ВЛИЯНИЕ КИСЛОРОДНОГО СТАТУСА АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ НА СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КАМЕР СЕРДЦА И УРОВЕНЬ NT-PROBNP У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Лапицкий Д.В.[1,2], Ряполов А.Н.[1], Ермолкевич Р.Ф.[1], Метельский С.М.[1], Митьковская Н.П.[2]

[1]Государственное учреждение «432 Главный военный клинический медицинский центр Министерства обороны Вооруженных сил Республики Беларусь», [2]УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра кардиологии и внутренних болезней, г. Минск, Республика Беларусь

Лапицкий Денис Васильевич

Кандидат медицинских наук, соискатель ученой степени доктора медицинских наук УО «Белорусский государственный медицинский университет», начальник отделения кардиологии ГУ «432 Главный военный клинический медицинский центр Министерства обороны Вооруженных сил Республики Беларусь».

Научные интересы: пульмонология, кардиология.

Тема диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: «ХОБЛ и хроническая коронарная недостаточность: патогенетические особенности и лечение». Научный консультант, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и внутренних болезней Митьковская Наталья Павловна.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что основной причиной смерти пациентов с документированной ХОБЛ является кардиоваскулярная патология [1,2,3]. Установлено, что с течением времени ХОБЛ становится самостоятельным фактором поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) [4,5]. Наиболее изученными факторами, объясняющими изменения ССС при ХОБЛ, в настоящее время являются перекисное окисление липидов и хроническое воспаление [6,7]. Предполагается влияние гипоксемии на состояние внутренних органов у пациентов с ХОБЛ. При этом используемые в клинической практике парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) и доля насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SaO_2) не обладают высокой прогностической ценностью [8,9].

Миокардом желудочков синтезируются и выделяются в системный кровоток в ответ на увеличение напряжения их стенки мозговой натрийуретический пептид типа B (BNP) и N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического пептида типа B (NT-proBNP) [10]. Концентрация указанных миокардиальных маркеров является хорошим предиктором сердечной недостаточности у пациентов с одышкой [11,12]. У лиц с сердечной недостаточностью и нарушенной фракцией выброса значение этих показателей выше по сравнению с пациентами с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса [13,14]. Нормальный сывороточный уровень BNP и NT-proBNP имеет высокую прогностическую ценность отрицательного результата для исключения диагноза сердечной недостаточности [15,16]. NT-proBNP циркулирует

в крови в более высоких концентрациях по сравнению с BNP в связи с большим молекулярным весом. Этот факт обеспечивает определение NT-proBNP на ранних стадиях нарушения функции миокарда [17,18].

Цель: целью исследования явилось изучение влияния кислородного статуса артериальной крови на показатели массы, геометрии и функции камер сердца, уровень NT-proBNP.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 33 мужчин с ХОБЛ. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании изучения жалоб, анамнеза воздействия поллютантов на органы дыхания, физикального осмотра, переносимости физической нагрузки в тесте с 6-минутной ходьбой (6МТ) и изучения функции внешнего дыхания после ингаляции короткодействующего бронхолитика [19]. Исследование ССС проводилось с использованием двенадцатиканальной ЭКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ с нагрузочной пробой (6МТ), суточного мониторирования артериального давления (СМАД). Показатели массы и геометрии камер сердца, внутрисердечная гемодинамика, сократительная способность миокарда и его диастолическая функция изучались при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ). В качестве маркера повреждения миокарда определялся в сыворотке крови NT-proBNP, нг/мл. За верхнюю границу нормы принимались значения: для пациентов моложе 75 лет – 125 нг/мл, старше 75 лет – 450 нг/мл.

Функциональное состояние органов дыхания (ОД) и ССС в покое изучалось на отечественном спирометре МАС-1 с помощью разработанной нами методики анализа газов выдыхаемого воздуха (O_2 и CO_2). Основу методики составляет **неинвазивное определение минутного объема кровообращения** (Q, л/мин) [20,21], включающее следующие этапы: а) одновременное мониторирование в реальном времени в течение минуты дыхательного объема пациента и связанных с ним изменений давления CO_2 (капнометрическая кривая) и концентрации O_2 (оксиметрическая кривая) в выдыхаемом воздухе, плетизмограммы и связанных с ней измерений насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом - SpO_2 (пульсоксиметрия), б) определение потребления организмом человека кислорода (V_{O2}) и выделения CO_2 (V_{CO2}) за минуту дыхания путем анализа капнограммы и оксиграммы с расчетом дыхательного коэффициента R [22,23], в) калибровку по параметрам капиллярной крови пациента кривой диссоциации оксигемоглобина для точного определения давления O_2 в артериальной крови (PaO_2) по полученным в ходе мониторирования пульсоксиметрии значениям SpO_2, г) построение PO_2-PCO_2-диаграммы, д) расчет параметров функционирования ОД и системной гемодинамики, а также показателей, характеризующих транспорт и обмен O_2 и CO_2 в организме, используя значение сердечного выброса (Q, л/мин): функционально мертвое пространство (Vd/Vt, %), сердечный выброс относительно нормальных значений (Q/N, %), сердечный индекс (СИ, л/(м^2×мин)), общее периферическое сопротивление (ОПСС, дин×с×см$^{-5}$), доставка O_2 к тканям (Д O_2, мл/мин), содержание O_2 в артериальной крови (CaO_2, мл/л), альвеоло-артериальная разница по давлению O_2 ($P_{A-a}O_2$, мм рт.ст.), артерио-венозная разница содержания O_2 ($C_{a-в}O_2$, мл/л), коэффициент утилизации O_2 ($КУО_2$, %), вентиляционно-перфузионное соотношение (V_A/Q), шунтирование крови в малом круге кровообращения (Qs/Qt, %) [24,25,26].

Критериями включения пациентов с ХОБЛ в исследование явились: отсутствие в анамнезе сердечно-сосудистых событий; при проведении нагрузочного теста не выявлено специфической для ишемии депрессии сегмента ST более 1 мм и/или длящейся более 1 минуты при холтеровском мониторировании ЭКГ; регургитация на митральном и аортальном клапанах не превышала 1 степени; фракция выброса левого

желудочка сохранялась более 50%; конечно-диастолические размеры задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖд) и межжелудочковой перегородки (МЖПд) не превышали 1,4 см, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) в покое не было выше 50 мм рт.ст., среднее артериальное давление в течение суток составляло менее 154/99 мм рт.ст. (при необходимости на фоне приема гипотензивных препаратов). На момент включения в исследование пациенты находились на регулярной базисной терапии ХОБЛ продленными бета-2 агонистами и/или антихолинергическими препаратами (в комбинации с ингаляционными глюкокортикоидами при снижении $ОФВ_1$ менее 50% от должных величин) в стадии ремиссии не менее трех месяцев.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 6.0. Распределение данных проверялось на нормальность с использованием критерия χ^2. В случае нормального распределения значений изучаемых показателей данные представлялись в виде выборочного среднего и его стандартной ошибки - M±m. В случае ненормального распределения значений изучаемых показателей данные представлялись как медиана с квартильным размахом - Me (25%-75%). Для оценки полученных данных использовался дисперсионный анализ (одно- и двухфакторный), регрессионный анализ (нелинейная регрессия, общие регрессионные модели), непараметрическая статистика. [27]. В литературе при указании нормальных референтних интервалов параметров гемодинамики [28] не приводится ссылка на характер распределения данных (M±2σ или Me и процентили). Чтобы выполнить сравнение полученных в нашем исследовании показателей с принятой нормой, было проведено определение медиан нормальных референтных интервалов. Для сравнения медиан параметров исследуемой выборки пациентов с ХОБЛ с рассчитанными медианами нормальных референтных интервалов использовался медианный одновыборочный критерий Т, который проверяет гипотезу «медиана равна константе» [29].

Результаты и их обсуждение

Медиана возраста пациентов (N=33 чел.) – 70,0 (63,0 – 75,0) лет. В исследуемой группе индекс пачка/лет составил 34,0 (22,0 – 46,0), выраженность одышки по опроснику mMRC – 2,0 (1,0 – 3,0) балла, пройденное расстояние в 6МТ – 410,0 (300,0 - 500,0) метров или 80,9 (59,6 – 100,0)% от должных величин, выраженность симптомов по опроснику CAT – 21,0 (18,0 - 26,0) баллов. По степени нарушения внешней вентиляции пациенты распределились следующим образом: 18 чел. с $ОФВ_1$ более 50% от должных величин (стадии GOLD1, GOLD2) и 15 чел. с $ОФВ_1$ менее 50% от должных величин (стадии GOLD3, GOLD4). На момент включения в исследование 15 чел. (45,5%) имели артериальную гипертензию, компенсированную приемом гипотензивных препаратов: среднее систолическое/диастолическое артериальное давление по результатам СМАД в течение суток составило 135,0 (120,0 – 145,0)/85,0 (75,0 – 95,0) мм рт.ст. Систолическое давление в легочной артерии в исследуемой группе - 30 (16,6 – 42,0) мм рт.ст.

Установлено, что у лиц с ХОБЛ медианы некоторых показателей достоверно отличаются от медиан нормальных интервалов: PaO_2 (69,8 (64,2 – 77,4) мм рт.ст.) и SaO_2 (95,5 (93,4 – 96,6) %) значимо ниже ($p<0,001$) по сравнению с медианами интервалов принятой нормы (90 мм рт.ст. и 97,0% соответственно), повышены $P_{A-a}O_2$ (44,6 (37,6 – 52,0) мм рт.ст.), V_A/Q (1,2 (0,99 – 1,47)) и Qs/Qt (15,4 (9,9 – 15,3) %) относительно медиан нормальных интервалов (17,5 мм рт.ст., $p<0,001$; 0,95, $p<0,001$; 3,5%, $p<0,001$ соответственно). Значения медианы гемоглобина (Hb, г/л) пациентов с ХОБЛ (154,0 (143,0 – 159,0) г/л) также выше медианы принятого интервала нормы для мужчин (145 г/л, $p<0,05$).

По значениям NT-proBNP изучаемые пациенты были разделены на 2 подгруппы: 21 чел. с нормальными значениями NT-proBNP и 12 чел. с повышенными значениями NT-proBNP. Установлено достоверное различие между пациентами изучаемых подгрупп по содержанию O_2 в артериальной крови – CaO_2 (201,2±2,7 и 183,0±3,3мл/л при нормальных и повышенных значениях NT-proBNP соответственно, $p<0,001$) и содержанию гемоглобина – Hb (155,6±2,4 и 142,0±2,6г/л при нормальных и повышенных значениях NT-proBNP соответственно, $p<0,001$).

При анализе эхокардиографических показателей уставлено увеличение объема левого предсердия в группе пациентов с повышением NT-proBNP (33,2±1,9 (80,0±5,0% от нормы) и 43,3±5,4 (110,0±10,0% от нормы) мл при нормальных и повышенных значениях NT-proBNP соответственно, $p=0,039$). Чтобы выявить факторы и оценить выраженность их влияния на уровень NT-proBNP у пациентов с ХОБЛ, проведен регрессионный анализ в рамках модуля GLZ программы Statistica 6.0. Установлено, что повышение уровня NT-proBNP в исследуемой группе наиболее значимо определяется снижением содержания O_2 в артериальной крови – CaO_2 ($W=61,1$; $p<0,001$), утолщением межжелудочковой перегородки в диастолу - МЖПд ($W=6,17$; $p=0,01$), увеличением конечно-диастолического размера левого желудочка – КДР ЛЖ ($W=4,67$; $p=0,03$), нарастанием индекса массы миокарда левого желудочка – ИММ ЛЖ ($W=4,5$; $p=0,03$), нарушением расслабления левого желудочка – IVRT ($W=4,0$; $p=0,03$).

Следует отметить, что основными причинами снижения PaO_2 являются нарастание шунтирование крови в малом круге (Qs/Qt, $p<0,001$) и повышение давления углекислого газа в артериальной крови - $PaCO_2$, как проявление эффектов Бора, Холдейна ($p=0,003$). Факторами, увеличивающими $P_{A-a}O_2$ являются повышение шунтирования крови в малом круге (Qs/Qt, $p<0,001$) и уменьшение связанного с этим V_A/Q ($p=0,01$), повышение функционально мертвого пространства - Vd/Vt, $p=0,02$ (влияние эмфиземы легких на процесс насыщения артериальной крови O_2). Повышение коэффициента утилизации O_2 периферическими тканями – $КУО_2$ ($p<0,001$) является проявлением компенсации на снижение содержания O_2 в артериальной крови.

CaO_2 определяется, главным образом, уровнем гемоглобина в крови ($p<0,001$) и насыщением гемоглобина артериальной крови кислородом - SaO_2 ($p=0,041$). На CaO_2 также оказывает влияние Qs/Qt ($p<0,001$). Коэффициент утилизации O_2 ($p<0,001$) связан с CaO_2 как проявление компенсации кровообращения на снижение содержания O_2 в артериальной крови. Qs/Qt является самостоятельным патогенетическим фактором. Удалось установить его связь только с систолическим давлением в легочной артерии (СДЛА) ($p=0,014$).

Выводы:

У пациентов с ХОБЛ отмечается снижение давления (PaO_2) и содержания O_2 (CaO_2) в артериальной крови, а также повышение шунтирования крови в малом круге (Qs/Qt) и альвеоло-артериальной разницы по O_2 ($P_{A-a}O_2$) относительно установленных для этих показателей медиан нормальных референтных интервалов.

Фактором риска поражения миокарда у пациентов с ХОБЛ является снижение содержания O_2 в артериальной крови (CaO_2, мл/л). Повышенные значения NT-proBNP у этих лиц ассоциируются также с признаками ремоделирования левого желудочка. Значения NT-proBNP не связаны с переносимостью физической нагрузки.

Патогенетическим фактором, оказывающим влияние на давление и содержание O_2 в артериальной крови (PaO_2, CaO_2), на величину альвеоло-артериальной разницы по O_2 ($P_{A-a}O_2$) и систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) у пациентов с ХОБЛ, является шунтирование крови в малом круге кровообращения (Qs/Qt).

Литература:

1. Sin, D.D. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality / D.D. Sin, S.F. Man // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – №1. – P. 8–11.

2. Increased incidence of myocardial infarction and stroke in hypertensive men with reduced lung function / G. Engström [et al.] // J. Hypertens. – 2001. – №2. – P. 295–301.

3. Donaldson, G.C. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD / G.C. Donaldson, J.R. Hurst, C.J. Smith // Chest. – 2010. – №5. – P.1091-1097.

4. Kawut, S.M. COPD: Cardiopulmonary Disease? / S.M. Kawut // Eur. Respir. J. – 2013. – №41. – P. 1241–1243.

5. Potential Mechanisms Linking Atherosclerosis and Increased Cardiovascular Risk in COPD: Focus On Sirtuins / G. Corbi [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – №6. – P. 12696–12713.

6. Oga, T. Towards the next stage of novel biomarker discussion in COPD: Tekizai-Tekisho / T. Oga, K. Chin, M. Mishima // Eur Respir J. – 2014. – №43. – P. 322–324.

7. Biomarkers of systemic inflammation in stable and exacerbation phases of COPD / F. Karadag [et al.] // Lung. – 2008. – Vol.186, №6. – P. 403-409.

8. Exertional Hypoxemia in Stable COPD Is Common and Predicted by Circulating Proadrenomedullin / D. Stolz [et al.] // Chest. – 2014. – №146(2). – P. 328-338.

9. Identification of Three Exercise-induced Mortality Risk Factors in Patients with COPD / K Yoshimura [et al.] // COPD. – 2014. – №1. – P. 50-57.

10. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине / Под ред. П. Либби и др.; пер. с англ., под общ. ред. Р.Г. Оганова: в 4 т. – М.: Логосфера, 2012. – Т. 2, гл. 22. – С. 603 – 604.

11. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction / B. Ewald [et al.] // Intern. Med. J. – 2008. – №38. – P. 101–113.

12. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure / J.A. Doust [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2004. – №164. – P. 1978–1984.

13. Munagala V.K., Burnett J.C., Redfield M.M. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine // Curr. Probl. Cardiol. – 2004. – №29. – P. 707.

14. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure / J.G. Cleland [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – №352. – P. 1539.

15. NT-proBNP: a new diagnostic screening differentiate between patients with norma left ventricular systolic function / M. Bay [et al.] // Heart. – 2003. – №89. – P. 150–154.

16. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study / A. Zaphiriou [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2005. – №7. – P. 537– 541.

17. New frontiers in cardiovascular management. Clinical experiences and state-of-the-art research on N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP). A Report from the 1st International Symposium on NT-proBNP [Electronic resource] / K.B. Swedberg [et al.] - Lisbon, Portugal., 2003. - Mode of access: http://www.cardiologieactualites.ca/crus/202-035_English.pdf.

18. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease / T. Mueller [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2004. – №341. – P.41 – 48.

19. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической

обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.

20. Ермолкевич Р.Ф., Лапицкий Д.В., Метельский С.М., Ряполов А.Н. Способ оценки функции органов дыхания с использованием анализа газов (CO2 и O2) выдыхаемого воздуха и пульсоксиметрии / Рационализаторское предложение, 2014г.

21. Способ неинвазивного определения минутного объема кровообращения: заявка на пат. Респ. Беларусь, МПК A 61B 10/00, A 61B 5/025 В.Г. Богдан, Д.В. Лапицкий; заявитель Белорусский государственный медицинский университет. - № a20130771; заявл. 19.06.13; опубл 28.02.15 // Афщыйны бюл. / Нацыянальны цэнтр інтэлектуальнай уласнасці. - 2015. - № 1. - С. 6.

22. Возможности капнометрии в скрининге заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы / Лапицкий Д.В., Ермолкевич Р.Ф., Метельский С.М. и др. // Военная медицина. – 2014. - №1.– С. 54-57.

23. Методика физиологической оценки функционирования органов дыхания (на основе изучения кислородного статуса артериальной крови и газов выдыхаемого воздуха – O2, CO2) / Лапицкий Д.В., Ермолкевич Р.Ф., Метельский и др. // Актуальные вопросы функциональной диагностики. Диагностические возможности в практике лечащего врача: материалы науч.-практ. конференции с межд. участием (25-26 сентября 2013г.). – Заречный, 2013. – С. 136-138.

24. Rahn H., Fenn W.O. The oxygen-carbon dioxide diagram / The University of Rochester. – U.S. Air Force: Wright air development center, 1953. – 43 p.

25. Гриппи, М.А. Патофизиология легких. – М.: Бином, 1997. – 327 с.

26. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у лиц с ХОБЛ / Лапицкий Д.В., Ряполов А.Н. Ермолкевич Р.Ф. и др. // VI Всероссийская конференция «Функциональная диагностика – 2014», 28-30 мая 2014 г. – Реал Тайм, 2014. – С. 154-155.

27. Халафян, А.А. Statistica 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. – М.: Бином, – 2010. – 496 с.

28. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика / пер. с англ. Леонова В.П. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 168 с.

29. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – Киев: Морион, 2001. – 408 с.

Репозиторий БГМУ