

УДК 612.273.2+616-002]:[616.127-007.61:616.24-007.272-036.12

## РОЛЬ ГИПОКСЕМИИ И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ МИОКАРДИАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

М.Ф. Киняйкин

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

*Ключевые слова:* системное воспаление, гипоксемия, легочная гипертензия, гипертрофия миокарда.

У 41 пациента 47–75 лет с хронической обструктивной болезнью легких оценена связь между состоянием миокарда, уровнем гипоксемии и выраженностью системного воспаления. Показано, что по мере прогрессирования заболевания и увеличения выраженности гипоксемии усиливаются процессы системного воспаления, что сопровождается нарастанием легочной гипертензии, степени компенсаторной гипертрофии стенки правого желудочка и дистрофии миокарда обоих желудочков.

Легочная гипертензия (ЛГ) и хроническое легочное сердце являются прогностически неблагоприятными осложнениями хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Хроническое легочное сердце занимает второе место в структуре причин смерти больных ХОБЛ, уступая лишь дыхательной недостаточности [12].

Хроническое легочное сердце является следствием заболеваний, вызывающих легочную артериальную гипертензию. Легочная артериальная гипертензия обуславливает гипертрофию и дилатацию правого желудочка и со временем может привести к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности [2, 13]. В последние годы подчеркивается, что в патогенезе хронического легочного сердца важную роль играет не только гипертрофия правого желудочка, но и развитие гипоксической и метаболической дистрофии миокарда [4, 6].

Гипоксемии отводится важная роль в патогенезе хронического легочного сердца. В ответ на местную альвеолярную гипоксию срабатывает легочно-артериальный рефлекс Эйлера–Лильестранда, приводящий к спазму сосудов легочной артерии с развитием ЛГ и гипертрофией правого желудочка. Доказана прямая зависимость между тяжестью ЛГ и степенью артериальной гипоксемии [11]. В последние годы активно обсуждается роль гипоксемии в развитии системного воспаления и дисфункции эндотелия легочных сосудов при ХОБЛ [1].

Воспаление, как местное, так и системное, играет ключевую роль в развитии ХОБЛ. Показано, что при данной патологии повышается уровень многих маркеров воспаления (С-реактивного белка, фибриногена, лейкоцитов крови, провоспалительных цитокинов) [9]. Динамика уровня цитокинов в бронхиолоальвеолярном лаваже и сыворотке крови является определяющим показателем при оценке степени активности воспалительного процесса и критерием эффективности проводимой терапии [1, 5, 9]. Недавно были представлены данные о взаимосвязи маркеров системного

воспаления и ЛГ у больных ХОБЛ. Обнаружено, что уровни С-реактивного белка и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) были существенно выше у больных с ЛГ [10]. При проведении множественного линейного регрессионного анализа оказалось, что лишь два фактора – степень гипоксемии и уровень С-реактивного белка – являются независимыми предикторами ЛГ.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать предположение о наличии у больных ХОБЛ определенной взаимосвязи между уровнем гипоксемии, показателем системного воспаления, степенью ЛГ и выраженностью миокардиальных повреждений (гипертрофии правого, дистрофии правого и левого желудочков).

**Материал и методы.** Обследован 41 больной ХОБЛ (2 женщины и 39 мужчин) в возрасте от 47 до 75 лет. Все больные курили. Индекс курящего человека составил – 269,5 $\pm$ 22,2, количество пачко-лет – 46,3 $\pm$ 2,8. Согласно критериям GOLD, ХОБЛ средней степени тяжести определялась у 15, тяжелой – у 17, крайне тяжелой – у 9 больных.

Помимо общеклинического обследования при поступлении всем больным определяли парциальное напряжение газов (O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub>) в артериальной крови с помощью аппарата Blood Easy Gas (США), насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом – с помощью пульсоксиметра Nonin oxup (США). Критерием наличия гипоксемии считали уровень парциального напряжения кислорода крови менее 80 мм рт. ст., и уровень насыщения гемоглобина кислородом ниже 95%.

Эхокардиографию проводили на аппарате Shimadzu SDU-2200 с использованием датчика (частота 2,75 МГц) с одновременной регистрацией двухмерной эхокардиограммы и доплерэхокардиограммы в импульсном режиме. Определяли толщину передней стенки правого желудочка и систолическое давление в легочной артерии (по степени регургитации на трехстворчатом клапане). О распространенности дистрофических изменений миокарда правого и левого желудочков судили по данным компьютерной электрокардиотопографии, которую выполняли при помощи автоматизированной системы электрокардиографической диагностики «Ритм-М». Использовали многоэлектродный пояс (65 униполярных отведений) с последовательным наложением его на грудную клетку спереди (передняя картограмма), справа (правая картограмма), на живот (нижняя картограмма) и на грудную клетку сзади (задняя картограмма) [7, 8]. Таким образом, количество униполярных отведений увеличивалось до 260, что позволяло проследить электрический потенциал сердца во всех его областях.

Таблица 1

Характеристика изучаемых показателей у больных ХОБЛ в зависимости от наличия гипоксемии

Группа	Уровень маркеров воспаления <sup>1</sup>				Эхокардиографические показатели <sup>1</sup>		КЭКГ <sup>2</sup>
	Фг, г/л	ФНОα, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-1α, пг/мл	СДЛА, мм рт.ст.	ТПСПЖ, мм	
1-я	3,5±0,2 <sup>3</sup>	58,3±10,8 <sup>3</sup>	59,1±11,4 <sup>3</sup>	2,2±0,3 <sup>3</sup>	22,00±1,66	0,473±0,002	2,4±0,4
2-я	4,9±0,6 <sup>3,4</sup>	75,3±17,4 <sup>3</sup>	145,0±20,8 <sup>3,4</sup>	1,7±0,4 <sup>3</sup>	29,70±1,77 <sup>3,4</sup>	0,555±0,015 <sup>3,4</sup>	4,2±0,5 <sup>4</sup>
Контроль	3,0±0,1	7,8±1,9	10,4±2,1	0,6±0,1	21,75±1,55	0,450±0,014	-

<sup>1</sup> Фг – фибриноген, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ТПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка.<sup>2</sup> Компьютерная электрокардиограмма, кол-во зон дистрофии на 1 больного.<sup>3</sup> Разница с контролем статистически значима.<sup>4</sup> Разница с 1-й группой статистически значима.

Концентрацию провоспалительных цитокинов – интерлейкина-(ИЛ)-1α, ФНОα, ИЛ-6 – в сыворотке крови определяли твердофазным иммуноферментным методом с применением коммерческих тест-систем (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург). Уровень фибриногена определяли по З.С. Баркагану и А.П. Момот (2001) с использованием наборов реактивов фирмы «Технология-стандарт» (г. Барнаул) [3].

Все пациенты были разбиты на две сопоставимые по возрасту группы:

1-я группа (24 человека) – больные с нормальными показателями парциального напряжения кислорода артериальной крови (>80 мм рт. ст.) и насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (>95 %);

2-я группа (17 человек) – больные с гипоксемией: парциальное напряжение кислорода менее 80 мм рт. ст. и насыщение гемоглобина кислородом менее 95 %.

Контролем послужили данные обследования 26 здоровых лиц (доноры краевой станции переливания крови), не имеющих хронической бронхолегочной патологии и изменений на электрокардиограмме.

Полученные результаты обработаны статистически при помощи пакета прикладных программ Excel 7.0 и Statistica 8.0. с использованием непараметрических и параметрических критериев.

**Результаты исследования.** У больных ХОБЛ в момент поступления выявлено достоверное увеличение уровней фибриногена и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1α, ФНОα, ИЛ-6). Причем во 2-й группе эти изменения были более значимыми, чем в 1-й, что свидетельствует о более выраженном системном воспалении. Статистически значимые различия между группами отмечены по уровням фибриногена и ИЛ-6 (табл. 1).

При сравнении эхокардиографических признаков ЛГ и хронического легочного сердца выявлено, что у больных с нормальной оксигенацией крови их показатели не отличались от показателей контроля. У пациентов же с явлениями гипоксемии регистрировались повышенные цифры систолического давления в легочной артерии и утолщение передней стенки правого желудочка – то есть признаки хронического легочного сердца. Причем данные изменения были достоверны как по сравнению с нормой, так и по сравнению с группой без гипоксемии (табл. 1).

Анализ компьютерных электрокардиограмм показал значительную распространенность дист-

рофических изменений миокарда у больных ХОБЛ с преобладанием изменений в правожелудочковой, заднедиафрагмальной и заднебазальной областях левого желудочка. Во 2-й группе данные изменения были достоверно более выражены, чем в группе пациентов с нормальными показателями сатурации и парциального напряжения кислорода в артериальной крови (табл. 1).

**Обсуждение полученных данных.** Из вышеизложенного видно, что имеется взаимосвязь между степенью гипоксемии, уровнем маркеров воспаления, степенью ЛГ, гипертрофией правого и дистрофией миокарда правого и левого желудочков при ХОБЛ. По мере увеличения тяжести заболевания и нарастания гипоксемии усиливаются процессы системного воспаления, что сопровождается увеличением ЛГ, компенсаторной гипертрофии правого желудочка, дистрофическими изменениями миокарда обоих желудочков. Для подтверждения взаимосвязи между степенью гипоксемии, уровнем маркеров воспаления, ЛГ, гипертрофией правого желудочка, дистрофией миокарда обоих желудочков у больных ХОБЛ проведен корреляционный анализ между исследуемыми величинами.

Зарегистрированы прямая достоверная связь между толщиной передней стенки правого желудочка и систолическим давлением в легочной артерии, обратная достоверная связь между насыщением гемоглобина артериальной крови кислородом, толщиной передней стенки правого желудочка и систолическим давлением в легочной артерии, прямая достоверная связь между уровнем фибриногена, толщиной передней стенки правого желудочка и систолическим давлением в легочной артерии, а также между уровнем ФНОα, систолическим давлением в легочной артерии и толщиной передней стенки правого желудочка, между уровнем ФНОα и выраженностью дистрофических изменений миокарда (табл. 2). Между уровнями ИЛ-1, ИЛ-6 и систолическим давлением в легочной артерии, толщиной передней стенки правого желудочка, выраженностью дистрофии миокарда достоверных взаимосвязей не зарегистрировано.

У больных ХОБЛ с явлениями гипоксемии (2-я группа) уровень маркеров системного воспаления, цифры систолического давления в легочной артерии, толщины передней стенки правого желудочка, а также распространенность дистрофических изменений

Таблица 2

Наличие и уровень взаимосвязи между изучаемыми показателями (непараметрический метод Спирмена)

Сравниваемые величины <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Характеристика связи
ТПСПЖ/СДЛА	0,398	Умеренная прямая достоверная
ТПСПЖ/SaO <sub>2</sub>	-0,170	Слабая обратная достоверная
СДЛА/SaO <sub>2</sub>	-0,253	Умеренная обратная достоверная
ТПСПЖ/Фг	0,179	Слабая прямая достоверная
СДЛА/Фг	0,252	Умеренная прямая достоверная
СДЛА/ФНОα	0,258	Умеренная прямая достоверная
ТПСПЖ/ФНОα	0,406	Умеренная прямая достоверная
Дистр. /ФНОα	0,363	Умеренная прямая достоверная
ТПСПЖ/Дистр.	0,276	Умеренная прямая достоверная

<sup>1</sup> ТПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, SaO<sub>2</sub> – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом, Фг – фибриноген, Дистр. – дистрофия по данным компьютерной электрокардиографии.

<sup>2</sup> Коэффициент корреляции.

миокарда оказались существенно выше, чем в 1-й группе. Такая взаимосвязь гипоксемии с сопряженными нарушениями системы иммунитета, ЛГ, дистрофией миокарда и гипертрофией правого желудочка свидетельствует о том, что гипоксемия играет значимую роль в патогенезе формирования воспалительной реакции у данного контингента больных, развитии дистрофии миокарда, ЛГ и хронического легочного сердца. Возможно, более существенные нарушения изучаемых показателей у больных ХОБЛ с гипоксемией связано с тем, что в данную группу попали более тяжелые пациенты с выраженными системным воспалением и нарушениями функции внешнего дыхания. Так, в группе с гипоксемией объем форсированного выдоха за 1 с составил 37,4±3,8% к должному, а в 1-й группе – 52,0±3,5% к должному. Различия по этому показателю между группами статистически значимы. Таким образом, по мере прогрессирования заболевания, ухудшения показателей функции внешнего дыхания, нарастания гипоксемии усиливаются процессы системного воспаления, что сопровождается нарастанием явлений ЛГ, компенсаторной гипертрофией правого желудочка, дистрофическими изменениями миокарда.

## Выводы

1. Выявлена взаимосвязь между степенью гипоксемии, уровнем маркеров воспаления, степенью легочной гипертензии и гипертрофией миокарда правого желудочка у больных ХОБЛ.

2. По мере увеличения тяжести заболевания и нарастания гипоксемии увеличивается интенсивность системного воспаления, что сопровождается увеличением ЛГ, компенсаторной гипертрофией правого желудочка и развитием дистрофии миокарда.

3. В развитии дистрофии миокарда, ЛГ и хронического легочного сердца при ХОБЛ, помимо гипоксемии, определенную патогенетическую роль играет системное воспаление.

## Литература

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное вовлечение // *Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008. С. 131–149.*
2. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008. С. 303–321.*
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. 286 с.
4. Киняйкин М.Ф., Суханова Г.И., Удовиченко И.А., Кондрашова Е.А. Миокардиальные повреждения у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология. 2008. № 5. С. 71–74.*
5. Кузнецова Т.А., Киняйкин М.Ф., Буякова Е.Д. и др. Динамика гуморальных факторов естественной резистентности у больных хроническими обструктивными болезнями легких под влиянием иммунокоррекции // *Цитокины и воспаление. 2007. № 4. С. 59–62.*
6. Ландышева И.В., Григоренко А.А., Ландышев С.Ю., Дубяга Е.В. Клинико-функциональные, метаболические и морфологические особенности формирования хронического легочного сердца при хроническом обструктивном бронхите. Благовещенск: Зея, 2008. 176 с.
7. Полянская В.Е. Метод компьютерной электрокардиографии в диагностике инфаркта миокарда, скрытой коронарной недостаточности и прогнозировании эффективности лечения нитратами: дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 1997. 236 с.
8. Удовиченко И.А. Метод компьютерной электрокардиографии в диагностике инфарктов миокарда и блокад сердца: дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2004. 223 с.
9. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // *Thorax. 2004. Vol. 59. P. 574–580.*
10. Joppa P., Petrasova D., Stancak B., Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension // *Chest. 2006. Vol. 130. P. 326–333.*
11. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in COPD // *Monaldi Arch. Chest. Dis. 2003. Vol. 59. P. 250–253.*
12. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure // *Monaldi Arch. Chest Dis. 1997. Vol. 52. P. 43–47.*
13. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale // *Heart. 2003. Vol. 89. P. 225–230.*

Статья подготовлена по результатам Всероссийской конференции с элементами научной школы «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине» в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы» по лоту № 6 шифр: 2010-2.1-101-195.

Поступила в редакцию 23.12.2010

## ROLE OF HYPOXEMIA AND SYSTEMIC INFLAMMATION IN FORMING MYOCARDIAL LESIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

M.F. Kinyaikin

Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia)

**Summary** – The author estimates ties between the state of myocardium, level of hypoxemia and intensity of systemic inflammation in 41 patients aged 47 to 75 years suffering from chronic obstructive lung disease. As indicated, as the disease progresses and hypoxemia intensity increases, the systemic inflammation processes intensity that results in growing pulmonary hypertension, extent of compensatory hypertrophy of right ventricle, and myocardial dystrophy of both ventricles. **Key words:** systemic inflammation, hypoxemia, pulmonary hypertension, myocardial hypertrophy.