

ВАЗОМОТОРНАЯ ФУНКЦИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И СОСТОЯНИЕ ЛЕГОЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

¹Ким А.П., ²Котельников В.Н., ¹Макаров А.Б., ³Дергунов А.В., ²Гельцер Б.И.

¹ФГКУ «439 военный госпиталь МО РФ», г. Уссурийск, Россия, e-mail: m200@list.ru;

²Учебный военный центр при ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России», Владивосток, Россия, e-mail: 671235@mail.ru;

³ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: d215.002.03@vmeda.org

Проведен анализ взаимосвязи маркеров эндогенной интоксикации (ЭИ) с показателями эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и градиента давления в легочной артерии у больных внебольничной пневмонией. Выявлено, что при II степени ЭИ показатель ЭЗВД значительно снижился на 54,1% ($p < 0,05$), а при III степени характеризовался парадоксальной реакцией артериальных сосудов и уменьшением пиковой скорости кровотока в артериях ($p < 0,01$). Одновременно, градиент давления в легочной артерии возрастал на 11,8% при II степени ЭИ по сравнению с контролем ($p < 0,05$), а III степень ЭИ ассоциировалась с легочной гипертензией ($p < 0,01$). При выполнении корреляционного анализа показатели гемодинамики малого круга кровообращения показали сильную прямую связь с гематологическими показателями выраженности ЭИ ($r = 0,7$; $p < 0,05$) и обратную связь с величиной ЭЗВД ($r = -0,7$; $p < 0,05$). При этом терапия основного заболевания позволяла нормализовать патологические изменения.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, внебольничная пневмония, эндотелиальная дисфункция, легочная артериальная гипертензия

VASCULAR ENDOTHELIAL VASOMOTOR FUNCTION AND STATE OF PULMONARY HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH PNEUMONIA WITH VARYING SEVERITY OF ENDOGENOUS INTOXICATION

¹Kim A.P., ²Kotelnikov V.N., ¹Makarov A.B., ³Dergunov A.V., ²Geltser B.I.

¹«439 Military Hospital Ministry of Defense of the Russian Federation», Ussuriisk, Russia, e-mail: m200@list.ru;

²«Military training center at Pacific State Medical University», Vladivostok, Russia, e-mail: 671235@mail.ru;

³«Military-Medical Academy S.M. Kirov», St. Petersburg, Russia, e-mail: d215.002.03@vmeda.org

The analysis of the relationship markers of endogenous intoxication (EI) with indicators of endothelium-dependent vasodilation (EDVD) gradient and pulmonary artery pressure in patients with community-acquired pneumonia. Revealed that II degree in EI was characterized by 54,1% significant decrease EDVD ($p < 0,05$), and at the III degree paradoxical reaction characterized by arterial vessels and reducing the peak blood flow velocity in the arteries ($p < 0,01$). Simultaneously, the pressure gradient in the pulmonary artery increased by 11,8% with II in EI extent as compared with control ($p < 0,05$), and grade III in EI associated with pulmonary hypertension ($p < 0,01$). When performing correlation analysis hemodynamic pulmonary circulation showed a strong direct relationship with the severity of hematological indices EI ($r = 0,7$; $p < 0,05$), and feedback to the magnitude EDVD ($r = -0,7$; $p < 0,05$). In this case, the underlying disease therapy helps to normalize the pathological changes.

Keywords: endogenous intoxication, community-acquired pneumonia, endothelial dysfunction, pulmonary arterial hypertension

Высокий уровень заболеваемости и смертности населения от внебольничной пневмонии (ВП) определяет актуальность научных исследований данной патологии для практического здравоохранения во всем мире [2, 6]. Одной из нерешенных до настоящего времени проблем является снижение резистентности организма у больных с ВП на фоне развития эндогенной интоксикации (ЭИ), обусловленной накоплением в тканях и биологических жидкостях организма продуктов патологического обмена веществ [3]. Однако

сложился определенный дефицит работ, посвященных патофизиологическим вопросам взаимосвязи местных механизмов регуляции уровня артериального давления и гемодинамических изменений малого круга кровообращения при ВП. Прежде всего это относится к патогенезу легочной артериальной гипертензии, которая неизбежно развивается при воспалении легких [1, 5]. При этом авторитетные исследователи рассматривают вазомоторную активность сосудистого эндотелия как основной маркер эффективности поддержания циркуляторного гомеостаза [7]. Ключевую роль в обеспечении данного механизма играют баланс экспрессируемых сосудистым эндотелием вазодилататоров — NO и вазоконстрикторов – эндотелиин, а также акцепторное состояние миоцитов сосудистой стенки [1, 4]. Сложившаяся ситуация требует дальнейшего проведения доказательных исследований данной проблемы.

Цель исследования

Оценить влияние эндогенной интоксикации на вазомоторную функцию сосудистого эндотелия и степень выраженности артериального давления в легочной артерии у больных внебольничной пневмонией.

Материалы и методы исследования

Обследованы 140 пациентов с ВП, проходивших лечение в ФГКУ «439 ВГ» МО РФ, г. Уссурийск в 2013–2015 гг. Срок выборки пациентов составил 2 года. В соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества все больные с ВП были поделены на 2 варианта течения: нетяжелое — 103 человека и тяжелое — 37 пациентов. Возраст больных был в пределах 18–26 лет, средний возраст $20,4 \pm 0,6$ года, все обследованные были мужского пола. По показателям ЭИ больные были разделены на 3 группы: в 1-ю группу вошли 68 человек с I степенью эндогенной интоксикации. Представителями данной группы были больные с ВП нетяжелого течения. 2-ю группу составили 43 больных со II степенью ЭИ, представленные как нетяжелым течением ВП — 35 больных (81,4%), так и тяжелого течения — 8 больных (18,6%). В 3-ю группу вошли 29 больных с III степенью ЭИ. У всех больных данной группы диагностирована ВП тяжелого течения. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц того же возраста и пола.

Всем больным выполнялись стандартные лабораторные исследования, производился расчет гематологических индексов интоксикации, определялись показатели эндотелийзависимой дилатации, пиковой скорости кровотока на плечевой артерии и градиента давления в легочной артерии в 2 периода: I период — 1–2-е сутки, II период — 19–21-е сутки от момента поступления в стационар.

Для определения вазомоторной функции сосудистого эндотелия при ЭИ у больных с ВП нами была использована неинвазивная методика исследования эндотелийзависимой

дилатации (ЭЗВД) при помощи ультразвукового исследования измерений диаметра плечевой артерии до и после пробы с реактивной гиперемией. Испытуемому на плечо на 3 см выше локтевой ямки накладывалась компрессионная манжета. Ультразвуковым датчиком дистальнее манжеты производилось измерение исходной скорости кровотока и диаметра плечевой артерии. После производилась компрессия окклюзионной манжеты на 40 мм рт. ст. выше систолического артериального давления в течение 3 мин, а затем ее резкая декомпрессия. Через 1 мин после декомпрессии повторно производилось измерение показателей.

Гемодинамические изменения малого круга кровообращения мы определяли по показателям градиента давления легочной артерии у больных с ВП в состоянии относительного покоя на аппарате ультразвуковой диагностики «LOGIC S6» (США) по стандартной методике.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием прикладного пакета компьютерных программ Statistica 6. Проверка нормальности выборок осуществлялась с помощью оценок коэффициентов асимметрии и эксцесса. Достоверность различий для зависимых и независимых выборок между двумя средними оценивалась по критерию Стьюдента, использовался корреляционный анализ количественных показателей.

Результаты исследования

Всем пациентам с ВП для определения степени тяжести ЭИ были произведены гематологические лабораторные исследования до и после лечения. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Лабораторные показатели
у больных ВП с различной степенью тяжести ЭИ (M±m)

Показатели	Контрольная группа	Степень эндогенной интоксикации		
		I	II	III
Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), усл.ед.	1,1±0,1	1,8±0,2* 0,9±0,1#	4,2±0,3**, ^{^1} 0,6±0,1#	14,2±1,7**, ^{^1,2} 0,4±0,1#
Гематологический показатель интоксикации (ГПИ), усл.ед.	0,9±0,05	3,8±0,3* 0,8±0,05#	6,6±0,4**, ^{^1} 0,7±0,05#	26,0±2,6**, ^{^1,2} 0,9±0,05#
Ядерный индекс интоксикации (ЯИИ), усл.ед.	0,08±0,01	0,2±0,05* 0,09±0,03#	0,5±0,05**, ^{^1} 0,09±0,04#	0,8±0,09**, ^{^1,2} 0,11±0,05#
Креатинин, ммоль/мл	86,0±3,6	93,0±3,1 92,0±1,2	113,0±2,3* ^{^1} 99,3±2,0#	138,0±10,0**, ^{^1,2} 103,0±4,2#
Мочевина, ммоль/мл	5,7±0,4	6,2±0,2 5,2±0,3	7,5±0,3 5,9±0,4	9,4±0,4* ^{^1,2} 5,8±0,3#

Примечание. «Звездочка» (*) означает разницу по сравнению с контролем * — p<0,05; ** — p<0,01; ^ — разница между показателями соответствующей степени ЭИ; # — разница до и после лечения.

При анализе приведенных в таблице данных видно, что изменение большинства показателей у больных ВП имело линейную направленность, которая ассоциировалась с достоверным увеличением их значений по мере усиления ЭИ. Так, при I степени ЭИ величины ЛИИ, ГПИ и ЯИИ превысили показатели контроля в 1,6, 4,2 и 2,5 раза, II степени — в 3,8, 7,3 и 6,3 раза, а III степени — уже в 12,9, 28,8 и 10 раз (во всех случаях $p < 0,05$). Одновременно зарегистрировано достоверное повышение уровня креатинина и мочевины максимально в 1,6 и 1,6 раза в сравнении с контролем при III степени ЭИ (во всех случаях $p < 0,05$). После проведенного лечения у пациентов с ВП большинство гематологических индексов интоксикации достоверно нормализовалось. Результаты исследования свидетельствуют об объективности ранжирования больных ВП не только по тяжести течения заболевания, но и степени ЭИ, которая существенно дополняет клиническую характеристику пациентов патологическими симптомами нарушения функционального состояния систем естественной биологической детоксикации.

Для оценки вазомоторной функции сосудистого эндотелия у больных с ВП при разных степенях ЭИ определяли показатели ЭЗВД (табл. 2).

Таблица 2

Показатели вазомоторной функции
сосудистого эндотелия у больных ВП с различной степенью тяжести ЭИ (M±m)

Показатели	Контрольная группа	Степень эндогенной интоксикации		
		I	II	III
ЭЗВД, %	9,8±0,8	$\frac{11,0 \pm 0,6}{10,5 \pm 1,2}$	$\frac{4,5 \pm 0,5^{*,\wedge}}{10,4 \pm 1,1^{\#}}$	$\frac{-5,0 \pm 0,5^{**,\wedge 1,2}}{8,3 \pm 1,4^{\#}}$
Пиковая скорость кровотока (ПСК), мм/с	50,8±4,7	$\frac{42,7 \pm 3,4}{44,7 \pm 1,7}$	$\frac{38,7 \pm 2,7}{41,5 \pm 2,7}$	$\frac{18,4 \pm 2,3^{**,\wedge 1,2}}{43,5 \pm 3,7^{\#}}$

Примечание. «Звездочка» (*) означает разница по сравнению с контролем * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; \wedge — разница между показателями соответствующей степени ЭИ; # — разница до и после лечения.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, ЭЗВД у больных ВП достоверно изменялась по мере накопления в организме токсикантов эндогенного происхождения. Так, при II степени ЭИ вазомоторная активность сосудистого эндотелия по сравнению с контролем снижалась на 54,1% раза ($p < 0,05$), а при III степени была зарегистрирована парадоксальная вазоконстрикция. Одновременно в группе больных ВП с III степенью ЭИ достоверно снижалась ПСК в плечевой артерии в 2,8 раза в сравнении с контролем ($p < 0,05$). После проведенной терапии ВП было установлено восстановление вазомоторной функции сосудистого эндотелия. Корреляционный анализ величин ЭЗВД и гематологических

показателей ЭИ выявил наличие сильной прямой связи (ЛИИ $r=0,8$, ЯИИ $r=0,6$, ГПИ $r=0,7$, во всех случаях $p<0,05$).

Полученные в нашей работе данные свидетельствуют об иницирующем эффекте ЭИ на развитие эндотелиальной дисфункции при ВП, которая ассоциируется с ингибированием способности эндотелиоцитов вырабатывать вазоактивные факторы, регулирующие тонус артериол и участвующие в поддержании уровня артериального давления, что является триггером нарушения циркуляторного гомеостаза.

Состояние гемодинамики малого круга кровообращения у больных с ВП с различной степенью тяжести ЭИ оценивали по показателям систолического и диастолического градиента давления легочной артерии (СГДЛА и ДГДЛА соответственно). Полученные результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели градиента давления
легочной артерии у больных ВП с различной степенью тяжести ЭИ (M±m)

Показатели	Контрольная группа	Степень эндогенной интоксикации		
		I	II	III
СГДЛА, мм рт. ст.	28,7±0,7	30,0±0,9	32,1±0,9*	34,5±1,3 ^{**^1,2}
		27,8±0,6	27,0±0,5 [#]	30,6±0,7 [#]
ДГДЛА, мм рт. ст.	12,8±0,4	12,8±0,2	13,4±0,5	14,8±0,5*
		12,2±0,2	12,8±0,2	12,2±0,3 [#]

Примечание. «Звездочка» (*) означает разница по сравнению с контролем * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; ^ — разница между показателями соответствующей степени ЭИ; # — разница до и после лечения.

Так, изменения гемодинамики в малом круге у больных ВП характеризовались определенной направленностью в сторону повышения СГДЛА и ДГДЛА по мере нарастания ЭИ. При I степени ЭИ незначительно возрастал уровень СГДЛА, II степень сопровождалась достоверным увеличением показателя СГДЛА по сравнению с группой контроля на 11,8% ($p<0,05$). При III степени ЭИ повышались величины СГДЛА на 7,4% в сравнении с II степенью ЭИ, 15,0% — с I степенью, 20,2% — по сравнению с контролем, во всех случаях $p<0,05$. Уровень ДГДЛА при III степени ЭИ достоверно превысил показатели контроля на 15,6% соответственно ($p<0,05$). На фоне проведенного лечения достоверно улучшался уровень артериального давления в легочной артерии, что подтверждает снижение СДГЛА и ДГДЛА. Так, в группе больных ВП с II и III степени ЭИ уменьшились величины СДГЛА на 15,8% и 11,3%, а уровень ДГДЛА при III степени ЭИ уменьшился на 17,5% соответственно в сравнении с показателями до лечения ($p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно) и достиг контрольных величин.

При выполнении корреляционного анализа показатели гемодинамики малого круга кровообращения показали сильную прямую связь с гематологическими показателями выраженности ЭИ (СГДЛА и ДГДЛА с ЛИИ $r=0,6$ и $0,7$, ГИИ $r=0,7$ и $0,7$ и ЯИИ $r=0,5$ и $0,5$ во всех случаях $p<0,05$) и обратную связь с величиной ЭЗВД (СГДЛА $r=-0,6$ и ДГДЛА $r=-0,7$, $p<0,05$).

Итак, у большинства больных ВП при III степени ЭИ формируется легочная гипертензия, характеризующаяся повышением сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения на фоне снижения эффективности местных механизмов регуляции циркуляторного гомеостаза. Результирующим клиническим проявлением данной патологии является выраженное нарушение функции внешнего дыхания по рестриктивному типу.

Согласно данным литературы нейрогуморальные нарушения в механизмах местной регуляции периферического кровообращения у больных ВП могут быть инициированы ЭИ, что подтверждается манифестирующими проявлениями при максимальной степени эндотоксикоза [4]. По нашему мнению, это связано с повреждающим воздействием эндотоксинов (продуктов перекисного окисления липидов, молекул средней массы) на стенки сосудов, что приводит к возникновению резистентности миоцитов к стимулирующему воздействию эндотелийзависимых факторов вазодилатации и в конечном счете — к парадоксальной вазоконстрикторной реакции на экспрессию оксида азота. Последствиями этого процесса может являться каскад патогенетических реакций, ассоциирующихся с тяжелым течением ВП: повышение проницаемости артериальных сосудов, экстравазация внутрисосудистой жидкости, возрастание гематокрита, сгущение крови и застой как в малом, так и в большом круге кровообращения [5]. При этом нарастание воспалительного инфильтрата в легком и, как следствие, усиление механической компрессии на легочные артериолы способно вызывать повышение артериального давления в легочной артерии. Таким способом замыкается порочный круг, в основе которого лежит эндотелиальная дисфункция, а результирующим эффектом являются развитие острой дыхательной недостаточности, нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, гипотензия и гипоксия, что в значительной мере усугубляет течение заболевания [5, 7].

Выводы

1. У больных внебольничной пневмонией с III степенью эндогенной интоксикации индуцируются эндотелиальная дисфункция и снижение скорости кровотока в артериальном русле, что ассоциируется с ингибированием местных механизмов регуляции кровообращения.

2. Уровень артериального давления в легочной артерии у больных внебольничной пневмонией при нарастании эндогенной интоксикации прогрессивно увеличивается, достигая легочной гипертензии при III степени эндотоксикоза.

3. Патогенетическая терапия внебольничной пневмонии в значительной мере нивелирует нарушения циркуляторного гомеостаза, инициированные эндогенной интоксикацией, корректируя в равной степени эндотелиальную дисфункцию и легочную гипертензию.

Список литературы

1. Бродская Т.А. Клинико-функциональная оценка суточной динамики артериального давления и сосудодвигательной функции эндотелия у больных пневмонией: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Владивосток, 2002. – 22 с.
2. Ким А.П. Оценка психофизиологического статуса больных внебольничной пневмонией с различной степенью тяжести эндогенной интоксикации / А.П. Ким, В.Н. Котельников, А.Б. Макаров, А.В. Дергунов, Б.И. Гельцер // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1 – С. 279–283.
3. Лужников Е.А. Медицинская токсикология / Е.А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2012. – 928 с.
4. Макаров А.Б. Патогенетическая оценка эндогенной интоксикации у больных с острым аппендикулярным перитонитом: дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2010. – 113 с.
5. Столярова Н.А. Интенсивная терапия острой распространенной пневмонии на основе разгрузки малого круга кровообращения: дис. ... канд. мед. наук: – Саратов, 2007. – 150 с.
6. Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике/ А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов и др. – М.: Атмосфера, 2005, 106 с.
7. Charles H.N. Community-Acquired Respiratory Infection: Antimicrobial Management. – CRC Press, 2005. – 322 p.

Рецензенты:

Невзорова В.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии ФПК и ППС, Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток;

Калинский П.П., д.м.н., доцент, профессор кафедры психиатрии, неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток.