

УДК 616.24

Влияние длительной кислородотерапии на системное воспаление, функцию диафрагмы и легочно-сердечную гемодинамику у больных хронической обструктивной болезнью легких

О.Н. Титова¹, Н.А. Кузубова¹, Д.Б. Склярова¹, В.А. Волчков^{2,3},
А.Ю. Гичкин¹, Е.В. Волчкова¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

The influence of long-term oxygen treatment on systemic inflammation, the function of the diaphragm and hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease

O. Titova¹, N. Kuzubova¹, D. Sklyarova¹, V. Volchkov^{2,3}, A. Gichkin¹, E. Volchkova¹

¹ Research Institution of Pulmonology at Pavlov First St. Petersburg State Medical University

² St. Petersburg State University

³ St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2017 г.

Резюме

Цель исследования: определить влияние длительной кислородотерапии (ДКТ) на легочно-сердечную гемодинамику, диафрагмальную дисфункцию и активность системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с гипоксемией. Обследованы 60 больных ХОБЛ в возрасте $66,2 \pm 5,7$ года GOLD III и IV (группа D, смешанный фенотип: эмфизематозно-бронхитический) в фазе ремиссии. Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа — 20 больных с гипоксемией, получавших ДКТ, 2-я группа — 20 пациентов с гипоксемией, не получавших ДКТ, 3-я группа — 20 больных с нормоксемией. Проводились оценка активности системного

воспаления (С-реактивный белок, фибриноген), определение концентрации натрийуретического пептида, эхокардиография и ультразвуковая оценка функции диафрагмы. Обследование проводилось дважды с интервалом в 1 год. У больных ХОБЛ с гипоксемией выявлена повышенная активность системного воспаления, увеличение концентрации натрийуретического пептида, нарушение функционального состояния диафрагмы. При проведении эхокардиографии у больных с гипоксемией выявлены гипертрофия и дилатация правых отделов сердца, увеличение систолического давления в легочной артерии, диастолическая дисфункция левого и правого желудочков. На фоне применения длительной кислородотерапии у

больных ХОБЛ с гипоксемией выявлено снижение концентраций С-реактивного белка и натрийуретического пептида, систолического давления в легочной артерии, улучшение диастолической функции левого и правого желудочков, повышение скорости сокращения и расслабления мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании. ДКТ способствует стабилизации СДЛА и функционального состояния правых отделов сердца, снижению активности системного воспаления и улучшению функционального состояния диафрагмы.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, гипоксемия, системное воспаление, диафрагма, натрийуретический пептид, легочно-сердечная гемодинамика, длительная кислородотерапия

Summary

Aim: to determine the impact of long-term oxygen treatment on hemodynamics, diaphragmatic dysfunction and activity of systemic inflammation in COPD patients with hypoxemia. We studied 60 patients with COPD GOLD III and IV in remission at the age 66.2 ± 5.7 years (group D, mixed phenotype). The patients were divided into three groups: 1 group — 20 patients with hypoxemia who received long-term oxygen treatment, group 2 — 20 patients with hypoxemia who did not received long-term oxygen treatment, group 3 — 20 patients without hypo-

xemia. We assessed severity of systemic inflammation (fibrinogen, C-reactive protein), concentration of natriuretic peptide. Echocardiography and the sonographic measurements of the diaphragm were performed. The examination was carried out twice with an interval of 1 year. COPD patients with hypoxemia had an increased activity of systemic inflammation, increased concentration of natriuretic peptide, a violation of the functional state of the diaphragm. Changes of echocardiographic characteristics in patients with hypoxemia revealed hypertrophy and dilatation of the right heart, increased systolic blood pressure in the pulmonary artery, diastolic dysfunction of the left and right ventricles. On the background of the use of long-term oxygen treatment in COPD patients with hypoxemia showed a reduction in concentrations of C-reactive protein and natriuretic peptide, systolic pressure in the pulmonary artery, improving diastolic function of the left and right ventricles, increased speeds of contraction and relaxation of the muscular part of the diaphragm during quiet breathing. Long-term oxygen treatment contributes to the stabilization of systolic pressure in the pulmonary artery and functional state of the right heart, reduced activity of systemic inflammation and improve function of the diaphragm.

Keywords: COPD, hypoxemia, systemic inflammation, diaphragm, natriuretic peptide, hemodynamic, long-term oxygen treatment

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся прогрессирующим снижением легочной функции, приводящим к развитию дыхательной недостаточности. Заболевание обладает высоким социально-экономическим бременем. Предполагается, что ХОБЛ к 2020 г. будет занимать третье место среди главных причин летальности в мире [1]. К числу ведущих факторов, приводящих к развитию заболевания и поддерживающих воспаление, относится и табачный дым: как активное курение, так и вдыхание окружающего табачного дыма [2]. При прогрессировании ХОБЛ и ухудшении вентиляционной функции легких увеличивается риск альвеолярной гипоксии и последующей гипоксемии. Гипоксемия является основным признаком наличия хронической дыхательной недостаточности (ХДН) — одного из главных и наиболее неблагоприятных осложнений ХОБЛ [3]. Одна из основных причин смерти больных ХОБЛ — хроническая гипоксемическая недостаточность.

Важную роль в патогенезе ХОБЛ играет системное воспаление, которое способствует развитию целого

ряда внелегочных осложнений. Маркеры системного воспаления имеют тенденцию к повышению не только при обострении заболевания, но и в состоянии ремиссии [4]. Увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ) у больных ХОБЛ является неблагоприятным прогностическим маркером и сопряжено с прогрессирующим ухудшением вентиляционной функции легких. S. Ahmadi-Abhari и соавт. выявили, что повышение СРБ на 3 мг/л ассоциировано со снижением ОФВ₁ на 86,3 мл/год [5].

Развитие гипоксемии приводит к ухудшению качества жизни, формированию легочной гипертензии, полицитемии, повышению риска сердечно-сосудистых осложнений, появлению когнитивных нарушений [6].

По мере прогрессирования обструктивных нарушений у больных ХОБЛ развивается развитие диафрагмальной дисфункции. Важную роль в патогенезе нарушения функционального состояния диафрагмы играют персистирующее системное воспаление, оксидативный стресс, которые провоцируют ремоделирование и редукцию миофибрилл, обусловленные сниженной продукцией белка, апоптоз мышечных клеток [7]. В ряде исследований выявлена корреляционная

связь между выраженностью нарушений функционального состояния диафрагмы и показателями вентиляционной функции легких [8].

При ХОБЛ развиваются функциональные нарушения как правых, так и левых отделов сердца, чаще всего представленные диастолической дисфункцией [9]. Субклиническая дисфункция правого желудочка может наблюдаться уже на ранних стадиях заболевания. В ряде исследований выявлена взаимосвязь между степенью диастолической дисфункции и парциальным давлением кислорода в артериальной крови [10, 11]. Гипоксия играет важную роль в развитии легочной гипертензии. Тяжесть гипоксемии часто ассоциирована с увеличением давления в легочной артерии.

В настоящее время только длительная кислородотерапия позволяет значительно уменьшить проявления хронической гипоксемии, увеличить продолжительность жизни у больных ХОБЛ, снизить число госпитализаций [12]. Однако в литературе не обнаружено данных о влиянии ДКТ на функциональное состояние диафрагмы, правых и левых камер сердца и активность системного воспаления.

Цель исследования: определение влияния ДКТ на легочно-сердечную гемодинамику, диафрагмальную дисфункцию и активность системного воспаления у больных ХОБЛ с гипоксемией.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, СПбГБУЗ «Введенская больница». Обследованы 60 больных ХОБЛ в период ремиссии заболевания, средний возраст составил $66,2 \pm 5,7$ года. В исследование включались пациенты с ХОБЛ, относящиеся к группе GOLD III и IV по классификации пересмотра 2015 г. (группа D, смешанный фенотип: эмфизематозно-бронхитический). Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с рекомендациями GOLD (2015). В исследование не включались пациенты с клинически значимой сопутствующей патологией, перенесшие хирургическое вмешательство на органах грудной клетки, острым инфарктом миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе. Все пациенты получали базисную терапию согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пациенты включались в исследование только после подписания информированного согласия.

Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа — больные ХОБЛ с гипоксемией, получающие ДКТ; 2-я группа — больные ХОБЛ с гипоксемией, не получающие ДКТ; 3-я группа — больные ХОБЛ с нормоксе-

мией. После первичного обследования пациентам из 1-й группы назначалась длительная кислородотерапия на дому с помощью кислородных концентраторов INVACARE perfecto 2 (INVACARE, Германия), продолжительностью 16 ч в сутки. Пациенты 2-й и 3-й групп не получали ДКТ. Через 12 мес больные обследовались повторно.

Тяжесть одышки оценивалась по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council (mMRC) questionnaire).

Всем пациентам проводилась пульсоксиметрия (SpO_2) и анализ газового состава артериальной крови, полученный путем катетеризации лучевой артерии с определением величины парциального напряжения кислорода и углекислого газа (paO_2 , $paCO_2$, мм рт.ст.).

Оценка активности системного воспаления проводилась путем измерения содержания С-реактивного белка, фибриногена, интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли, сывороточного N-концевого про-натрийуретического пептида В-типа (Nt-pro-BNP).

Спирометрия проводилась на приборе для комплексного исследования функциональных показателей легких «Masterscreen» фирмы «Erich Jaeger GmbH» (Германия). Оценка данных спирометрии проводилась с использованием должных величин, разработанных Р.Ф. Клементом и Н.А. Зильбером. Определялись следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), индекс Тиффно (ИТ).

Исследование центральной гемодинамики проводилось методом эхокардиографии с помощью ультразвуковой диагностической системы экспертного класса GEVIVID 7 Dimension (General Electrics, США) с использованием матриксного мультислотного датчика 2–4 МГц. Исследование проводили в М- и В-режимах. Рассчитывались показатели, характеризующие функцию правых и левых камер сердца. Показатели, характеризующие глобальную систолическую функцию левого желудочка: минутный и ударный объемы, конечный диастолический объем (КДР ЛЖ), фракция выброса (ФВ ЛЖ). Для выявления нарушений диастолической функции левого желудочка оценивали состояние трансмитрального потока крови. Измеряли скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения желудочков и отношение Е/А. Кроме того, рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ) и переднезадний размер левого предсердия (ЛП). Оценка состояния правых отделов сердца проводилась путем измерения медиально-латерального размера правого предсердия (ПП), конечного диастолического размера правого желудочка (ПЖ). Определение систоличе-

ского давления в легочной артерии (СДЛА) проводили с помощью непрерывно-волновой доплерографии. Систолический градиент давления между ПЖ и ПП рассчитывался по уравнению Бернулли с использованием пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации.

Оценка функционального состояния диафрагмы проводилась с помощью ультразвуковой диагностической системы VIVID 7 Dimension (GE, США) с использованием матричного конвексного датчика, несущая частота 2–4 МГц. Локация диафрагмы осуществлялась из правого подреберья, по среднеключичной линии. Использовались следующие режимы работы аппарата: М-режим, анатомический М-режим, В-режим. Все показатели функционального состояния диафрагмы определялись как при спокойном дыхании (СД), так и при форсированном (ФД). Рассчитывались фракция утолщения (ФУ), скорость сокращения (СС) и скорость расслабления (СР) мышечной части диафрагмы.

Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ «Statistica for Windows» V.7.0. Предварительно оценивалось соответствие исследуемых выборок закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Если распределение признаков в группах соответствовало нормальному закону распределения, для сравнения групповых средних использовался параметрический t-критерий Стьюдента. В противном случае использовались непараметрические методы.

Результаты и их обсуждение

Все группы были однородны по возрасту и полу (табл. 1). Средний возраст больных составил $65,55 \pm 5,98$ года в 1-й группе, $67,8 \pm 6,54$ — во 2-й группе и $64,75 \pm 7,53$ — в 3-й группе. Стаж курения также был сопоставимым: $40,45 \pm 10,42$, $42,85 \pm 9,54$ и $43,4 \pm 11,36$ пачка/лет в 1, 2 и 3-й группах соответственно. Длительность заболевания и количество обострений в год были достоверно больше у пациентов ХОБЛ с гипоксемией (1-я и 2-я группы).

В соответствии с выделением групп у пациентов из 1-й и 2-й групп исходно определялись низкие показатели парциального давления кислорода в артериальной крови (paO_2) и сатурации крови кислородом (SaO_2), в то время как у пациентов из 3-й группы — эти показатели находились в пределах нормы (табл. 2).

Все обследованные больные активно предъявляли жалобы на одышку, которая была выражена в большей степени у пациентов с гипоксемией ($mMRC = 3,25 \pm 0,44^*$ в 1-й группе и $3,05 \pm 0,51^*$ во 2-й группе), чем у пациентов с нормоксемией ($mMRC 2,1 \pm 0,55$). Больные ХОБЛ с гипоксемией также продемонстрировали худшие показатели при оценке качества жизни и толерантности к физической нагрузке (см. табл. 1).

Пациенты 1, 2 и 3-й групп существенно не различались по параметрам вентиляционной функции легких и прежде всего по ОФВ₁ и ЖЕЛ. Однако у больных ХОБЛ с гипоксемией определены более низкие показатели ФЖЕЛ, что может свидетельствовать о выраженной гиперинфляции, обусловленной в первую

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика больных ХОБЛ с гипо- и нормоксемией

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	3-я
Возраст	$65,55 \pm 5,98$	$67,8 \pm 6,54$	$64,75 \pm 7,53$
Стаж курения	$40,45 \pm 10,42$	$42,85 \pm 9,54$	$43,4 \pm 11,36$
Длительность заболевания	$8,8 \pm 1,36^*$	$9,8 \pm 2,14$	$7,6 \pm 3,52$
Количество обострений в год	$3,0 \pm 0,25^*$	$3,15 \pm 0,15$	$2,15 \pm 0,45$
paO_2 , мм рт.ст.	$55,28 \pm 6,23^*$	$55,98 \pm 6,67$	$77,91 \pm 5,79$
Сатурация крови кислородом (SaO_2), %	$86,75 \pm 3,13^*$	$87,3 \pm 3,18$	$93,8 \pm 1,1$
$mMRC$, баллы	$3,25 \pm 0,44^*$	$3,05 \pm 0,51$	$2,1 \pm 0,55$
6-минутный шаговый тест, м	$196,45 \pm 23,63^*$	$200,45 \pm 34,05$	$318,7 \pm 26,09$
САТ-тест, баллы	$32,3 \pm 2,03^*$	$33,55 \pm 2,01$	$26,0 \pm 3,34$
ЖЕЛ, л	$44,26 \pm 9,97$	$46,73 \pm 8,57$	$52,47 \pm 9,66$
ФЖЕЛ, л	$45,63 \pm 12,56^*$	$48,02 \pm 11,61$	$63,8 \pm 13,64$
ОФВ ₁ , л	$28,24 \pm 5,56$	$29,16 \pm 5,5$	$30,79 \pm 4,64$
ИТ, %	$53,82 \pm 13,98$	$51,05 \pm 10,31$	$45,47 \pm 7,67$

Примечание. * Различия достоверны между 1, 2 и 3-й группой ($p < 0,05$).

Показатели системного воспаления у больных ХОБЛ с гипо- и нормоксемией

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
СРБ, мг/л	9,97±2,69* [▲]	7,68±2,02 ⁺	10,11±3,14*	12,56±7,46	4,19±3,0 [▲]	6,78±2,57
NT-proBNP, пг/мл	280,67±152,54* [▲]	179,23±120,49 ⁺	273,45±115,44*	289,51±88,52	109,08±52,42 [▲]	127,65±43,51
Фибриноген, г/л	5,11±0,96*	4,94±0,74	4,76±1,03	4,73±0,85	4,75±1,28	4,82±0,52

Примечание. * Различия достоверны между 1, 2 и 3-й группой ($p < 0,05$); [▲] различия достоверны между исходными показателями и показателями через 1 год в 1, 2 и 3-й группе ($p < 0,05$); ⁺ различия достоверны между показателями через 1 год в 1-й и 2-й группе ($p < 0,05$).

очередь формированием «воздушных ловушек» (см. табл. 2). Таким образом, для ухудшения газообмена основное значение имеет гиперинфляция, что совпадает с данными литературы [13, 14].

У пациентов, имеющих нарушения газового состава крови (1-я и 2-я группы) отмечалось наличие признаков системного воспаления, так, уровень СРБ достигал 9,97±2,69 мг/л ($p < 0,05$) (1-я группа) и 10,11±3,14 ($p < 0,05$) (2-я группа), превышая в два раза значения этого показателя у больных с нормоксемией (см. табл. 2). Маркеры системного воспаления имеют тенденцию к повышению не только при обострении заболевания, но и при стабильном течении, что, в свою очередь, является неблагоприятным прогностическим признаком. Повышение СРБ соответствует имеющимся представлениям о нарастании системного воспаления при прогрессировании ХОБЛ и при развитии гипоксемии [15]. Однако содержание фибриногена в группах существенно не различалось. Согласно данным литературы повышенные концентрации фибриногена выявляются у 45% больных ХОБЛ в состоянии ремиссии и являются риском развития обострения заболевания в течение последующих 12 мес и летального исхода в течение последующих 36 мес [4].

При обследовании в динамике выявлено, что у больных ХОБЛ с гипоксемией на фоне ДКТ отмечается тенденция к снижению активности системного воспаления, в то время как у пациентов, не получавших ДКТ, было выявлено повышение концентрации СРБ (см. табл. 2).

Концентрация натрийуретического пептида (NT-proBNP) была повышена у пациентов с гипоксемией и достоверно отличалась от пациентов с нормоксемией, у которых этот показатель находился на верхней границе нормы (см. табл. 2). Известно, что повышение NT-proBNP является частой находкой у больных ХОБЛ и обусловлено присоединением левожелудочковой недостаточности, или легочной гипертензией [16]. Кроме того, повышение NT-proBNP при ХОБЛ может быть обусловлено легочной гиперинфляцией, которая приводит к повышенному напряжению стенки левого желудочка, а также системным воспалением,

провоцирующим системную вазоконстрикцию и увеличение преднагрузки на левый желудочек [16].

Концентрация NT-proBNP у пациентов 1-й группы, получавших ДКТ, при исследовании в динамике имела тенденцию к снижению. Полученные результаты могут быть объяснены влиянием ДКТ на снижение легочной гиперинфляции и уменьшением СДЛА. У пациентов 2-й и 3-й групп обнаружено повышение содержания NT-proBNP.

В 1-й и 2-й группах наблюдались нарушения легочно-сердечной гемодинамики, касающиеся, прежде всего, правых камер сердца (табл. 3). Так, у всех обследованных больных был увеличен размер правого желудочка (ПЖ) в диастолу, свидетельствующий о формировании его дилатации. У больных ХОБЛ с гипоксемией средняя величина размера ПЖ в диастолу достоверно отличалась от пациентов с нормоксемией. Толщина миокарда передней стенки правого желудочка в диастолу (ПС ПЖд) также была повышена у пациентов обеих групп, указывая на наличие гипертрофии миокарда ПЖ.

Таким образом, у всех обследованных пациентов были обнаружены признаки формирования хронического легочного сердца. Помимо этого, в обеих группах определено повышение системного давления в легочной артерии. Показатели СДЛА были достоверно выше у больных ХОБЛ с гипоксемией. Гипоксемия играет важную роль в развитии легочной гипертензии. Ее тяжесть часто ассоциирована с увеличением давления в легочной артерии [10]. Гипоксия провоцирует явления вазоконстрикции, обструкция дыхательных путей и воздушные ловушки вызывают механическую компрессию сосудистого русла, в результате чего формируются структурные изменения легочного сосудистого русла. Кроме того, в развитии легочной гипертензии важную роль играет системное воспаление, что подтверждается повышенными концентрациями СРБ, ИЛ-6, ФНО- α , коррелирующими с цифрами давления в легочной артерии [17]. Фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) не выходила за пределы нормы и не имела достоверных отличий во всех группах. Толщина миокарда задней стенки левого желудочка

Показатели легочно-сердечной гемодинамики у больных ХОБЛ с гипо- и нормоксемией

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
КДР ЛЖ, см	4,75±0,65	4,60±0,66	4,43±0,64	4,44±0,66	4,47±0,41	4,39±0,39
ЗС ЛЖд, см	1,05±0,15*	0,99±0,15	1,05±0,16*	1,08±0,18	0,9±0,11	0,93±0,1
Тмжп, см	1,03±0,17	0,98±0,15	1,07±0,15*	1,06±0,16	0,89±0,12	0,91±0,09
Имм, г/м ²	91,3±15,94	95,35±27,36	96,8±13*	112,20±35,73	87,95±16	90,20±18,71
ФВ ЛЖ, %	64,59±4,25	65,35±4,6	64,05±4,78	62,55±4,74	65,35±3,24	66,88±2,11
ЛП, см	4,13±0,52*	4,12±0,45	4,29±0,31*	4,37±0,39	3,79±0,48	3,74±0,42
ПЖ диаст., см	3,46±0,25*	3,45±0,29*	3,56±0,23*	3,63±0,29	3,27±0,31	3,31±0,2
ПС ПЖд, см	0,48±0,05*	0,49±0,05	0,51±0,04*	0,52±0,04	0,46±0,04	0,45±0,04
ПП	4,77±0,44**	4,67±0,44*	4,95±0,52*	5,16±0,55	4,41±0,51	4,56±0,43
СДЛА, мм рт.ст.	44,35±7,72**	40,15±6,33*	48,04±6,88**	51,35±7,48	37,2±6,65	39,02±6,5
Е/А ЛЖ, у.е.	0,72±0,13**	0,80±0,15*	0,67±0,13*	0,67±0,12	0,91±0,18	0,85±0,14
Е/А ПЖ, у.е.	0,55±0,11*	0,59±0,13*	0,52±0,13*	0,48±0,13	0,67±0,14	0,67±0,11

Примечание. * Различия достоверны между 1, 2 и 3-й группой ($p < 0,05$); ** различия достоверны между исходными показателями и показателями через 1 год в 1, 2 и 3-й группе ($p < 0,05$); * различия достоверны между показателями через 1 год в 1-й и 2-й группе ($p < 0,05$).

в диастолу (ЗС ЛЖд) и размер левого предсердия (ЛП) были достоверно выше у больных ХОБЛ с гипоксемией. Показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ и ПЖ, были снижены в обеих группах, причем пиковая скорость раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка (Е/А ЛЖ) была достоверно ниже у пациентов с гипоксемией, что согласуется с данными В. Ozben и соавт. [18].

При повторном обследовании в динамике было выявлено, что пациенты, получавшие ДКТ, имеют тенденцию к стабилизации показателей гемодинамики и снижению СДЛА. У пациентов, не получавших ДКТ, отмечалось прогрессирующее ухудшение состояния как правых, так и левых камер сердца, и диастолической функции. Во 2-й группе выявлена тенденция к снижению ФВ ЛЖ, увеличению ИММ. Известно, что ДКТ приводит к уменьшению выраженности легочной гипертензии, что может быть обусловлено снижением легочной вазоконстрикции и легочного сосудистого сопротивления. В исследовании J. Zieliński и соавт. наблюдение за больными на ДКТ проводилось в течение 6 лет. Выявлено, что у 39 из 73 больных ХОБЛ, получавших ДКТ, максимальное снижение СДЛА (на 2 мм рт.ст.) отмечалось через 2 года от начала использования ДКТ. Через 4 года — СДЛА стабилизировалось, а через 6 лет вновь возвращалось к первоначальным цифрам [19]. Кислородотерапия уменьшает легочную вазоконстрикцию и легочное сосудистое сопротивление, вследствие чего повышаются ударный объем и сердечный выброс.

У больных ХОБЛ с гипо- и нормоксемией было выявлено достоверное снижение скоростей сокра-

щения и расслабления мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании по сравнению с группой контроля (табл. 4). При этом скорость расслабления мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании у гипоксемических пациентов достоверно отличалась от больных ХОБЛ с нормальным газовым составом крови. Фракция утолщения мышечной части диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании также была снижена в обеих группах, однако достоверности различий между группами не выявлено. Развитию этих изменений способствуют гиперинфляция легких, оксидативный стресс, редукция миофибрилл, обусловленная сниженной продукцией белка, апоптоз мышечных клеток [20]. По данным проведенных исследований при прогрессировании ХДН в более выраженной степени страдает процесс расслабления мышц. Это указывает на истощение компенсаторных возможностей и прогрессирующее утомление мышц диафрагмы у больных ХОБЛ с гипоксемией. В ряде исследований выявлена корреляционная связь между выраженностью нарушений функционального состояния диафрагмы и показателями вентиляционной функции легких [21]. F.R. Rocha и соавт., проводя рентгенологическую оценку экскурсии диафрагмы у больных ХОБЛ GOLD II-IV, обнаружили ее взаимосвязь с показателями вентиляционной функции легких (ОФВ₁ и ОЕЛ) и степенью одышки [7]. L. Hellebrandová и соавт., обследовав больных ХОБЛ GOLD I-III с помощью магнитно-резонансного исследования диафрагмы на высоте максимального вдоха и выдоха, выявили ограничение экскурсии диафрагмы при дыхании (в особенности при максимальном выдохе), обусловленное

Динамика показателей функционального состояния диафрагмы у больных ХОБЛ

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
ФУ СД, см	0,22±0,07	0,26±0,09*	0,2±0,07*	0,18±0,06	0,25±0,06	0,23±0,08
ФУ ФД, см	0,17±0,05*	0,22±0,08*	0,17±0,06*	0,16±0,06	0,23±0,06	0,19±0,07
СС СД, см/с	1,9±0,43*	2,29±0,86*	1,89±0,4*	1,62±0,44	2,22±0,6*	2,08±0,59
СР СД, см/с	1,55±0,58* [▲]	1,8±0,68*	1,56±0,33*	1,44±0,32	2,13±0,65	1,91±0,61
СС ФД, см/с	4,17±1,94	4,18±1,69*	4,18±1,16*	3,73±1,06	4,94±2,31*	3,79±1,33
СР ФД, см/с	3,68±1,4	4,16±1,57*	3,68±1,42*	3,31±1,21	3,75±1,67*	3,21±1,53

Примечание. * Различия достоверны между 1, 2 и 3-й группой ($p < 0,05$); [▲] различия достоверны между исходными показателями и показателями через 1 год в 1, 2 и 3-й группе ($p < 0,05$); * различия достоверны между показателями через 1 год в 1-й и 2-й группе ($p < 0,05$).

наличием признаков гиперинфляции у пациентов, что было подтверждено корреляционными связями между степенью диафрагмальной дисфункции и отношением остаточного объема к общей емкости легких [8]. N. Scheibe и соавт., прибегнув к ультразвуковому исследованию диафрагмы у больных ХОБЛ GOLD II–IV, обнаружили, что подвижность диафрагмы коррелирует с ОФВ₁ [22].

Появление диафрагмальной дисфункции является неблагоприятным прогностическим признаком и увеличивает риск летального исхода у пациентов с ХОБЛ.

При повторном обследовании пациентов выявлено, что у больных ХОБЛ с гипоксемией, получавших ДКТ, отмечается тенденция к улучшению показателей функционального состояния диафрагмы: увеличение фракции утолщения мышечной части диафрагмы, повышение скоростей сокращения и расслабления мышечной части диафрагмы. В то время как у пациентов с гипоксемией, не получавших ДКТ, отмечалось прогрессирующее увеличение дисфункции диафрагмы. Положительное влияние ДКТ на функциональное состояние диафрагмы можно объяснить снижением гиперинфляции, что приводит к снижению трансдиафрагмального давления, уменьшению механической

нагрузки на диафрагму. Кроме того, снижение системного воспаления в группе пациентов, получавших ДКТ, может привести к снижению прогрессирования ремоделирования миофибрилл.

Заключение

1. В качестве системных проявлений ХОБЛ на этапе развития гипоксемии наряду с повышенной активностью системного воспаления следует рассматривать появление изменения параметров легочно-сердечной гемодинамики и ассоциированное с ними повышение концентрации натрий-уретического пептида.
2. Наряду с нарушением гемодинамики малого круга кровообращения по мере прогрессирования ХОБЛ развивается нарушение функционального состояния диафрагмы.
3. ДКТ способствует улучшению качества жизни у пациентов с ХОБЛ вследствие повышения толерантности к физическим нагрузкам, стабилизации СДЛА и функционального состояния правых отделов сердца, снижению активности системного воспаления и улучшению функционального состояния диафрагмы.

Список литературы

1. Murray C.J., Lopez A.D. et al. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study // Lancet. 1997. Vol. 349. P. 1498–1504.
2. Тутова О.Н., Куликов В.Д., Суховская О.А. Пассивное курение и болезни органов дыхания // Медицинский альянс. 2016. № 3. С. 73–77. Titova O.N., Kulikov V.D., Sukhovskaya O.A. Passivnoe kurenje i bolezni organov dykhaniya // Meditsinskii al'yans. 2016. N 3. S. 73–77.
3. Kent B.D., Mitchell P.D. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2011. Vol. 6. P. 199–208.
4. Faner R., Tal-Singer R. Lessons from ECLIPSE: a review of COPD biomarkers // Thorax. 2014. Vol. 69 (7). P. 666–672.
5. Ahmadi-Abhari S., Kaptoge S., Luben R.N. et al. Longitudinal association of C-reactive protein and lung function over 13 years: The EPIC-Norfolk study // Amer. J. of Epidemiology. 2014. Vol. 179 (1). P. 48–56.
6. Dal Negro R.W., Bonadiman L., Bricolo F.P. et al. Cognitive dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with or without Long-Term Oxygen Therapy (LTOT) // Multidisciplinary Respiratory Medicine. 2015. Vol. 10 (1). P. 17.
7. Rocha F.R., Brüggemann A.K., Francisco D.S. et al. Diaphragmatic mobility: relationship with lung function, respiratory muscle

- strength, dyspnea, and physical activity in daily life in patients with COPD // *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2017. Vol. 43 (1). P. 32–37.
8. Hellebrandová L., Chlumský J., Vostatek P. et al. Airflow limitation is accompanied by diaphragm dysfunction // *Physiological Research*. 2016. Vol. 65 (3). P. 469–479.
 9. Hilde J.M., Skjorten I., Grøtta O.J. et al. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension // *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Vol. 62 (12). P. 1103–1111.
 10. Skårten I., Hilde J.M., Melson M.N. Pulmonary artery pressure and paO_2 in chronic obstructive pulmonary disease // *Respiratory Medicine*. 2013. Vol. 107 (8). P. 1271–1279.
 11. Обрезан А.Г., Баранов В.В. Влияние притока крови к сердцу на изменения диастолической функции левого желудочка у больных варикозной болезнью // *Медицинский альянс*. 2015. № 3. С. 57–64. Obrezan A.G., Baranov V.V. Vliyanie pritoka krvi k serdtsu na izmeneniya diastolicheskoi funktsii levogo zheludochka u bol'nykh varikoznoi boleznyu // *Meditsinskii al'yans*. 2015. N 3. S. 57–64.
 12. Авдеев С.Н. Длительная кислородотерапия при хронической дыхательной недостаточности. М.: ФГУ «НИИ Пульмонологии ФМБА» России, 2011. 22 с. Avdeev S.N. Dlitel'naya kislorodoterapiya pri khronicheskoi dykhatel'noi nedostatochnosti. Moscow: FGU «NII Pul'monologii FMBA» Rossii, 2011. 22 s.
 13. Gagnon P., Guenette J.A., Langer D. et al. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease // *International Journal of COPD*. 2014. Vol. 9. P. 187–201.
 14. Стручков П.В., Борисова О.Е., Иванушкина А.В. и др. Диагностические возможности капнометрии при ХОБЛ // *Медицинский альянс*. 2015. № 3. С. 50–56. Struchkov P.V., Borisova O.E., Ivanushkina A.V. i dr. Diagnosticheskie vozmozhnosti kapnometrii pri KhOBL // *Meditsinskii al'yans*. 2015. N 3. S. 50–56.
 15. Nguyen H.Q., Herting J.R., Pike K.C. et al. Symptom profiles and inflammatory markers in moderate to severe COPD // *BMC Pulmonary Medicine*. 2016. Vol. 16 (1). P. 173.
 16. Sánchez-Martel M., Cecilio-Irazola A., Vañó-Sanchis D. et al. NT-proBNP in chronic obstructive pulmonary disease patients // *Anales del Sistema Sanitario De Navarra*. 2009. Vol. 32 (2). P. 235–241.
 17. Kazmierczak M., Ciebiada M., Pekala-Wojciechowska A. Correlation of inflammatory markers with echocardiographic parameters of left and right ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases // *Polish archives of internal medicine*. 2014. Vol. 124 (6). P. 290–297.
 18. Ozben B., Eryuksel E., Tanrikulu A.M. et al. Acute Exacerbation Impairs Right Ventricular Function in COPD Patients // *Hellenic journal of cardiology*. 2015. Vol. 56. P. 324–331.
 19. Zieliński J., Tobiasz M., Hawrylkiewicz I. et al. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study // *Chest*. 1998. Vol. 113 (1). P. 65–70.
 20. Yamaguti W.P., Paulin E., Salge J.M. et al. Diaphragmatic dysfunction and mortality in patients with COPD // *J. Brasileiro de Pneumologia*. 2009. Vol. P. 1015–1022.
 21. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Волчков В.А. и др. Функциональное состояние диафрагмы у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне проведения длительной кислородотерапии // *Бюллетень сибирской медицины*. 2016. Т. 15 (5). С. 126–133. Titova O.N., Kuzubova N.A., Volchkov V.A. i dr. Funktsional'noe sostoyanie diafragmy u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi boleznyu legkikh na fone provedeniya dlitel'noi kislorodoterapii // *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2016. T. 15 (5). S. 126–133.
 22. Scheibe N., Sosnowski N., Pinkhasik A. et al. Sonographic evaluation of diaphragmatic dysfunction in COPD patients // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015. Vol. 10. P. 1925–1930.

Поступила в редакцию 20.09.2017 г.

Сведения об авторах:

Титова Ольга Николаевна — директор Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, к. 44;

Кузубова Наталия Анатольевна — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, к. 44;

Скляр Дарья Борисовна — научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, к. 44;

Волчков Владимир Анатольевич — заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8А; главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4;

Гичкин Алексей Юрьевич — ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, к. 44;

Волčkova Елизавета Владимировна — студентка VI курса лечебного факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.