возможно, тучные клетки. Особенно важная роль отводится моноцитам/макрофагам, которые играют ключевую роль и в воспалительном процессе при ХОБЛ. При действии на эндотелий повреждающего фактора, в том числе гиперхолестеринемии, наблюдается повышенная экспрессия молекул адгезии сосудистых стенок VCAM-1, которые способствуют адгезии моноцитов к активированным эндотелиальным клеткам, их дальнейшей дифференцированной миграции в субэндотелиальное пространство и формирование атеросклеротических бляшек [3]. В нашем исследовании наряду с выявленным высоким уровнем VCAM-1 во всех группах обследованных отмечался высокий уровень ОХС и ТГ крови, особенно при сочетании ХОБЛ и ИБС. Кроме того, обращал на себя внимание высокий уровень провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, ФНО-α) и в группе с изолированной ИБС, сравнимый с аналогичными показателями при ХОБЛ (табл. 2).

Заключение. Таким образом, структурно-функциональные изменения миокарда были наиболее выраженными при сочетании ХОБЛ с ИБС. Это может быть связано с некоторыми общими звеньями патогенеза обоих заболеваний, в том числе гиперхолестеринемии и воспаления, маркерами которого являются повышение уровней провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии и адгезии сосудистых стенок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации // Пульмонология. — 2008. — №1. — С.5-10.
2. Алиева К.М., Ибрагимова М.И., Масуев К.А. Ремоделирование и диастолическая дисфункция правого желудочка у больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста // Пульмонология. — 2007. — №5. — С.80-83.
3. Искандерова Л.Р., Муталова Э.Г., Смакиева Э.Р. и др. Молекулы адгезии и клеточно-цитокиновый комплекс в ремоделировании сосудов при артериальной гипертензии с метаболическими факторами риска // Российский кардиологический журнал. — 2008. — № 5. — С.15-18.
4. Прибылов С.А. Провоспалительные цитокины при хронической обструктивной болезни легких // Вестник новых медицинских технологий. — 2007. — Т.10. — №1. — С.25-28.
5. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // Российский кардиологический журнал. — 1999. — №5. — С.11-14.
6. Федорова Т.А., Химочко Т.Г., Ишина Т.И. и др. Нейрогуморальные аспекты формирования легочного сердца при хронических обструктивных болезнях легких // Российский кардиологический журнал. — 2003. — №6. — С.25-27.
7. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. — 2008. — №2. — С.5-14.
8. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // Eur Respir J. — 2003. — V.22. — P.672-688.
9. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease // Eur Respir J Suppl. — 2001. — V. 34. — P.50-59.
10. Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality // Proc Am Thorac Soc. — 2005. — №8. — С.8-11.

Информация об авторах: 410012 г. Саратов, Б. Казачья, 112.

кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов.

Тел. (8452502396). E-mail: t.g.shapovalova@gmail.com,

Шаповалова Татьяна Германовна — доктор медицинских наук, профессор;

Шелобанова Наталья Владимировна — аспирант кафедры;

Волкова Марина Викторовна — аспирант;

Лекарева Любовь Ивановна — кандидат медицинских наук, ассистент.