

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

Д.В. Лапицкий<sup>1,2</sup>, А.Н. Ряполов<sup>1</sup>, Р.Ф. Ермолкевич<sup>1</sup>, С.М. Метельский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «432 Главный военный клинический медицинский центр Министерства обороны Вооруженных сил Республики Беларусь»

<sup>2</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
кафедра кардиологии и внутренних болезней  
г. Минск

**Ключевые слова:** содержание кислорода в артериальной крови, шунтирование крови, NT-proBNP.

**Резюме:** у пациентов с ХОБЛ значимым фактором риска поражения миокарда является уменьшение содержания кислорода в артериальной крови (менее 190,0 мл/л). Установлена связь уровня NT-proBNP с признаками ремоделирования левого желудочка. Основным фактором, определяющим эффективность оксигенации крови в малом круге кровообращения и ассоциированным с систолическим давлением в легочной артерии является шунтирование крови в малом круге.

**Актуальность.** 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 ( $P_{aO_2}$ ) 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 В (BNP) и N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического пептида типа В (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 нашего исследования явилось изучение влияния кислородного статуса артериальной крови на показатели массы, геометрии и функции камер сердца, уровень NT-proBNP.

**Задачи:**

1. Сформировать группу исследования согласно критериям включения и исключения;
2. Оценить функциональное состояние ССС в покое у лиц с ХОБЛ;
3. Установить особенности поражения миокарда у пациентов с ХОБЛ;
4. Выявить влияние кислородного статуса артериальной крови на параметры функционирования ССС у лиц с ХОБЛ.

**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 мониторинга ЭКГ с нагрузочной пробой (6МТ), суточного мониторинга 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 ( $V_{O_2}$ ) и выделения  $CO_2$  ( $V_{CO_2}$ ) 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 мониторинга пульсоксиметрии значениям  $SpO_2$ , г) построение  $PO_2$ -

PCO<sub>2</sub>-диаграммы, д) расчет параметров функционирования ОД и системной гемодинамики, а также показателей, характеризующих транспорт и обмен O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub> 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<sup>2</sup>×мин)), общее периферическое сопротивление (ОПСС, дин×с×см<sup>-5</sup>), доставка O<sub>2</sub> к тканям (Д O<sub>2</sub>, мл/мин), содержание O<sub>2</sub> в артериальной крови (CaO<sub>2</sub>, мл/л), альвеоло-артериальная разница по давлению O<sub>2</sub> (P<sub>A-a</sub>O<sub>2</sub>, мм рт.ст.), артерио-венозная разница содержания O<sub>2</sub> (C<sub>a-v</sub>O<sub>2</sub>, мл/л), коэффициент утилизации O<sub>2</sub> (КУO<sub>2</sub>, %), вентиляционно-перфузионное соотношение (V<sub>A</sub>/Q), шунтирование крови в малом круге кровообращения (Q<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub>, %)[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 мми/или длящейся более 1 минуты при холтеровском мониторинговании 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 ОФV<sub>1</sub> 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  $\chi^2$ . В случае нормального распределения значений изучаемых показателей данные представлялись в виде выборочного среднего и его стандартной ошибки -  $M \pm m$ . 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 референтных интервалов параметров гемодинамики [28] не приводится ссылка на характер распределения данных ( $M \pm 2\sigma$  или Me и процентиля). 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 6MT – 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<sub>1</sub> более 50% от должных величин (стадии GOLD1, GOLD2) и 15 чел. с ОФВ<sub>1</sub> 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: РаО<sub>2</sub> (69,8 (64,2 – 77,4) мм рт.ст.) и SaO<sub>2</sub> (95,5 (93,4 – 96,6) %) значимо ниже (p<0,001) по сравнению с медианами интервалов принятой нормы (90 ммрт.ст. и 97,0% соответственно), повышены P<sub>A-a</sub>O<sub>2</sub> (44,6 (37,6 – 52,0) мм рт.ст.), V<sub>A</sub>/Q (1,2 (0,99 – 1,47)) и Qs/Qt (15,4 (9,9 – 15,3) %) относительно медиан нормальных интервалов (17,5 ммрт.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<sub>2</sub> в артериальной крови – CaO<sub>2</sub> (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 ЭХО-кардиографических показателей уставлено только 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 конечнодиастолического 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 –  $KUO_2$  ( $p<0,001$ ) 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.**

1. 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.

2. Определенно можно утверждать, что у пациентов с ХОБЛ существенным фактором риска поражения миокарда 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.

3. 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., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality / Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – №1. – P. 8–11.
2. Increased incidence of myocardial infarction and stroke in hypertensive men with reduced lung function / Engström G., Hedblad B., Valind S. et al. // J. Hypertens. - 2001. - №2. – P. 295–301.
3. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD / Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. // Chest. - 2010 - №5. – P.1091-7.
4. Kawut S.M. COPD: Cardiopulmonary Disease? // Eur. Respir. J. – 2013. - №41. – P. 1241–1243.
5. Potential Mechanisms Linking Atherosclerosis and Increased Cardiovascular Risk in COPD: Focus On Sirtuins / CorbiG., BiancoA.,TurchiarelliV.etal. // Int. J. Mol. Sci. - 2013 - №6 – P. 12696–12713.
6. OgaT., Chin K., MishimaM. Towards the next stage of novel biomarker discussion in COPD: Tekizai-Tekisho // EurRespir J. – 2014. - №43. – P. 322–324.
7. Biomarkers of systemic inflammation in stable and exacerbation phases of COPD / Karadag F., Karul A.B., Cildag O. et al. // Lung. – 2008. - №186(6). – P. 403-409.
8. Exertional Hypoxemia in Stable COPD Is Common and Predicted by Circulating Proadrenomedullin/ Stolz D., Boersma W., Blasi F. et al. // Chest. – 2014. - №146(2). – P. 328-338.
9. Identification of Three Exercise-induced Mortality Risk Factors in Patients with COPD / Yoshimura K, Maekura R., Hiraga T. 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 / Ewald B., Ewald D., Thakkinstian A. et al. // Intern. Med. J. – 2008. – №38. – P. 101–113.
12. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure / Doust J.A., Glasziou P.P., Pietrzak E. 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 / Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E. et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – №352. – P. 1539.
15. NT-proBNP: a new diagnostic screening differentiate between patients with normal left ventricular systolic function / Bay M., Kirk V., Parner J. 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 / Zaphiriou A., Robb S., Murray-Thomas T. 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] / Swedberg K.B., Hall C., Nielsen O.W. et al. - Lisbon, Portugal., 2003. - Mode of access: [http://www.cardiologieactualites.ca/crus/202-035\\_English.pdf](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 / Mueller T., Gegenhuber A., Poelz W. 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 (СО<sub>2</sub> и О<sub>2</sub>) выдыхаемого воздуха и пульсоксиметрии / Рационализаторское предложение, 2014г.
21. Способ неинвазивного определения минутного объема кровообращения: заявка на пат. Респ. Беларусь, МПК А 61В 10/00, А 61В 5/025 В.Г. Богдан, Д.В. Лапицкий; заявитель Белорусский государственный медицинский университет. - № а20130771; заявл. 19.06.13; опубл. 28.02.15 // Афіцыйны 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 – О<sub>2</sub>, СО<sub>2</sub>) / 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 2014г., - 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.