

УДК 616.24-036.12:616.131-008.331.1-074

**НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ
В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ**

Р.Р.Франгулян

*/Медицинское объединение "Диагностика"/
375078 Ереван, Маркаряна 6/1*

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания легких, легочная гипертензия, малый круг кровообращения, ренин-ангиотензинная система

Несмотря на длительный период изучения легочной гипертензии (ЛГ) у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ), многие вопросы патогенеза гемодинамических нарушений в малом круге кровообращения (МКК) при ХОЗЛ остаются нерешенными и спорными.

Согласно классическим представлениям, ведущее место в патогенезе ЛГ при ХОЗЛ отводится рефлекторному сужению легочных капилляров в результате альвеолярной гипоксии, приводящему к росту сопротивления в капиллярах и значительному повышению давления в легочной артерии (ЛА). Однако морфологическими исследованиями последних лет доказано, что микроциркуляторное русло МКК (мелкие артериолы, капилляры и венулы) не имеет мышечных элементов [1,2]. Отсутствуют и прекапиллярные сфинктеры. Следовательно, микроциркуляторное русло легких не может активно менять свой тонус и сопротивление кровотоку. Вазоконстрикция возможна в артериях мышечного типа и имеющих диаметр больше 80–100 мк.

Многочисленными исследованиями последних лет выявлена лидирующая роль ренин-ангиотензинной системы (РАС) в "ремоделировании" сердечно-сосудистой системы [4,8]. Однако роль РАС в регуляции структуры и функции легочных сосудов изучена недостаточно.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось изучение роли РАС в патогенезе гемодинамических расстройств в МКК у больных ХОЗЛ.

Материал и методы

Обследовано 60 больных хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ) и 218 больных с разной степенью тяжести ХОЗЛ. Тяжесть течения ХОЗЛ определялась в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества по объему форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) [5]. Больные были распределены на 4 группы. В I группу вошли больные ХНБ (ОФВ₁–100.9 ± 8.4 % долж.); во II группу – 73 больных ХОЗЛ легкого течения (ОФВ₁–74.6 ± 4.9 % долж.); в III группу – 71 больной ХОЗЛ средней тяжести течения (ОФВ₁–59.2 ± 7.1 % долж.); в IV группу – 74 больных ХОЗЛ тяжелого течения (ОФВ₁–29.7 ± 9.7 % долж.). Контрольную группу составили 20 лиц без патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Всем обследованным проводили комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследования, включая определение газового состава крови. Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась с помощью компьютерной спирографии (аппараты "Pneumoscreen II" и "Bronchoscreen" фирмы Erich Jaeger, ФРГ) на основе регистрации отношений "flow-volume" в процессе маневра форсированного выдоха.

Параметры легочной гемодинамики исследовали методом эхокардиографии на аппаратах Sonos-100 (фирма Hewlett Packard, США) и Ultramark-9 (фирма ATL, США). Состояние гемодинамики в МКК оценивали по ускорению кровотока в ЛА (AcT) в импульсном доплеровском режиме и систолическому давлению в ЛА (СДЛА) в режиме постоянно-волнового доплера. СДЛА рассчитывается как сумма трансстрикспидального градиента, вычисляемого по уравнению Бернулли ($\Delta P = 4V^2$), и давления в правом предсердии. Давление в правом предсердии принимают равным 5 мм рт.ст., если нижняя полая вена коллабирует после глубокого вдоха более чем на 50%. При недостаточном коллабировании нижней полой вены давление в правом предсердии принимают равным 15 мм рт.ст.

Для характеристики состояния РАС в крови обследованных больных определяли активность ренина плазмы (АРП), ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и уровень ангиотензина II (АГ II). АРП и концентрацию АГ II в сыворотке крови определяли методом радиоиммунологического анализа с применением соответствующих тест-систем kits, поставляемых в виде коммерческих наборов производства фирм "CIS bio international" (Франция), "Buhlmann" (Швейцария), согласно инструкциям. Измерение радиоактивности проб и первичную обработку данных проводили на стинцилляционном спектрометре SL-4221 (Roche Bioelectronique Kontron, France) с эффективностью счета 90% по ^{14}C . Активность АПФ в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом с использованием субстрата гиппурил-L-гистидил-L-лейцин. Экстинкцию измеряли при 228 нм.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы "Microsoft Excel" (версия 7.0), на персональном компьютере IBM PC AT Pentium III с использованием стандартных методов вариационной статистики, включая корреляционный анализ, а также вычисление критерия *t* Стьюдента для оценки различий при парных измерениях показателей. Результаты представлены в виде $M \pm m$, различия считали статистически достоверными при $P < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Сопоставление базального состояния РАС у больных ХОЗЛ с различной тяжестью течения представлено в табл. 1.

Таблица 1

Показатели РАС у больных в зависимости от тяжести течения ХОЗЛ

Показатель	Группа обследованных				
	Контроль (n = 20)	I (n = 60)	II (n = 73)	III (n = 71)	IV (n = 74)
АРП, нг/мл/ч	1.26 ± 0.6	1.23 ± 0.4	1.91 ± 0.7	2.74 ± 0.3 *	3.05 ± 0.4 **
АГ II, пг/мл	12.5 ± 1.4	5.6 ± 2.1	21.9 ± 1.1 ***	32.1 ± 2.5 ***	38.7 ± 3.9 ***
АПФ, нмоль/мин/мл	7.02 ± 0.2	7.04 ± 0.5	7.21 ± 0.4	8.4 ± 0.6 *	8.8 ± 0.7 **

Примечание. * $P < 0.025$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ по сравнению с контролем

Анализ полученных данных показал, что у больных I и II групп АРП и содержание АПФ почти не отличались от контрольных значений. Но тем не менее концентрация АГ II имела тенденцию к повышению уже у больных ХНБ (на 24.8 %) и была достоверно выше ($P < 0.001$) по сравнению с контролем у больных II группы.

По мере прогрессирования вентиляционных нарушений и гипоксемии (III и IV группы) наблюдалась активация всех компонентов РАС. В III группе отмечалось достоверное повышение как АРП ($P < 0.025$), так и АПФ ($P < 0.025$). Уровень АГ II превосходил контрольные значения в несколько раз, составляя 32.1 к 12.5 $\mu\text{г}/\text{мл}$ у здоровых лиц.

В группе больных с тяжелой дыхательной недостаточностью (IV гр.) наблюдалось дальнейшее усугубление нарушений РАС, выражающееся в резкой активации всех компонентов данной регуляторной системы ($P < 0.01-0.001$).

С целью выяснения роли РАС в патогенезе ЛГ при ХОЗЛ больные были подразделены на группы в зависимости от СДЛА. I группу составили больные с СДЛА ниже 30 мм рт.ст. У больных II группы СДЛА колебалось в пределах 30–35 мм рт.ст., у больных III группы – 36–45 мм рт.ст.. В IV группу вошли больные ХОЗЛ и СДЛА выше 45 мм рт.ст.

Анализ количественного соотношения больных с разной степенью выраженности ХОЗЛ в каждой из групп показал, что в I группу вошли все больные с ХНБ и большинство больных ХОЗЛ легкого течения (87.7 %); во II группу – 9 больных с легкой стадией ХОЗЛ и 12 больных из группы ХОЗЛ средней тяжести течения. III группа состояла в основном (79.7 %) из больных ХОЗЛ среднетяжелого течения. IV группу составили только больные с тяжелой хронической обструктивной патологией легких.

Результаты исследования показателей РАС в зависимости от СДЛА (табл. 2) показали, что уже в I группе больных уровень АГ II достоверно превосходил контрольные значения ($P < 0.01$). В дальнейшем гемодинамические нарушения в МКК усугублялись по мере активации компонентов РАС.

Таблица 2

Показатели РАС у больных ХОЗЛ в зависимости от СДЛА

Показатель	Группа обследованных				
	Контроль (n = 20)	I (n = 124)	II (n = 21)	III (n = 74)	IV (n = 59)
АРП, $\mu\text{г}/\text{мл}/\text{ч}$	1.26 ± 0.6	1.24 ± 0.5	1.62 ± 0.4	2.71 ± 0.4 *	3.08 ± 0.6 **
АГ II, $\mu\text{г}/\text{мл}$	12.5 ± 1.4	18.4 ± 1.9 **	22.7 ± 2.4 ***	35.2 ± 2.4 ***	42.4 ± 2.3 ***
АПФ, $\text{нмоль}/\text{мин}/\text{мл}$	7.02 ± 0.2	7.06 ± 0.3	7.32 ± 0.08	8.52 ± 0.7 *	8.9 ± 0.5 ***

Примечание. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ по сравнению с контролем

С целью выявления достоверно значимой взаимосвязи между СДЛА и параметрами РАС, вентиляционной функции легких и парциального давления O_2 был проведен корреляционный анализ, результаты которого свидетельствуют, что наиболее тесная связь СДЛА была отмечена с уровнем АГ II ($r = 0.72$, $P < 0.001$), ОФВ_1 ($r = -0.48$, $P < 0.01$) и PaO_2 ($r = -0.52$, $P < 0.01$). Меньшая, но также достоверная связь установлена с АРП и АПФ ($P < 0.05-0.01$).

Согласно существующим экспериментальным данным, возбуждение АГ II-рецепторов сосудистых гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов путем актива-

ции фосфолипазы С приводит к повышению концентрации инозитол-1,4,5-трифосфата, инозитол-1,3,4,5-тетрафосфата и диацилглицерола. Образование последних инициирует ряд внутриклеточных процессов — увеличение концентрации внутриклеточного кальция, активация протеинкиназы С, которые приводят к сокращению гладкомышечных клеток сосудов [6, 11].

Длительные эффекты АГ II связаны с усилением синтеза ДНК и повышением интенсивности экспрессии матричного РНК [7,9,10]. Последний обуславливает усиленный синтез фактора роста фибробластов и тромбоцитарного фактора роста АА, которые стимулируют рост гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, приводя к повышенному синтезу коллагена фибробластами и, тем самым, к ремоделированию сердечно-сосудистой системы [3,12].

Несмотря на имеющиеся теоретические предпосылки неясна роль РАС в генезе вторичной ЛГ. Проведенные исследования выявили явную активацию всех компонентов РАС у больных с вторичной ЛГ. При оценке гемодинамики в МКК в зависимости от состояния РАС выявлена следующая закономерность: легочная гипертензия появлялась и прогрессировала по мере усугубления дисбаланса в системе ренин-ангиотензин, что указывает на первичность активации РАС.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о ведущей роли дисбаланса в системе ренин-ангиотензин в патогенезе гемодинамических нарушений в МКК, что предполагает целесообразность поисков новых направлений, позволяющих включать в сферу коррекции малоизученные механизмы патогенеза легочной гипертензии при ХОЗЛ.

Поступила 03.11.00

ԹՈՔԵՐԻ ԽՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ՕՐՍՏՐՈՒԿՏԻՎ ՀԻՎԱՆԳՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ՀԵՄՈԴԻՆԱՄԻԿԱՅԻ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ՆՈՐ ՊԱԹՈԳԵՆԵՏԻԿ ՄԵԽԱՆԻԶՄՆԵՐԸ
Ռ.Ռ. Ֆրանգուլյան

Ռենին-անգիոտենզին համակարգի չափանիշները որոշվել են խրոնիկական ոչ օրստրոկտիկ բրոնխիտով 60 և թոքերի խրոնիկական օրստրոկտիկ հիվանդություններով 218 հիվանդների մոտ: Թոքային զարկերակի հեմոդինամիկական գնահատվել է դոպլեր - արձագանքաարտադրական մեթոդով՝ ըստ թոքային զարկերակում արյան հոսքի արագացման ժամանակի և նրանում եղած սիստոլիկ ճնշման:

Մրացված փվյալները ցույց են տվել, որ ռենին-անգիոտենզին համակարգի խանգարումները առկա են թոքերի խրոնիկական օրստրոկտիկ հիվանդությունների վաղ շրջաններում և նախորդում են թոքային հեմոդինամիկայի խանգարումները: Այսպիսով, ռենին-անգիոտենզին համակարգի ակտիվացումը թոքային օրստրոկտիկ հիվանդությունների ժամանակ կարող են կարևոր դեր խաղալ թոքային հիպերտենզիայի զարգացման պրոցեսում:

**NEW PATHOGENETIC MECHANISMS OF HEMODYNAMIC DISORDERS
IN PULMONARY ARTERY DUE TO CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES**

R.R. Frangulyan

Renin-angiotensin system (RAS) parameters were measured in 60 patients with chronic non-obstructive bronchitis and 218 patients with various stages of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Pulmonary hemodynamic parameters were assessed with Doppler echocardiography, calculating pulmonary artery systolic pressure and average acceleration time of blood flow from the pulmonary artery.

Results indicate that changes in RAS are present at early stages of COPD, and precede the hemodynamic disorders in pulmonary artery. Thus, activation of renin-angiotensin system due to COPD might play an important role in the development of secondary pulmonary hypertension.

ЛИТЕРАТУРА

1. Леорейцкий Д.П., Ткаченко Б.И. Гемодинамика в легких. М., 1987.
2. Путов Н.В., Егурнов Н.И. Болезни органов дыхания, т. 1. М., 1989, с. 177.
3. Aubert J.D., Hayashi S., Hards J. et al. Am. J. Physiol., 1994, 266, p. 655.
4. Chassagne C., Eddahibi S., Adamy C. et al. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2000, 22, 3, p. 323.
5. European Respiratory Society. Consensus Statement. Eur. Respir. J., 1995, 8, p. 1398.
6. Hashimoto S., Matsumoto K., Gon Y. et al. Eur. Respir. J., 1999, 13, 6, p. 1357.
7. Itazaki K., Hara M., Iton N., Fujimoto M. Eur. J. Pharmacol., 1995, 294, 3, p. 417.
8. Miyata S., Haneda T., Osaki J., Kikuchi K. Eur. J. Pharmacol., 1996, 307, 1, p. 81.
9. Morrell N.W., Grieshaber S.S., Danilov S.M. et al. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 1996, 14, 6, p. 526.
10. Morrell N.W., Danilov S.M., Satyan K.B. et al. Cardiovasc. Res., 1997, 34, 2, p. 393.
11. Takata Y., Nishimura Y., Maeda H. et al. Eur. Respir. J., 1999, 14, 2, p. 396.
12. Vachier I., Vignola A.M., Bousquet J. et al. Eur. Respir. Rev., 2000, 10, 73, p. 319.