



Шифр специальности: 03.01.04; 14.01.04

УДК 616-06:616.24-008.47:616.15

ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕМОГЛОБИНА И ИНДЕКС ИШЕМИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХОБЛ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Л.Н. Цветикова¹, Ю.Н. Черных², О.Н. Петренко²

¹ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
НИИ экспериментальной биологии и медицины, старший научный сотрудник
ул. Студенческая, 10, Воронеж, Россия, 394036
tsvn@bk.ru

²Кафедра патологической физиологии, ассистент
ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
ул. Студенческая, 10, Воронеж, Россия, 394036

В статье представлены результаты исследования уровня производных гемоглобина и индекса ишемии миокарда у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких II стадии и хронической обструктивной болезнью легких II стадии с сопутствующей ишемической болезнью сердца. При развитии коморбидного состояния наблюдается возрастание производных гемоглобина, уровня малонового диальдегида, индекса ишемии миокарда и снижение степени насыщения гемоглобина кислородом, активности супероксиддисмутазы, что свидетельствует о развитии гипоксии в большей степени при сочетанной патологии. Очевидно, карбокси- и метгемоглобин могут являться предикторами ишемической болезни сердца на II стадии развития хронической обструктивной болезнью легких, при этом следует обратить внимание на индивидуальную динамику возрастания уровня дериватов гемоглобина.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, индекс ишемии миокарда, производные гемоглобина, супероксиддисмутаза, малоновый диальдегид.

Среди форм гемоглобина карбоксигемоглобин (COHb) и метгемоглобин (MtHb) имеют особое значение для нормальной жизнедеятельности: представляют собой патологические формы транспортного белка крови гемоглобина (Hb). COHb является результатом прочного связывания оксида углерода(II) (CO) с гемом. MtHb рассматривается как продукт воздействия окислителей на атом железа гема с переходом последнего в форму железа (III).

Табачный дым содержит порядка 4% CO, вследствие чего у курильщиков концентрация COHb в крови составляет в среднем 3% и более. Энд-

генно образующийся CO, связываясь с гемоглобином, в норме обеспечивает концентрацию COHb в крови в пределах 0,5—1,0%. Помимо снижения способности гемоглобина к оксигенации в легких, COHb и MtHb также затрудняют отдачу гемоглобином кислорода в тканях. Следствием этого процесса является гипоксия, пропорциональная содержанию данных форм гемоглобина. Как правило, тяжесть интоксикации тем выше, чем меньше исходное содержание общего гемоглобина в крови [5; 14].

Вследствие снижения кислородтранспортной функции развивается прогрессирующая гипоксия,



Электронный научно-образовательный
Вестник
 Здоровье и образование в XXI веке

2015, том 17 [6]

которой подвержены в большей степени органы с высоким уровнем метаболизма (головной мозг, сердце, печень) [10].

Важнейшим методом диагностики хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на этапе лабораторно-инструментального обследования является исследование функции внешнего дыхания. Этот метод необходим не только для постановки диагноза, но и для определения тяжести заболевания, подбора индивидуальной терапии, оценки эффективности ее проведения, уточнения прогноза течения заболевания и проведения экспертизы трудоспособности.

Стандарты исследования состояния больных ХОБЛ в отношении лабораторной диагностики включают в себя исследование газов (при этом пульсоксиметрия показана для определения необходимости оксигенотерапии) и клинический анализ крови. Нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом — признаки обострения заболевания. С развитием гипоксемии у больных с преимущественным бронхитическим типом ХОБЛ формируется полицитемический синдром (повышение числа эритроцитов, высокий уровень гемоглобина, низкая СОЭ, повышение гематокрита и повышенная вязкость крови). Выявленная анемия может быть причиной усиления одышки.

Недостаток кислорода приводит к изменениям метаболизма кардиомиоцитов. Кислород, необходимый организму для функционирования дыхательной цепи, становится одновременно токсичным веществом. В клетках образуются активные формы кислорода (АФК) супероксидный анион-радикала, гидроксил-радикал, оксид азота, а также потенциальные эндогенные прооксиданты, такие, как пероксид водорода, синглентный кислород, гипохлорная кислота, пероксинитрит и др., которые инициируют свободно-радикальное окисление и образование первичных и вторичных продуктов пероксидного окисления липидов: гидроперексидей, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида (МДА) и др. Данные метаболиты могут послужить причиной повреждения мембраны клеток при ишемии (реперфузии), а также разобщающим факто-

ром между биологическим окислением и окислительным фосфорилированием, в результате чего угнетается энергообразование и прогрессирует гипоксия [1; 12], что приводит к усугублению уже имеющийся ишемии миокарда.

Основной сопутствующей ХОБЛ патологией является заболевание сердечно-сосудистой системы [2]. В клинической практике сочетание этих заболеваний часто встречается у одного пациента, значительно увеличивая тяжесть клинических проявлений, а коморбидность приводит к полипрагмазии, способствует возрастанию вероятности развития побочных эффектов лекарственных препаратов.

У работников предприятий с вредными условиями труда в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 302н от 21.09.2011 определение уровня СОНб и МтНб является обязательным при диспансеризации. Стоит отметить, что среди пациентов, страдающих ХОБЛ подавляющее большинство являются курильщиками или работниками производств. В связи с этим в нашем исследовании мы проводим анализ возможности применения измерения концентрации данных дериватов гемоглобина как маркеров развития коморбидного состояния (ХОБЛ с сопутствующей ИБС).

Целью исследования было выяснение взаимосвязи между уровнем производных гемоглобина и индексом ишемии миокарда у пациентов с диагнозом ХОБЛ с сопутствующей ишемической болезнью сердца, а также поиск новых предикторов данных заболеваний.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базе пульмонологического отделения городской клинической больницы № 20 г. Воронежа, научно-исследовательском институте экспериментальной биологии и медицины Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко. Под наблюдением находилось 40 больных с диагнозом «ХОБЛ II стадии с сопутствующей ИБС, стабильная стенокардия напряжения, ФК II. Гипертоническая болезнь II—III стадии, степень АГ I — II, риск IV» и 30 больных

Электронный научно-образовательный
Вестник
 Здоровье и образование в XXI веке

2015, том 17 [6]



ХОБЛ II стадии. Диагноз ХОБЛ и ИБС установлен согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), подготовленной Всемирной организацией здравоохранения, Женева, 1992. При отборе больных для исследования учитывали длительность заболевания, пол, возраст, наличие сопутствующей патологии.

Критерии включения больных в исследуемые группы: стационарные и амбулаторные больные обоего пола ХОБЛ II стадии с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения I—II ФК, Гипертоническая болезнь II-III стадии, степень АГ I—II, риск IV возраст 41—75 лет, длительность заболевания ХОБЛ более 5 лет.

Критерии исключения: отказ больного от динамического наблюдения, лечения и обследования, декомпенсированная сердечная недостаточность, острый коронарный синдром, ИБС стабильная стенокардия напряжения III—IV ФК, онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, фотодерматозы, другие заболевания бронхолегочной системы. В работе использованы общеклинические и специальные методы исследования.

В комплекс общеклинических исследований входили: данные объективного осмотра и обследования больного, функциональное обследование внешнего дыхания, показатели насыщения гемоглобина кислородом оценивались при проведении пульсоксиметрии, лабораторные анализы (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови).

Пульсоксиметрия — неинвазивный метод измерения насыщения артериальной крови кислородом (сатурации крови). Показатель измерения выражается в процентах содержания оксигемоглобина в артериальной крови. Методика измерения сатурации крови основана на поглощении красного спектра света гемоглобином крови. Степень поглощения зависит от связывания кислорода с гемоглобином (венозная кровь — пурпурный цвет, артериальная кровь — алая кровь). Красный спектр света проходя через алую кровь поглощается больше, а через пурпурную кровь — меньше. Степень поглощения красного спектра оценивается в процентах. На этом базируется способность

пульсоксиметра устанавливать степень сатурации крови. Пульсоксиметр также фиксирует изменение толщины капилляра, через который проходит кровь: каждое сокращение сердца увеличивает количество крови в капилляре, что отражает частоту сердечных сокращений [11].

Электрокардиографическое исследование осуществлялось аппаратами «Schiller» и «MAC-1200 ST», суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.

Для определения концентраций СОHb и MtHb использовались стандартные методики, основанные на спектрофотометрическом методе исследования [7]. Определение уровня малонового диальдегида осуществляли по методу [8; 13], окислительно-модифицированных белков по методу [3; 4], активности супероксиддисмутазы по методу [6; 9] в сыворотке крови пациентов исследуемых групп.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с помощью ПК Pentium V (Excel 2007, Statistica 7.0) с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение.

Общее состояние больных при поступлении было удовлетворительным. У большинства больных регистрировались характерные симптомы. Доминирующими жалобами больных являлись жалобы на заложенность в грудной клетке, кашель с трудно отходимой мокротой, одышку, головные боли; ощущения шума в голове; появления кругов, пятен, ощущение пелены, тумана перед глазами; «пульсации» в голове; неустойчивость настроения; боли за грудиной при ходьбе на 200—500 м, иррадиирующие в левую руку, купируемые в покое и/или после приема нитроглицерина. Реже больные этой группы предъявляли жалобы на раздражительность и сердцебиения. Тяжесть состояния больных ХОБЛ определяется в первую очередь выраженностью бронхиальной обструкции, в связи с чем, наряду с клиническими признаками, в классификацию обязательно вводятся показатели бронхиальной проходимости. У всех исследуемых больных отмечалась значительная бронхиальная обструкция.

В результате проведения спирографии (метода графической регистрации изменения легочных





объемов при выполнении различных дыхательных маневров, с помощью которого определяют показатели легочной вентиляции, легочные объемы и емкости (емкость включает несколько объемов), выявлено снижение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) при коморбидном состоянии. В частности, показатели ФВД у пациентов ХОБЛ и ХОБЛ с сопутствующей ИБС составляют: форсированная жизненная емкость легких (FVC, л) $69,9 \pm 2,0$ и $65,6 \pm 1,1$; объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV_1 , л/с) $66,7 \pm 1,5$ и $64,5 \pm 1,0$; индекс Тиффно (FEV_1/VC , %) $67,0 \pm$

$\pm 1,0$ и $64,5 \pm 1,0$; максимальная объемная скорость при выдохе 25—75% жизненной емкости легких (FEF_{25-75} , л/с) $56,7 \pm 1,5$ и $51,2 \pm 2,4$ соответственно (достоверность отличий от контрольных значений, $p < 0,05$).

Концентрация СОНб и МтНб у больных ХОБЛ с сопутствующей ишемической болезнью сердца возрастает в 2,5 и 4 раза по сравнению с данными пациентов, страдающими только ХОБЛ, соответственно (рис. 1). При этом уровень общего гемоглобина и производных гемоглобина укладывается в референтные интервалы.

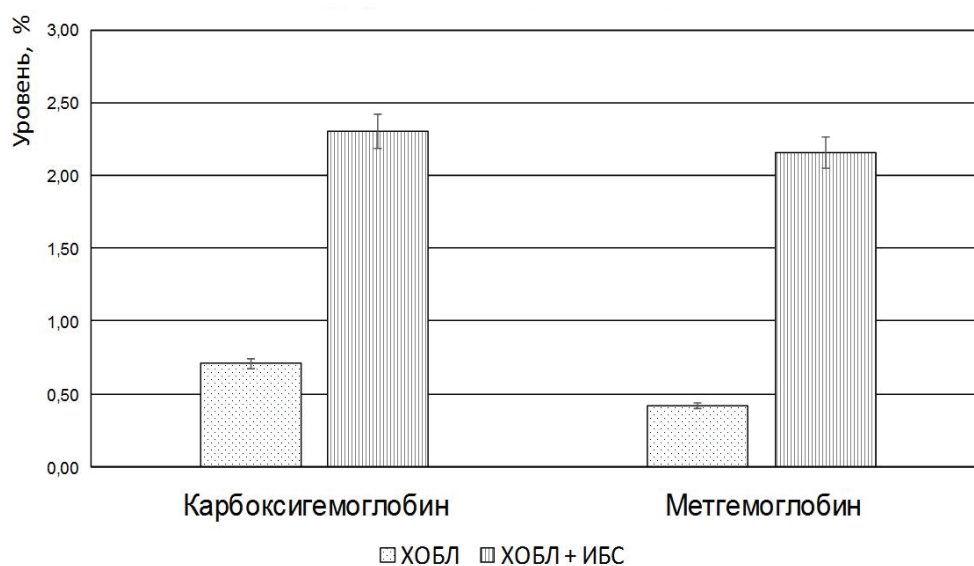


Рис. 1. Уровень карбокси- и метгемоглобина у больных ХОБЛ и ХОБЛ сопутствующей ИБС

Степень насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2) незначительно возрастает у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей ИБС относительно пациентов ХОБЛ ($93,65 \pm 0,06$ и $92,89 \pm 0,07\%$ соответственно ($p < 0,05$)). Необходимо отметить, что полученные результаты пульсоксиметрии согласуются с данными анализа уровня концентрации производных гемоглобина.

Уровень малонового диальдегида увеличивается на 20%, а уровень активности супероксиддис-

мутазы снижается на 30% у пациентов с коморбидным состоянием по сравнению с пациентами, страдающими только ХОБЛ (табл. 1). При этом степень окислительной модификации белка достоверно не изменяется, что позволяет предполагать развитие начальной стадии гипоксии.

Мониторинг ЭКГ по Холтеру позволил оценить индекс ишемии миокарда, который возрастает на 8% при коморбидном состоянии (рис. 2).





Таблица 1

**Некоторые параметры оксидативного стресса
 у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ с сопутствующей ИБС**

Группа	МДА, нмоль/л	ОМБ, нмоль/мг белка	СОД, Ед/мл
ХОБЛ	13,03 ± 0,94	71,12 ± 3,17	0,56 ± 0,07
ХОБЛ + ИБС	15,45* ± 1,29	75,16 ± 2,05	0,39* ± 0,06

Примечание: *достоверность различий между исходными и конечными значениями исследуемых показателей в каждой группе, $p < 0,05$.

Индекс ишемии миокарда

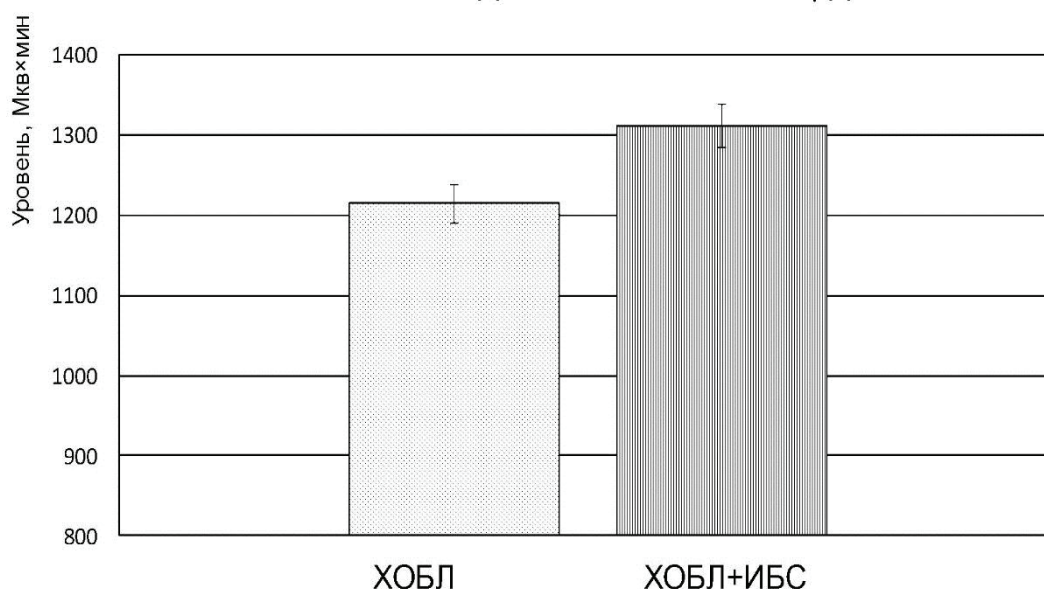


Рис. 2. Индекс ишемии миокарда у больных ХОБЛ и ХОБЛ с сопутствующей ИБС

Таким образом, при развитии ХОБЛ II стадии с сопутствующей ИБС наблюдается возрастание производных гемоглобина, уровня малонового диальдегида, индекса ишемии миокарда, и снижение показателей ФВД, степени насыщения гемоглобина кислородом и активности супероксиддисмутазы, что свидетельствует о развитии гипоксии в большей степени при данной патологии. Очевидно, карбокси- и метгемоглобин могут являться предикторами ИБС на II стадии развития ХОБЛ. Однако, следует обратить при этом внимание на ин-

дивидуальную динамику возрастания уровня дегидратов гемоглобина у пациентов, страдающих ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болотских В.И., Черных Ю.Н., Макеева А.В., Цветикова Л.Н. Динамика показателей оксидативного стресса у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС на фоне комплексного лечения с применением низкоинтенсивного лазерного излучения и триметазида // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. № 10—2. С. 157—160.





2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: пер. с англ. / под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 80 с.

3. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, методом её определения // Вопросы медицинской химии. 1995. Т. 41. № 1. С. 24—26.

4. Дубинина Е.Е., Морозова М.Г., Леонова Н.В., Гампер Н.Л., Солитернова И.Б., Нуллер Ю.Л., Гутма Г.Б., Ковругина С.В. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация) [Электронный ресурс] // Вопросы медицинской химии. 2000. Т. 4. URL: <http://medi.ru/pbmc/88.htm>.

5. Лужников Е.А., Остапенко Ю.Н., Суходолова Г.Н. Неотложные состояния при острых отравлениях М.: МедпрактикаМ, 2001. 219 с.

6. Матюшин Б.Н., Логинов А.С., Ткачев В.Д. Определение супероксиддисмутазной активности в материалах пункционной биопсии печени при её хроническом поражении // Лабораторная дело. 1991. № 7. С. 16—19.

7. Методы лабораторных исследований, используемые при диспансеризации рабочих с вредными условиями труда. Методические рекомендации // под ред. Н.В. Ревновой и Л.Э. Горна. М., 1980. 75 с.

8. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Методы определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977. 392 с.

9. Чвари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод ее определения в биологических материалах // Лабораторное дело. 1985. № 11. С. 678—681.

10. Черных Ю.Н., Болотских В.И., Цветикова Л.Н. Динамика показателей функции внешнего дыхания, насыщения гемоглобина кислородом и индекса ишемии у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС до и после лечения // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2014. № 1. С. 43—48.

11. Grishin O.V. The use of COoximetry to check the effect of nitric oxides on humans in the diamond extractive industry in Russia // Blood. Gas. News. 1997. Vol. 6. N 1. P. 10—11.

12. Loser H. Effect of ionizing radiation on hemoglobin and cytochrome C // Nature. 1955. V. 176. N 4477. P. 361—362.

13. Salom K. Serum lipid peroxidt in cerebrovascular disorders deterumined by a neer colotric method // Clin. Chim. Acta. 1978. T. 90. N 1. P. 37—43.

14. Widdop B. Analysis of carbon monoxide // Ann. Clin. Biochem. 2002. N 39. P. 378—391.

DERIVATIVES OF HEMOGLOBIN AND INDICES OF MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PATIENTS WITH COPD AND CONCOMITANT CORONARY HEART DISEASE

L.N. Tsvetikova¹, J.N. Chernih², O.N. Petrenko²

¹*Institute of Experimental Biology and Medicine
 Voronezh State Medical Academy of N.N. Burdenko
 Studencheskaya str., 10, Voronezh, Russia, 394036
 tsvn@bk.ru*

²*Department of Pathological Physiology
 Voronezh State Medical Academy of N.N. Burdenko
 Studencheskaya str., 10, Voronezh, Russia, 394036*

The article presents the results of the study derivatives of hemoglobin level and the index of myocardial ischemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease second stage, and chronic obstructive pulmonary disease second stage with concomitant coronary artery disease. With the development of comorbid conditions observed increase in hemoglobin



Электронный научно-образовательный Вестник

Здоровье и образование в XXI веке

2015, том 17 [6]



derivatives, the level of malondialdehyde, an index of myocardial ischemia and reduce the degree of saturation of hemoglobin with oxygen, superoxide dismutase activity, indicating the development of hypoxia to a greater extent in comorbidity. Obviously, carboxy and methemoglobin may be predictors of coronary heart disease in second stage development of chronic obstructive pulmonary disease, and should pay attention to the individual dynamics of increase in hemoglobin derivatives.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, an index of myocardial ischemia, hemoglobin derivatives, super-oxidizedismutase, malondialdehyde.

REFERENCES

1. Bolotskih V.I., Chernyh Ju. N., Makeeva A.V., Cvetikova L.N. Dinamika pokazatelej oksidativnogo stressa u bol'nyh HOBL s soputstvujushhej IBS na fone kompleksnogo lechenija s primeneniem nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya i trimetazidina. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*, 2013, no 10—2, pp. 157—160.

2. *Global'naja strategija diagnostiki, lechenija i profilaktiki hronicheskoj obstruktivnoj bolezni ljogkih: per. s angl.* Ed. A.S. Belevskogo. Moscow, Rossijskoe respiratornoe obshhestvo, 2012, 80 p.

3. Dubinina E.E., Burmistrov S.O., Hodov D.A., Porotov I.G. Okislitel'naja modifikacija belkov syvorotki krovi cheloveka, metodom ejo opredelenija. *Voprosy medicinskoj himii*, 1995, vol. 41, no 1, pp. 24—26.

4. Dubinina E.E., Morozova M.G., Leonova N.V., Gamper N.L., Soliternova I.B., Nuller Ju.L., Gutoma G.B., Kovrugina S.V. Okislitel'naja modifikacija belkov plazmy krovi bol'nyh psihicheskimi rasstrojstvami (depressija, depersonalizacija) [Jelektronnyj resurs]. *Voprosy medicinskoj himii*, 2000, Vol. 4. Rezhim dostupa: <http://medi.ru/pbmc/88.htm> (data obrashhenija: 15.09.2010).

5. Luzhnikov E.A., Ostapenko Ju.N., Suhodolova G.N. *Neotlozhnye sostojanija pri ostryh otravlenijah*. Moscow, Medpraktika, 2001. 219 p.

6. Matjushin B.N., Loginov A.S., Tkachev V.D. Opredelenie superoksidismutaznoj aktivnosti v materialah punkcionnoj biopsii pečeni pri ejo hronicheskom porazhenii. *Laboratornaja delo*, 1991, no 7, pp. 16—19.

7. *Metody laboratornyh issledovanij, ispol'zuyemye pri dispanserizacii rabochih s vrednymi uslovijami truda*, Metodicheskie rekomendacii. Ed. N.V. Revnovoj i L.Je. Goma, Moscow, 1980, 75 p.

8. Stal'naja I.D., Garishvili T.G. *Metody opredelenija malonovogo dial'degida s pomoshh'ju tiobarbiturovoj*

kisloty, *Sovremennye metody v biohimii*. Ed. V.N. Orehovicha. Moscow, Medicina, 1977, 392 p.

9. Chvari S., Chaba I., Sekej J. Rol' superoksidismutazy v okislitel'nyh processah kletki i metod ejo opredelenija v biologicheskikh materialah. *Laboratornoe delo*, 1985, no. 11, pp. 678—681.

10. Chernyh Ju.N., Bolotskih V.I., Cvetikova L.N. Dinamika pokazatelej funkcii vneshnego dyhanija, nasyshhenija gemoglobina kislorodom i indeksa ishemii u bol'nyh HOBL s soputstvujushhej IBS do i posle lechenija. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*, 2014, no 1, pp. 43—48.

11. Grishin O.V. The use of COoximetry to check the effect of nitric oxides on humans in the diamond extractive industry in Russia. *Blood. Gas. News*, 1997, Vol. 6, no. 1, pp. 10—11.

12. Loser H. Effect of ionizing radiation on hemoglobin and cytochrome C. *Nature*, 1955, V. 176, no 4477, pp. 361—362.

13. Salom K. Serum lipid peroxidt in cerebrovascular disorders deterumined by a neer colotric method. *Clin. Chim. Acta*, 1978, vol. 90, no 1, pp. 37—43.

14. Widdop B. Analysis of carbon monoxide. *Ann. Clin. Biochem*, 2002, no 39, pp. 378—391.

РЕЦЕНЗЕНТЫ

1. К.М. Резников — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж.

2. А.А. Агарков — кандидат биологических наук, ассистент кафедры медицинской биохимии и микробиологии, ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет», Министерство образования и науки, г. Воронеж.

