

УДК 616.24-036.12:616.152.21(616-005.1-08+616.127)

М.Ф.Киняйкин¹, Г.И.Суханова¹, И.А.Удовиченко², Л.Г.Семеновых³, Э.А.Сарванова³**РОЛЬ ГИПОКСЕМИИ В ФОРМИРОВАНИИ МИОКАРДИАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ И НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**¹ГОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ,²Филиал «Санаторий "Океанский"» ФГУ «СКК Дальневосточный» МО РФ, Владивосток,³ГУЗ Приморская краевая клиническая больница №1, Владивосток**РЕЗЮМЕ**

У 47 больных хронической обструктивной болезнью легких обследованы система гемостаза, уровень легочной гипертензии, состояние миокарда (гипертрофия правого желудочка, дистрофические изменения миокарда правого и левого желудочков) в зависимости от уровней гипоксемии. Показано, что по мере нарастания гипоксемии усиливается гиперкоагуляция крови, нарастает легочная гипертензия, гипертрофия правого желудочка и дистрофические изменения миокарда обоих желудочков.

Ключевые слова: гипоксемия, хроническая обструктивная болезнь легких, система гемостаза, легочная гипертензия, миокардиодистрофия, гипертрофия миокарда правого желудочка.

SUMMARYM.F.Kinyaikin, G.I.Sukhanova, I.A.Udovichenko,
L.G.Semenovikh, E.A.Sarvanova**ROLE OF HYPOXEMIA IN MYOCARDIAL INJURIES AND HEMOSTASIS DISORDERS FORMATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

The hemostasis system, the level of pulmonary hypertension and myocardial condition (the thickness of the anterior wall of the right ventricle of heart, dystrophic changes of right and left ventricles) depending on hypoxemia level have been examined in 47 patients with chronic obstructive pulmonary disease. It was suggested that as the severity of hypoxemia increases, hypercoagulation of the blood, the degree of pulmonary hypertension, myocardial hypertrophy of the right ventricle and dystrophic changes of both ventricles of heart rise.

Key words: hypoxemia, chronic obstructive pulmonary disease, hemostasis system, pulmonary hypertension, myocardiodystrophy, myocardial hypertrophy of the right ventricle.

Гипоксемии отводится важная роль в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В ответ на местную альвеолярную гипоксию срабатывает легочно-артериальный рефлекс Эйлера-Лильестранда, приводящий к спазму сосудов легочной артерии с развитием легочной гипертензии (ЛГ) и формированием гипертрофии миокарда правого желудочка (ГПЖ). Доказана прямая зависимость между тяжестью ЛГ и степенью артериальной гипоксемии [14].

В ряде исследований показано, что гипоксемия является одним из факторов, повреждающих миокард правого и левого желудочков при ХОБЛ, вызывающих развитие гипоксической миокардиодистрофии с формированием хронической сердечной недостаточности [4, 7]. Однако вопросы диагностики миокардиальных повреждений у больных ХОБЛ остаются недостаточно изученными. Инструментальная диагностика миокардиальных повреждений с помощью традиционных методов практически невозможна. Так, используя метод эхокардиографии (ЭХОКГ) можно в основном судить о ЛГ, степени ГПЖ, сократительной способности миокарда, но, к сожалению, нельзя выявить дистрофические изменения. Стандартная электрокардиография (ЭКГ) тем более не позволяет обнаружить дистрофию миокарда и ее распространенность из-за наличия ЭКГ-негативных зон: правого желудочка (ПЖ), переднебазального и заднебазального отделов левого желудочка (ЛЖ).

В экспериментальных и клинических работах показана ведущая роль гипоксемии в активации тромбо-

цитарного и коагуляционного звеньев гемостаза у животных и человека [3, 12, 13]. В исследованиях гемостаза при ХОБЛ в большинстве случаев выявлены явления гиперактивации коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза на фоне снижения антикоагулянтного и фибринолитического потенциала крови [5, 6, 8, 10, 11].

Имеются единичные работы, указывающие на более выраженные изменения гемостаза у больных ХОБЛ с явлениями гипоксемии [5, 15].

Исходя из вышеизложенного, можно предположить наличие у больных ХОБЛ определенной взаимосвязи между уровнем гипоксемии, показателями гемостаза, степенью ЛГ и выраженностью миокардиальных повреждений (ГПЖ, дистрофии миокарда правого и левого желудочков).

Цель исследования: установить роль гипоксемии в формировании миокардиальных повреждений (дистрофии и гипертрофии), легочной гипертензии и нарушений гемостаза у больных ХОБЛ.

Материалы и методы исследования

Обследовано 47 больных ХОБЛ мужского пола в возрасте от 46 до 75 лет. Средний возраст пациентов составил $61,1 \pm 2,1$ лет. Все больные курили. Индекс курящего человека составил $260,5 \pm 22$, показатель пачек-лет – $40,34 \pm 2,8$. Клинические критерии включения больных в исследование: возраст старше 40 лет; стаж курения более 10 пачек-лет; наличие постдилатационных параметров показателей функции внешнего дыхания: $ОФВ_1/ФЖЕЛ \leq 0,7$, $ОФВ_1 < 80\%$ от должных значений; отсутствие клинических проявлений ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Среди обследуемых, согласно критериям GOLD, ХОБЛ средней тяжести определялась у 14 больных, тяжелое течение – у 22 пациентов, крайне тяжелое – у 11 больных. В соответствии с рекомендациями GOLD больные получали пролонгированные бронходилататоры (симпатомиметики и холинолитики), при показателях $ОФВ_1 < 50\%$ от должной назначали ингаляционные глюкокортикостероиды. Преимущественно использовали комбинированную терапию сальметерол/флутиказона пропионат в сочетании с тиотропиума бромидом. При необходимости назначали антибиотики и системные кортикостероиды.

Помимо общеклинического обследования, при поступлении всем больным определяли парциальное напряжение газов артериальной крови (PaO_2 , $PaCO_2$) с помощью аппарата «Easy Blood Gas» (Medica Corporation, США), насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (SaO_2) с помощью пульсоксиметра «Nonin oxux» (Nonin, США). Критерием наличия гипоксемии считали снижение PaO_2 ниже 80 мм рт. ст., SaO_2 – ниже 95% [1].

ЭХОКГ проводили на аппарате «GE Vivid 7 Dimension» (General Electric, США) с использованием датчика с частотой 3-5 МГц с одновременной регистрацией двухмерной эхокардиограммы и доплерэхокардиограммы в импульсном режиме. Определяли систолическое давление в легочной артерии (СДЛА)

по степени регургитации на трехстворчатом клапане, толщину передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ).

О распространенности дистрофических изменений миокарда судили по данным компьютерной электрокардиограммы (КЭКГ). Метод КЭКГ, в отличие от стандартной ЭКГ позволяет определять состояние всех отделов сердца, в том числе и ЭКГ-негативных, путем использования многоэлектродного пояса, состоящего из 65 униполярных отведений, который последовательно накладывается на грудную клетку спереди (передняя картограмма), справа (правая картограмма), на живот (нижняя картограмма) и на грудную клетку сзади (задняя картограмма). Таким образом, количество монополярных отведений увеличивается до 260 электрокардиосигналов и позволяет судить о панорамной картине всего электрического поля сердца, что невозможно при съеме общепринятых 12 отведений ЭКГ. Обработка полученных сигналов осуществлялась с помощью автоматизированной компьютерной системы «Ритм-М» (НПО Альтаир, Москва). При оценке КЭКГ выделялось 10 областей миокарда, в каждой производилась оценка наличия миокардиодистрофии. Диагностическими критериями дистрофии миокарда над левыми областями сердца считались изменения зубца Т в виде снижения его амплитуды до изоэлектричного или слабоотрицательного [9]. О дистрофии миокарда ПЖ судили по изменениям не менее чем в двух горизонтальных рядах правой картограммы. Характерны два типа патологических изменений правой картограммы: а) изменение зубца Т, в норме в этой области отрицательного, до изоэлектричного или положительного; б) углубление нормального отрицательного зубца Т более 3 мм с депрессией (при выраженных дистрофических изменениях) или без депрессии сегмента S-T.

Состояние системы гемостаза оценивалось по следующим параметрам: фибриноген (ФГ), тромбиновое время (ТВ), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), антитромбин-III (АТ-III), фибринолитическая активность (ФА) по 12а-калликреин зависимо мезису (ФА 12а-кз) и спонтанному эуглобулиновому лизису (ФА сэг), растворимые комплексы фибрин-мономеров с помощью фенантролинового (ФТ) и этанолового (ЭТ) тестов. Исследование гемостаза осуществляли с использованием наборов реактивов фирмы «Технология-стандарт» (Барнаул) [2].

Все пациенты были распределены на две группы: 1 группа (n=24) – больные ХОБЛ с нормальными показателями парциального напряжения кислорода артериальной крови ($PaO_2 > 80$ мм рт. ст.) и насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом ($SaO_2 > 95\%$); 2 группа (n=23) – больные ХОБЛ с явлениями гипоксемии ($PaO_2 < 80$ мм рт. ст. и $SaO_2 < 95\%$). Средний возраст обследуемых в 1 и 2 группах был сопоставим ($63,5 \pm 1,7$ и $61,0 \pm 1,1$ лет, соответственно, $p > 0,05$). Контрольную группу составили 24 мужчины соответствующего возраста, не курящих, не имеющих хронической бронхолегочной патологии и изменений на ЭКГ.

Полученные результаты обработаны статистически при помощи пакета прикладных программ Excel 7.0 и Statistica 8.0 с использованием непараметрических и параметрических критериев. Подсчитывались средние величины и стандартные отклонения. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Метод КЭКТГ выявил значительную распростра-

ненность дистрофических изменений миокарда у больных ХОБЛ (89,4%). Как видно из таблицы 1, данный метод по сравнению со стандартной ЭКГ позволил выявить дистрофические изменения миокарда у больных ХОБЛ в 1,6 раза чаще и по суммарному количеству зон дистрофии, и по количеству дистрофических зон, определяемых у одного пациента.

Таблица 1

Выявляемость дистрофических изменений миокарда у больных ХОБЛ при помощи методов КЭКТГ и ЭКГ (n=47)

Метод исследования	Показатели		
	Количество больных с дистрофиями	Суммарное количество зон дистрофий	Количество зон дистрофий у 1 больного
КЭКТГ	42 (89,4%)	147	3,52±0,10*
ЭКГ	27 (57,4%)	67	2,48±0,11

Примечание: * – уровень статистической значимости различий показателей между группами больных, в которых использовали методы КЭКТГ или ЭКГ ($p < 0,01$).

Дистрофические поражения миокарда довольно часто отмечались как в ПЖ, так и в ЛЖ. Максимальные изменения миокарда в обеих группах приходились на заднедиафрагмальную и правожелудочковую область (табл. 2).

ального напряжения кислорода артериальной крови и насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (табл. 4).

При поступлении у обследованных пациентов выявлена тенденция к гиперкоагуляции – увеличение содержания ФГ, укорочение ТВ и АПТВ у больных во 2 группе с явлениями тромбинемии и внутрисосудистого свертывания крови (увеличение в 5,4-6,2 раза концентрации ФТ, появление положительного ЭТ у 54-59% больных) на фоне неизменной антикоагулянтной активности (АТ-III) и снижения фибринолитического потенциала. Причем, явления гиперкоагуляции были более выражены у пациентов с гипоксемией, чем у больных с отсутствием таковой. Так, АПТВ был достоверно короче, а содержание ФГ и ФТ достоверно выше во 2 группе). В этой же группе отмечено более значимое снижение показателей фибринолиза. У пациентов с явлениями гипоксемии отмечено достоверное увеличение, по сравнению с контролем, времени как показателя ФА 12а-кз, так и параметров ФА сэг. В группе же с нормальными значениями SaO_2 удлинение этих показателей по сравнению с контрольной группой достоверных различий не достигало. Зарегистрировано более значимое снижение показателя ФА сэг ($p < 0,05$) в группе пациентов с гипоксемией по сравнению с больными без гипоксемии. Изменения параметров ТВ, АТ-III в основных сравниваемых группах было статистически не достоверно.

Таблица 2
Локализация дистрофических изменений миокарда у больных ХОБЛ

Локализация (области миокарда)	Метод исследования	
	КЭКТГ	ЭКГ
Переднеперегородочная	15 (31,9%)	11 (23,4%)
Верхушечная	13 (27,7%)	8 (17,0%)
Боковая	22 (46,8%)	21 (44,7%)
Заднедиафрагмальная	32 (68,1%)	27 (57,4%)
Переднебазальная	12 (25,5%)	-
Заднебазальная	24 (51,0%)	-
Правожелудочковая	33 (70,2%)	-
Отсутствие дистрофии	5 (8,5%)	20 (42,6%)
Всего больных	47 (100%)	47 (100%)

Причем, у больных ХОБЛ с явлениями гипоксемии, по сравнению с больными с нормальной сатурацией, количество зон дистрофий миокарда было достоверно больше (табл. 3).

Анализ ЭХОКГ данных выявил достоверно более высокие цифры СДЛА у больных ХОБЛ с наличием гипоксемии по сравнению с группой больных без нее (табл. 3). У больных с гипоксемией была отмечена и достоверно более выраженная ГПЖ. Это свидетельствует о значимой роли гипоксемии в развитии ЛГ, компенсаторной ГПЖ, дистрофических изменений миокарда обоих желудочков.

В группе больных ХОБЛ с явлениями гипоксемии отмечены и более выраженные изменения гемостаза, чем у пациентов с нормальными показателями парци-

Из вышеизложенного следует, что у больных ХОБЛ имеется взаимосвязь между степенью гипоксемии, изменениями гемостаза, степенью ЛГ, ГПЖ и дистрофией миокарда ПЖ и ЛЖ. По мере увеличения тяжести заболевания и нарастания гипоксемии усиливаются явления гиперкоагуляции и депрессии фибринолитического потенциала крови, что сопровождается нарушениями микроциркуляции, нарастанием явлений ЛГ, компенсаторной ГПЖ, дистрофическими изменениями миокарда обоих желудочков.

Таблица 3

Характеристика изучаемых показателей у больных ХОБЛ в зависимости от наличия или отсутствия гипоксемии

Группы	ЭХОКГ		КЭКТГ		
	СДЛА, мм рт.ст.	ТПСПЖ, см	Количество больных с дистрофиями	Суммарное количество зон дистрофий	Количество зон дистрофии у 1 больного
1 группа (n=24)	22,00±1,66	0,473±0,015	21 (87,5%)	52	2,48±0,11
2 группа (n=23)	29,70±1,77*.#	0,555±0,015*.#	21 (91,3%)	74	3,52±0,10##
Контроль (n=24)	21,75±1,55	0,450±0,014	0	0	0

Примечание: * – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с контрольной группой (p<0,01); # – между 1 и 2 группами (# – p<0,05, ## – p<0,01).

Таблица 4

Характеристика показателей гемостаза у больных ХОБЛ в зависимости от наличия гипоксемии

Показатели гемостаза	1 группа (n=24)	2 группа (n=23)	Контроль (n=24)
АПТВ, с	39,5±0,4	36,7±0,9#	38,0±0,7
ТВ, с	14,9±0,2	14,1±0,3	15,0±0,3
ФТ, мг/100 мл	18,4±0,5***	21,0±0,9***.#	3,38±0,39
ЭТ (+), % больных	54	59	0
ЭТ (+), % больных	98,1±3,6	99,2±3,7	100,0±2,0
ФА 12а-кз, мин	9,0±1,3	11,5±1,8*	7,0±0,1
ФА сэг, мин	229,0±12,4	264,0±8,0**.#	210,0±4,2
ФГ, г/л	3,5±0,2*	4,9±0,6**.#	3,0±0,06

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с контрольной группой; # – между 1 и 2 группами (p<0,05).

Для подтверждения выявленной взаимосвязи нами проведен корреляционный анализ между исследуемыми величинами у 280 больных ХОБЛ, соответствующих критериям включения в исследование. Получена обратная достоверная связь между уровнем SaO₂ и ФА 12а-кз (r=-0,331; p=0,005), уровнем SaO₂ и СДЛА (r=-0,253; p=0,045), ФА 12а-кз и количеством зон дистрофии миокарда, выявленной при КЭКТГ (r=-0,242; p=0,035). Прямая достоверная связь установлена между уровнем ФГ и СДЛА (r=0,252; p=0,023), ФА 12а-кз и СДЛА (r=0,266; p=0,025), ТПСЖ и количеством зон дистрофии миокарда, выявленной при КЭКТГ (r=0,275; p=0,008).

Выводы

1. У больных ХОБЛ существует взаимосвязь между степенью гипоксемии, изменениями гемостаза, степенью ЛГ, гипертрофией миокарда правого желудочка и дистрофическими изменениями миокарда правого и левого желудочков.
2. По мере увеличения тяжести заболевания и нарастания гипоксемии усиливаются явления гиперкоагуляции и депрессии фибринолитической системы крови, что сопровождается нарастанием явлений ЛГ, компенсаторной ГПЖ, дистрофическими изменениями миокарда обоих желудочков.
3. Больные ХОБЛ с явлениями гипоксемии нуж-

даются в обязательной коррекции гемостаза и нормализации насыщения крови кислородом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Дыхательная недостаточность: определение, классификация, подходы к диагностике и терапии // Пульмонология: национальное руководство / под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С.855–867.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. 286 с.
3. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н. Гипоксия и система крови. Томск: ТГУ, 2006. 142 с.
4. Миокардиальные повреждения у больных хронической обструктивной болезнью легких / Киняйкин М.Ф. [и др.] // Пульмонология. 2008. №5. С.71–74.
5. Роль гипоксемии в формировании нарушений иммунитета и гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких / Киняйкин М.Ф. [и др.] // Тихоокеанский мед. журнал. 2009. №3. С.120–122.
6. Кузнецова Т.А. Коррекция нарушений иммунитета и гемостаза биополимерами из морских гидробионтов (экспериментальные и клинические аспекты): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 50 с.
7. Клинико-функциональные, метаболические и морфологические особенности формирования храни-

ческого легочного сердца при хроническом обструктивном бронхите / Ландышева И.В. [и др.]. Благовещенск: Изд-во «Зея», 2008. 176 с.

8. Лиханос О.В. Особенности регуляторных механизмов тромбоцитарного гемостаза при хронической обструктивной болезни лёгких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2011. 20 с.

9. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. М.: Медицина, 2003. 215 с.

10. Полунина О.С., Михайлова И.А., Кудряшева И.А. Состояние системы гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких у пожилых // *Фундаментальные исследования*. 2005. №2. С.32–33.

11. Чесникова А.И. Особенности состояния системы гемостаза на этапах развития и прогрессирования хронического легочного сердца //

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. Т.5, №2. С.50–56.

12. Шахматов И.И., Вдовин В.М., Киселев В.И. Изменение системы гемостаза при различных видах гипоксического воздействия // *Бюл. СО РАМН*. 2010. №2. С.131–138.

13. Platelet count and function at high altitude and in high-altitude pulmonary edema / Lehmann T. [et al] // *J. Applied Physiology*. 2006. Vol.100, №2. P.690–694.

14. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in COPD // *Monaldi Arch. Chest. Dis*. 2003. Vol.59. P.250–253.

15. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD / Sabit R. [et al] // *Chest*. 2010. Vol.138. P.47–51.

Поступила 25.05.2011

Михаил Федорович Киняйкин, доцент кафедры госпитальной терапии, 690002, г. Владивосток, просп. Острякова 2; Mikhail F. Kinyaikin, 2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002; E-mail: 589014@bk.ru



УДК 616-002-008:616:248

А.Н.Одиреев¹, В.П.Колосов¹, И.В.Чечель¹, С.Д.Чжоу², Ц.Ли²

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С НАРУШЕНИЕМ МУКОЦИЛИАРНОЙ ФУНКЦИИ

¹*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, Благовещенск, Россия,*

²*Отдел респираторной медицины второй госпитальной клиники Чунцинского медицинского университета, КНР*

РЕЗЮМЕ

Обследовано 209 больных бронхиальной астмой, у 89% из них установлено снижение интегрального показателя мукоцилиарного клиренса и наличие мукоцилиарной недостаточности. Проведена детальная эндоскопическая оценка выраженности воспалительных изменений в

трахеобронхиальном дереве у пациентов с различной степенью мукоцилиарной недостаточности. С позиции доказательной медицины продемонстрирована тесная взаимосвязь тяжести нарушений в мукоцилиарной системе и активности воспалительного процесса в дыхательных путях.

Ключевые слова: бронхоскопия, бронхиальная астма, мукоцилиарная недостаточность.