

## КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

**На основании проведенных исследований установлены качественные и количественные зависимости морфологических эквивалентов в легких для хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии. Исходя из этого клинически мы предприняли поиск скринингового дифференциального признака основного заболевания (ХОБЛ), которое указывало на развитие артериальной гипертензии или определенный ее уровень, пока еще не имеющий клинической манифестации.**

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, ранняя диагностика.

Среди пациентов первичного звена российского здравоохранения широко представлены больные с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ), не менее часто встречаются и больные артериальной гипертензией (АГ) [1, 2]. У определенной части больных регистрируется сочетанная патология [4].

Патогенетическая связь этих заболеваний определяется заинтересованностью малого круга кровообращения с формированием в конечном итоге легочной гипертензии и гипертрофии сердца, а в последующем – комплекса патологических процессов, соответствующих тотальной легочно-сердечной недостаточности.

Наиболее трудную задачу составляет на сегодняшний день ранняя диагностика АГ у больных ХОБЛ. Чрезвычайно широкая субъективная и объективная симптоматика ХОБЛ стушевывает симптоматику артериальной гипертензии, что влечет за собой позднюю диагностiku заболевания и, соответственно, несвоевременное лечение. Решением этой проблемы может быть скрининговое обследование больных ХОБЛ на уровне первичного звена здравоохранения с целью раннего выявления сопутствующей АГ.

Цель исследования – разработка методов ранней диагностики артериальной гипертензии у больных с ХОБЛ для проведения раннего и дифференцированного лечения в первичном звене здравоохранения.

### Материал и методы исследования

**Клиническое исследование** осуществлялось в трех группах пациентов:

1. Больные артериальной гипертензией без фоновой и сопутствующей патологии – 90 человек.
2. Больные хронической обструктивной болезнью легких без сопутствующей кардиальной патологии – 69 человек.
3. Больные хронической обструктивной болезнью легких с присоединившейся артериальной гипертензией – 120 человек.

Общее количество исследованных больных – 279 человек. Средний возраст больных составил  $54,2 \pm 4,8$

года. Длительность ХОБЛ –  $14,6 \pm 4,2$  года. Длительность АГ –  $6,8 \pm 2,1$  года.

**Патоморфологические исследования** проводились на базе Омского областного бюро судебно-медицинской экспертизы. Исследование выполнялось на 78 трупах людей. Учитывая тот факт, что ранние стадии ХОБЛ и АГ практически не имеют описанной патоморфологической характеристики, мы проводили отбор секционных наблюдений лиц, мгновенно погибших на месте происшествия при отсутствии повреждений органов грудной клетки. Все полученные данные анатомического исследования заносились в отдельные карты исследования с подробным описанием исследуемой области. Возраст погибших ограничивался в исследовании от 40 до 59 лет. Во всех случаях запрашивались и подвергались анализу медицинские документы. В разработку брались только те случаи, где имелись клинические или параклинические указания на наличие легочной патологии. Исследование представляло собой описание единичных наблюдений. Судебно-медицинская экспертиза вышеназванных случаев проводилась сотрудниками кафедры судебной медицины Омской государственной медицинской академии. Анализ дыхательной и сердечно-сосудистой систем в этих наблюдениях осуществлялся нами совместно с сотрудниками кафедры судебной медицины под руководством профессора В.П. Конева.

При первичном исследовании больных анализировали их амбулаторные карты, а также карты профилактических медицинских осмотров. Подробно изучали характер субъективной симптоматики. В комплекс обязательного обследования входили общие исследования крови и мочи, определение глюкозы в крови натощак, продуктов белкового обмена (остаточный азот, мочевина, креатинин), общего холестерина. Всем пациентам проводились исследование сосудов глазного дна, ЭКГ, ЭхоКГ, спирография, рентгенографическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. При необходимости осуществлялись краниография, компьютерная томография, магниторезонансная томография ЦНС, сердца, почек, надпочечников, ультразвуковое дуплексное сканирование аорты и

ее ветвей, ангиографическое и сцинтиграфическое исследование почек. Все больные были проконсультированы эндокринологом, урологом, невропатологом, медицинским психологом и другими специалистами

Для верификации обструктивных и рестриктивных изменений бронхов применялась спирография. Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) осуществлялась на спирографе Pneumoscrin «Erich – Eger» (Германия).

Измерялись легочные объемы и емкости: дыхательный объем ( $\Delta O$ , л), резервный объем вдоха ( $P\Delta v_d$ , л), резервный объем выдоха ( $P\Delta v_{d,}$  л), остаточный объем легких ( $OOL$ , л), жизненная емкость легких ( $JEL$ , л), форсированная жизненная емкость легких ( $FJEL$ , л), объем форсированного выдоха за первую секунду ( $O\Delta F_1$ , л), общая емкость легких ( $OEL$ , л).

Рассчитывались как показатели легочной вентиляции: частота дыхания ( $\Delta D$  в мин.), минутный объем дыхания ( $M\Delta D$ , л/мин.), максимальная вентиляция легких ( $MVL$ , л/мин.), так и резерв дыхания ( $R\Delta$ , л/мин.).

Для оценки внутрисердечной гемодинамики левого желудочка сердца определяли фракцию выброса ( $\Phi B$ , %), фракционное уменьшение передне-заднего размера левого желудочка ( $DS$ , %), конечный систолический размер (КСР, см), конечный диастолический размер (КДР, см), конечный систолический объем (КСО, см), конечный диастолический объем (КДО, см), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см), массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>), ударный объем ( $UO$ , мл). Определяли показатели, характеризующие диастолическую функцию левого и правого желудочеков (транстрикуспидальный и трансмитральный кровотоки в режиме импульсной допплерографии): пиковую скорость фазы раннего диастолического наполнения ( $E$ , м/сек), пиковую скорость фазы позднего диастолического наполнения ( $A$ , м/сек), отношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения между собой ( $E/A$ ). Гемодинамику малого круга кровообращения (МКК) оценивали путем измерения диаметра правого желудочка ( $D\Delta J$ , см), толщины стенки правого желудочка (ТСПЛЖ, см), максимального систолического давления в легочной артерии (СДЛА, мм рт. ст.), среднего давления в легочной артерии (СрДЛА, мм рт. ст.) [3].

Патоморфологическими методами оценивались такие признаки, как размеры, наличие проявлений тотальной или изолированной гипертрофии сердца, его отделов, состояние крупных сосудов эластического и мышечно-эластического типов. Сердце подлежало взвешиванию и измерению в стандартных позициях. Производилось раздельное взвешивание сердца и вычислялся желудочковый индекс.

Для световой микроскопии кусочки сердца, легких, почек, отобранные по методике Г.Г. Автандилова (1973–1993), фиксировали в 10%-м нейтральном формалине. Парафиновые срезы окрашивали паноптическими и гистохимическими и специальными методами: гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, азур-II-эозином, ШИК-методом, методом Косса, по Вейгерту на эластику, по Вейгерту — на фибрин.

Статистическая обработка полученных данных проведена методами вариационной статистики с использованием стандартных пакетов Microsoft Excel 2000, Statistica 6,0 и применением параметрических и непараметрических критериев.

В соответствии с поставленными целями исследования были отобраны 78 трупов лиц, погибших от изолированной травмы черепа. Как правило, внешней причиной смерти стали дорожно-транспортные происшествия.

В ходе вскрытий в легких выявлялись признаки ХОБЛ. В 70 случаях были запрошены и представлены медицинские документы. Исследование легких у большинства из пациентов показало наличие умеренных признаков эмфиземы, достаточно часто наблюдались явления деструктивного бронхита, в прикорневых отделах наблюдались цилиндрические и мешотчатые бронхэкстазы. Перибронхиальная ткань была значительно уплотненной. В зоне картины встречались кальцификаты.

Гистологически определялись деструкция межальвеолярных перегородок и скопление в альвеолах эксудата, содержащего сидерофаги. В крупных бронхах формировались очаговые воспалительные изменения стенок с развитием слущивания эпителиальной выстилки и появлением грануляционной ткани. Во всех слоях бронха или бронхэкстаза наблюдалось хроническое воспаление с выраженной полиморфноядерной инфильтрацией и грубым склерозом стенки и перибронхиального пространства.

Бронхиальные хрящи у больных, где форма бронхиального дерева была изменена, подвергались деструкции в виде своеобразного истончения и размывания. При этом в различных участках легкого или бронхов наблюдались кальцификаты метаболического типа. Это, вероятно, свидетельствует о постепенном размывании хрящевого слоя бронхов, которые становились при этом более эластичными, играя определенную роль в бронхобструкции.

Практически во всех случаях отсутствовала перибронхиальная инфильтрация легочной ткани, а воспалительные изменения в бронхах носили характер хронических.

Патоморфология сердечно-сосудистой системы касалась как размеров, объема камер сердца, массы, так и миокарда. В ходе вскрытий устанавливались корреляционные отношения между патологией легких и сердца. Анализ всех секционных наблюдений позволил рассмотреть все морфометрические показатели сердца.

В большинстве секционных наблюдений встречалось увеличение массы и размеров сердца по сравнению со средними нормами, данными Г.Г. Автандиловым. Для диагностики начальных фаз легочного сердца или артериальной гипертензии были произведены раздельные взвешивания желудочеков и предсердий сердца с вычислением желудочкового индекса.

Исследование сердца больных показало обычные анатомические структуры с неравномерной гипертрофией и атрофией отдельных волокон сердечной мышцы. В околососудистых зонах развивалась рыхлая волокнистая соединительная ткань. Кардиомиоциты подвергались дистрофическим изменениям.

Раздельное взвешивание сердца позволило распределить все имеющиеся секционные наблюдения на три группы. В 11 случаях (14%), где желудочковый индекс был больше 0,6, наблюдались относительная гипертрофия правого желудочка или тенденция к ней, проявившаяся уже в нарушении соотношения правых и левых отделов сердца по массе. Следует подчеркнуть, что весь выбранный массив отличался от средних для России норм массы сердца (280–320 г). Как правило, в наших наблюдениях сердце по массе было больше нормы на 30–90 г. Такое увеличение массы сердца, несомненно, говорит о развитии либо артериальной гипертензии, либо легочного сердца. Другая часть наблюдений, где желудочковый индекс был меньше 0,4, конкретно свидетельствовала о тенденции в сторону развития эксцентрической гипертрофии левого типа. Таких наблюдений в нашем массиве

оказалось подавляющее большинство — 59 случаев (75%). Определенная часть секционных наблюдений — 4 случая (5%) имела либо характер нормальных отношений правых и левых отделов сердца, либо отсутствие тенденции гипертрофии в эксцентрическом направлении. Патоморфологическое исследование миокарда позволило исключить наличие миокардита или каких-либо других внутрисердечных причин для развития тех или иных видов гипертрофии.

Таким образом, во всей выборке секционных наблюдений, где имеются патология легких типа обструктивной болезни, отмечена в подавляющем большинстве тенденция к эксцентрической гипертрофии по типу преобладания левых отделов сердца. Все это свидетельствует о возможности развития в этих случаях артериальной гипертензии, что с функциональных позиций могло бы полностью объяснить гемодинамический характер гипертрофии сердца. Безусловно, артериальная гипертензия имеет не единственный морфологический эквивалент в виде гипертрофии левых отделов сердца. С целью подтверждения в рамках трупной статики наличия артериальной гипертензии мы предприняли исследование почек. Морфологические изменения почек на нашем материале были оценены как единичные поражения почек с преимущественно клубочково-интерстициальной локализацией.

С целью выявления скринингового диагностического критерия артериальной гипертензии у больных ХОБЛ нами проведена сравнительная оценка некоторых гемодинамических показателей у больных АГ, ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и АГ.

### Результаты и их обсуждение

По результатам эхокардиографического исследования можно констатировать, что у больных ХОБЛ, АГ и ХОБЛ с АГ наблюдались процессы ремоделирования ЛЖ и ПЖ. У больных ХОБЛ отмечались признаки гипертрофии ПЖ и увеличение его размеров. У больных АГ наблюдались увеличение левых отделов сердца, повышение ММЛЖ, а также некоторое снижение показателей сократимости ЛЖ. В группе больных ХОБЛ с присоединившейся АГ зафиксированы наиболее выраженное увеличение размеров и толщины стенок ЛЖ и ПЖ, увеличение ММЛЖ и снижение насосной функции ЛЖ.

Соответственно, изменению размеров ЛЖ наблюдалось увеличение его объемов (КДО, КСО) в группах пациентов с артериальной гипертензией. При оценке состояния стенок основных сердечных камер отмечалось увеличение толщины МЖП во всех трех группах исследуемых больных в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ). При этом толщина задней стенки левого желудочка существенно не различалась ни в одной из обследованных групп. При оценке ММЛЖ и ИММЛЖ наблюдалось увеличение средних значений этих показателей (на 4,75%) в группе больных АГ и группе больных ХОБЛ с АГ.

В группах больных ХОБЛ без АГ и ХОБЛ с АГ отмечалось увеличение ТСПЖ ( $0,57 \pm 0,01$  и  $0,59 \pm 0,02$  соответственно) и ДПЖ ( $2,57 \pm 0,04$  и  $2,60 \pm 0,04$  соответственно) по сравнению с группами больных АГ и контроля (ТСПЖ:  $0,39 \pm 0,01$  и ДПЖ:  $2,20 \pm 0,03$ ). При оценке показателей сократимости миокарда выявлено достоверное снижение ФВ и %ΔS (на 9,7 и 7,09% соответственно) по сравнению с больными ХОБЛ и контролем ( $63,32 \pm 1,0$  и  $33,5 \pm 0,8$  соответственно).

Эхокардиографическое исследование показало, что наиболее выраженные изменения структуры и функции правых и левых отделов сердца, а также бо-

лее значимая легочная гипертензия отмечались в группе больных ХОБЛ с присоединившейся АГ. В связи с этим обнаружена взаимосвязь нарушений структуры и функции желудочков сердца с уровнем легочной гипертензии и выраженностю бронхобструкции.

В ходе спирографических исследований выявлено, что у больных АГ отмечалось лишь некоторое снижение показателя ЖЕЛ, в целом не выходившее за пределы нормы при нормальных значениях прочих показателей. Значительные нарушения вентиляционной функции легких зарегистрированы у больных ХОБЛ и больных ХОБЛ с присоединившейся АГ, причем не было достоверных различий в значениях показателей спирографии между этими группами. В данных группах, по сравнению с контролем и больными АГ, отмечалось выраженное снижение показателей, характеризующих бронхиальную проходимость, таких как ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ.

В изученных группах больных ХОБЛ и ХОБЛ с присоединившейся АГ были резко снижены пиковая и максимальные объемные скорости выдоха (ПОС, МОС25, МОС50, МОС75). Снижение МОС25, МОС50, МОС75 свидетельствовало об обструкции как центральных, так и периферических дыхательных путей. Необходимо отметить, что значения этих показателей у больных ХОБЛ и ХОБЛ с присоединившейся АГ между собой не различались. Таким образом, в группах больных ХОБЛ и ХОБЛ с присоединившейся АГ при сравнении с контролем и больными АГ наблюдалась нарушения вентиляционной функции легких преимущественно обструктивного типа. Отмечалось также снижение ЖЕЛ, которое частично может быть обусловлено рестриктивными процессами в легких.

Поскольку из всех представленных показателей ФВД наиболее информативным и адекватным в плане оценки тяжести ХОБЛ является ОФВ<sub>1</sub>, нами была исследована корреляционная взаимосвязь данного показателя с различными параметрами обследования.

При проведении корреляционного анализа — линейной корреляции установлены прямые средние взаимосвязи в общей группе пациентов с ХОБЛ между ОФВ<sub>1</sub> и отношением Е/А правого желудочка, средним и системическим давлениями в легочной артерии ( $p < 0,05$ ). У больных ХОБЛ, страдающих артериальной гипертензией, обнаружена взаимосвязь между ОФВ<sub>1</sub> и ТСПЖ, между остальными гемодинамическими параметрами достоверных связей не выявлено.

В ходе проведенного нами исследования артериальная гипертензия выявлена у 120 (63,49%) пациентов с ХОБЛ. При сопоставлении больных ХОБЛ с наличием и отсутствием артериальной гипертензии отмечено, что пациенты с АГ были несколько старше ( $p < 0,01$ ), имели больший индекс массы тела (ИМТ) ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными без АГ. В отличие от пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, для больных ХОБЛ и артериальной гипертонией нехарактерна наследственная отягощенность. У пациентов с ХОБЛ и артериальной гипертензией снижение ОФВ<sub>1</sub> менее 60% выявлено в 71,2% случаев, а без гипертонии — в 36,4% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, у пациентов с ХОБЛ фактором риска развития артериальной гипертензии является выраженная бронхобструкция (снижение ОФВ<sub>1</sub> менее 60%). Это позволяет считать наличие ХОБЛ фактором риска развития артериальной гипертензии в популяции.

### Выводы

Путем выявления клинико-анатомических параллелей установлено, что при развитии морфологических эквивалентов ХОБЛ в легких верифицируются

изменения гемодинамики, которые влекут за собой модификацию структуры малого круга кровообращения, что в конечном итоге приводит к развитию либо легочного сердца, либо артериальной гипертензии. Этому способствует быстрая перикалиброка сосудов малого круга кровообращения. Они, в свою очередь, уже будучи измененными, вызывают гемодинамические нарушения, наблюдаемые при артериальной гипертензии, что в конечном итоге ведет к развитию стойкой артериальной гипертензии, отражающейся и в морфологических эквивалентах почек. В связи с этим клинически мы предприняли поиск скринингового дифференциального признака основного заболевания (ХОБЛ), которое указывало на развитие артериальной гипертензии или определенный ее уровень, пока еще не имеющий клинической манифестации (нестойкие и периодические повышения артериального давления). Исходя из корреляционных отношений показателей гемодинамики и функции внешнего дыхания (таким признаком оказался объем форсированного выдоха за первую секунду) при снижении этого показателя ниже 60% больной подлежит углубленному исследованию на предмет выявления артериальной гипертензии с последующим наблюдением и при клинических показаниях началом лечения.

Учитывая деструктивные процессы в кальцийсодержащей структуре легкого (бронхиальный хрящ), а также ремоделирование сосудов малого круга кровообращения, мы сочли наиболее целесообразным из-

брать среди антигипертензивных средств антагонист медленных кальциевых каналов — амлодипин.

#### Библиографический список

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 7-11.
2. Задионченко В.С., Кузьмичева Н.В., Свиридов А.А. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии при хроническом бронхобструктивном синдроме // Терапевтич. архив. — 2000. — № 1. — С. 51-55.
3. Митьков В.В., Сандараков В.А. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. — М. : Видар, 1998. — Т 5. — 360 с.
4. Палеев Н.Р., Распопина Н.А., Федорова С.И. и соавт. Существует ли «пульмогенная гипертензия»? // Кардиология. — 2002. — № 6. — С. 51 — 53.

---

**ГОЛОШУБИНА Виктория Владимировна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии.

**КОНЕВ Владимир Павлович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины с курсом правоведения.

Дата поступления статьи в редакцию: 26.12.2008 г.  
© Голошибина В.В., Конев В.П.

УДК 615.099:547.943+615.27+575.174.015.3

**В. В. СОРОКИНА**

Омская государственная  
медицинская академия

## СТРУКТУРНЫЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ РЕАКЦИЙ ОСНОВНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА, ОТРАЖАЮЩИЕ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ В ТАНАТОГЕНЕЗЕ ОПИЙНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

На основании проведенных исследований установлены качественные и количественные признаки выявления медленных, которые погибают сразу после инъекции обычной и даже небольшой дозы, а также распространенных метаболизаторов, которые погибают, как правило, через несколько лет после начала употребления наркотиков от внутренней патологии, обусловленной приемом наркотического вещества.

Ключевые слова: наркомания, полиморфизм генов, метаболизм опиатов.

Широкая распространенность острых отравлений опиатными наркотиками (героин, морфин и т. д.), а также значительное число в популяции населения РФ лиц, систематически употребляющих наркотические вещества опиийной природы, требуют специальных

подходов к оценке токсического действия опиатов. Широкое распространение в нашей стране метода количественного определения опиатов в крови показало, что в экспертной практике встречаются случаи смерти как при концентрации морфина до 0,5 мг/л, так и в