# **Х**роническая сердечная недостаточность различного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких

Н.А.Кароли, А.В.Бородкин, А.П.Ребров

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Минздрава России: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

#### Резюме

*Цель.* Изучена частота встречаемости и клинические особенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) различного генеза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). *Материалы и методы.* Среди обследованных пациентов с ХОБЛ у 112 (36,2 %) отмечены признаки недостаточности кровообращения. Больные с сочетанной патологией оказались старше, имели больший индекс массы тела, курили дольше и интенсивнее. Длительность одышки как одного из основных симптомов ХОБЛ также была несколько выше у пациентов с ХОБЛ и ХСН. *Результаты и обсуждение.* Выявлена взаимосвязь между выраженностью бронхообструкции и развитием ХСН. Различий между пациентами с различным генезом ХСН не отмечено. Артериальная гипертензия (АГ) встречалась одинаково часто у больных ХОБЛ при наличии и отсутствии ХСН. Длительность АГ была почти в 2 раза дольше у больных с недостаточностью кровообращения. *Заключение.* У больных ХОБЛ и ХСН фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) достоверно ниже этого показателя у больных ХОБЛ без ХСН. У пациентов с ХСН ишемического генеза фракция выброса ЛЖ была достоверно ниже, чем у больных с ХСН неишемического генеза. Установлены снижение физической работоспособности (6-минутный шаговый тест) и более выраженная гипоксемия у пациентов с ХСН по сравнению с больными без таковой.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-38-45

# Different origins of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease

N.A. Karoli, A. V. Borodkin, A. P. Rebrov

V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 112, Bol. Kazach'ya str., Saratov, 410012, Russia

#### **Summary**

The aim of this study was to analyze prevalence, clinical course and pathogenesis of chronic heart failure (CHF) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Methods. The study involved 309 patients with COPD who underwent spirometry and Doppler echocardiography. Natriuretic peptide level was measured in blood. Results. One hundred and twelve (36.2%) patients had CHF. Patients with comorbidity were older, had higher body mass index, longer and more severe smoking history. Dyspnea as one of the main COPD symptoms existed for longer period in patients with COPD and CHF. CHF was related to severity of the airflow limitation. There was no difference between patients with different origin of CHF. The rate of hypertension was similar in COPD patients with and without CHF, but the duration of hypertension was almost twice as higher in patients with CHF. The left ventricular ejection fraction (LV EF) was significantly lower in COPD patients with CHF compared to those without CHF and was significantly lower in patients with ischaemic CHF compared to CHF of another origin. Also, COPD patients with CHF had significantly lower physical tolerance measured by 6-min walk test and more severe hypoxemia. Conclusion. Prevalence of CHF in COPD patients is core pulmonale. Unaffected LV EF is seen more often in COPD patients; however, decreased LV EF is associated with coronary heart disease. Development of CHF in COPD patients is also associated with such risk factors as smoking, severe bronchial obstruction, hypoxemia, and tachycardia.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — наиболее часто встречающиеся в клинической практике заболевания: среди американцев ХОБЛ страдают 14 млн, а ХСН − 5 млн [1, 2]. ХОБЛ − болезнь 2-й половины жизни, развивается в большинстве случаев после 40 лет; как правило, к этому времени появляется сопутствующая патология. По данным различных исследований, в 62 % наблюдений среди больных ХОБЛ старших возрастных групп выявляется ХСН. Распространенность ХСН в популяции составляет ≥ 1,8−2,0 %, а среди лиц старше 65 лет возрастает до 6−10 %, при этом декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации больных пожилого возраста. В России ХОБЛ являет-

ся одной из основных после артериальной гипертензии (АГ; 88 %) и ишемической болезни сердца (ИБС; 59 %) причин развития ХСН (13 %) [3]. Таким образом, ХОБЛ в сочетании с ХСН составляют опасный «дуэт», требующий особого внимания.

ХСН при ХОБЛ может быть обусловлена как наличием сопутствующей кардиальной патологии (прежде всего ИБС), так и являться проявлением декомпенсации хронического легочного сердца (ХЛС). В ряде работ установлено, что наличие хронического обструктивного бронхита является независимым фактором риска ИБС наряду с возрастом, курением, уровнем холестерина, систолическим АД (САД) [4, 5]. Даже при небольшом снижении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) в 2–3 раза

<u>Пульмонология. 2016; 26 (1): 38–45</u>

увеличивается риск ИБС, инсульта, внезапной смерти независимо от наличия других факторов риска [6, 7]. Результаты нескольких проспективных исследований (HonoluluHeartProgram, CARDIA, WhitehallStudy, Cardiovascular Health Study, Buffalo Health Study, Busselton HealthStudy и т. д.) свидетельствуют, что  $O\Phi B_1$  является независимым предиктором заболеваемости и смерти от коронарных заболеваний, в т. ч. симптомов ХОБЛ [3, 7, 10]. В работе D.D.Sinetal (2005) показано, что  $O\Phi B_1$  верхней квартили у здоровых лиц в сравнении с ОФВ1 нижней квартили риск сердечно-сосудистой смертности выше приблизительно на 75 % независимо от пола. При наличии симптомов хронического бронхита увеличивается риск сердечно-сосудистой смерти примерно на 50 %. При снижении  $O\Phi B_1$  на каждые 10 % общая смертность повышается на 14 %, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – на 28 %, риск нефатальных коронарных событий – на 20 %. Заболеваемость ХОБЛ и ИБС прогрессивно нарастает с возрастом и в клинической практике после 40 лет наблюдается достаточно частое их сочетание.

ХЛС является одной из важных проблем современной медицины. По данным ряда работ, в 30—50 % случаев ХОБЛ сопровождаются развитием легочной гипертензии (ЛГ) [9, 10]. Наличие ЛГ утяжеляет прогноз и является одним из основных факторов, определяющих выживаемость больных ХОБЛ. Отмечено, что прогноз жизни больных ХОБЛ становится неблагоприятным при стабилизации ЛГ и развитии недостаточности кровообращения.

Целью работы являлось изучение частоты встречаемости и клинических особенностей XCH различного генеза у пациентов с XOБЛ.

#### Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью обследованы больные ХОБЛ (n=309) старше 40 лет с анамнезом курения  $\geq 10$  пачко-лет, находившиеся на лечении в ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов) и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с критериями GOLD. Критериями исключения являлись другие заболевания органов дыхания, острое нарушение коронарного кровообращения (инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия) за последние 6 мес. перед госпитализацией, миокардиты и пороки сердца в анамнезе, хроническое употребление алкоголя. Пациенты подбирались методом случайной выборки.

Всем выполнялась спирометрия на аппарате *MicroLab* (*Micro Medical Ltd.*, Великобритания). Ультразвуковое исследование сердца проводилось на аппарате *Apogee CX* (*Siui*, Китай) с использованием датчика частотой 2,75 МГц с одновременной регистрацией двухмерной эхокардиограммы (ЭхоКГ) и допплер-ЭхоКГ в импульсном режиме.

Статистическая обработка производилась при помощи пакетов программ «Биостатистика» и *Statistica*. Среди методов обработки использовались прос-

тая статистика, t-критерий Стьюдента, критерий Манна—Уитни, частотный критерий Пирсона ( $\chi^2$ ), корреляционный анализ. Различие между изучаемыми параметрами признавалось достоверным при p < 0.05.

Исследование одобрено Комитетом по этике ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Минздрава России.

## Результаты и обсуждение

У 112 (36,2 %) из 309 пациентов с ХОБЛ имелись признаки сердечной недостаточности. Наличие ХСН устанавливалось на основании жалоб, анамнеза, оценки клинического состояния, данных ЭхоКГ, определения уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме крови в соответствии с Национальными рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов и Общества специалистов по сердечной недостаточности.

Пациенты с признаками ХСН были разделены на группы наличия и отсутствия в анамнезе ИМ. У больных 1-й группы (n = 37) наиболее вероятно имелась т. н. ХСН ишемического генеза, в то время как во 2-й (n = 75) — XCH неишемического генеза. У всех пациентов с симптомами ХСН отмечены признаки недостаточности по большому кругу кровообращения (отеки, асцит, застойные изменения печени), у 24 (21,4%) — признаки застойных изменений по малому кругу кровообращения (влажные хрипы в легких, плевральный выпот (n = 1), характерные изменения при рентгенологическом исследовании). Ни один пациент не имел изолированных признаков левожелудочковой (ЛЖ) недостаточности. Как видно из данных, представленных в табл. 1, пациенты с сочетанной патологией были старше: в возрасте 65 лет и старше было 36 (18,3 %) пациентов без XCH и 38 (33,9 %) больных с XCH (p < 0,01). Таким образом, ХСН диагностирована у 51,4 % госпитализированных больных ХОБЛ в возрасте старше 65 лет. Пациенты с ХСН неишемического генеза были моложе, чем больные с ХСН и перенесенным ИМ (p < 0.001). Моложе 60 лет (трудоспособный возраст) были 49,7 % пациентов 2-й группы, в то время как в 1-й группе было лишь 32,4 % пациентов аналогичного возраста.

У больных ХОБЛ и ХСН отмечен бо́льший ИМТ, чем у пациентов без ХСН (p < 0.001). По данному по-казателю пациенты с ХСН различного генеза не различались между собой.

Пациенты с сочетанной патологией курили дольше (p < 0,01) и интенсивнее (p < 0,001), чем больные ХОБЛ без ХСН. Различий между пациентами с разным генезом ХСН не отмечено. Длительность одышки как одного из основных симптомов ХОБЛ также была несколько больше у пациентов с ХОБЛ и ХСН (p > 0,05).

У больных ХОБЛ и ХСН установлены более выраженные нарушения функции внешнего дыхания, чем пациентов без ХСН. Среди больных с сочетан-

Таблица 1 Клиническая характеристика обследованных пациентов ( $M\pm\sigma$ ) Table 1 Clinical characteristics of patients ( $M\pm SD$ )

| Показатель                | Больные без<br>XCH (n = 197) | Больные<br>с XCH ( <i>n</i> = 112) | р       |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------------|---------|
| Возраст, годы             | $56,6 \pm 8,07$              | 61,25 ± 8,17                       | < 0,001 |
| ИМТ, кг / м²              | $25,05 \pm 4,64$             | $28,17 \pm 6,30$                   | < 0,001 |
| Длительность курения      | $38,09 \pm 9,79$             | 42,16 ± 11,35                      | < 0,01  |
| Пачко-лет, усл. ед.       | $44,68 \pm 21,90$            | $55,69 \pm 26,67$                  | < 0,001 |
| Длительность кашля, годы  | 17,01 ± 8,39                 | 17,34 ± 8,97                       | >0,05   |
| Длительность одышки, годы | 7,63 ± 5,26                  | 8,87 ± 5,95                        | >0,05   |
| Наличие АГ, п (%)         | 127 (62,9)                   | 74 (65,5)                          | >0,05   |
| Длительность АГ, годы     | $4,93 \pm 5,73$              | 8,69 ± 15,15                       | < 0,01  |
| Перенесенный ИМ, п (%)    | 14 (6,9)                     | 37 (32,7)                          | < 0,001 |
| Стенокардия, п (%)        | 24 (11,9)                    | 37 (32,7)                          | < 0,001 |
| САД, мм рт. ст.           | 138,97 ± 21,59               | 133,18 ± 22,20                     | < 0,05  |
| ДАД, мм рт. ст.           | 87,09 ± 12,24                | $83,92 \pm 12,90$                  | < 0,05  |
| Стадия ХОБЛ, n (%):       |                              |                                    |         |
| I-II                      | 72 (36,5)                    | 19 (17,0)                          | < 0,001 |
| III-IV                    | 125 (63,5)                   | 93 (83,0)                          | < 0,001 |
| ЖЕЛ, %                    | 67,26 ± 19,15                | 59,35 ± 18,4                       | < 0,001 |
| ФЖЕЛ, %                   | 48,45 ± 17,57                | 40,94 ± 19,07                      | < 0,001 |
| ОФВ₁, %                   | 45,16 ± 17,04                | 34,80 ± 17,42                      | < 0,001 |
| SaO <sub>2</sub> , %      | 94,35 ± 4,86                 | 85,20 ± 12,9                       | < 0,001 |
| ЧСС, в минуту             | 79,95 ± 13,49                | 89,51 ± 15,14                      | < 0,001 |
| 6-МШТ, м                  | 439,76 ± 127,16              | 294,22 ± 154,79                    | < 0,001 |
| ФВ ЛЖ, %                  | 63,17 ± 7,96                 | 57,10 ± 11,16                      | < 0,001 |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ДАД – диастолическое АД; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ;  $SaO_2$  – сатурация кислородом артериальной крови; ЧСС – частота сердечных сокращений; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест: ФВ – фракция выброса.

ной патологией в 1,5 раза чаще отмечалось тяжелое и крайне тяжелое течение ХОБЛ, чем среди пациентов с ХОБЛ без ХСН. Различий по выраженности бронхообструкции и тяжести ХОБЛ среди больных с разным генезом ХСН не отмечено. Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между выраженностью бронхообструкции и развитием ХСН.

АГ встречалась одинаково часто у больных ХОБЛ при наличии или отсутствии ХСН. Наличие АГ устанавливалось на основании как минимум трехкратной регистрации повышения АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. при казуальном измерении АД по методу Н.С.Короткова либо при употреблении пациентом антигипертензивных препаратов. Длительность АГ была почти в 2 раза больше у больных с ХСН (p < 0,01). У пациентов с ХСН ишемического генеза АГ длилась в 2 раза дольше, чем у больных ХСН неишемического генеза (p < 0,001).

У пациентов без признаков декомпенсации сердечной недостаточности отмечены более высокие уровни САД и ДАД. Это подтверждает данные о том, что при развитии тяжелой дыхательной недостаточности, декомпенсации сердечной недостаточности у больных ХОБЛ, даже при АГ в анамнезе происходит снижение АД. САД < 120 мм рт. ст. зарегистриро-

вано у 14 больных с сердечной недостаточностью и у 10 пациентов без таковой ( $\chi^2 = 4,51; p < 0,05$ ). С другой стороны, эти данные могут отражать бо́льшее внимание пациентов и врачей к контролю над АД при появлении симптомов ХСН, особенно при перенесенном ИМ. Так, у больных с перенесенным ИМ САД и ДАД было достоверно ниже, чем у пациентов без ХСН (p < 0,05 и p < 0,01 соответственно), а при ХСН неишемического генеза уровни АД были недостоверно ниже, чем при ХОБЛ без ХСН.

Установлены снижение физической работоспособности (6-МШТ) (p < 0,001) и более выраженная гипоксемия (p < 0,001) у пациентов с ХСН по сравнению с больными без таковой. Достоверных различий между пациентами с разным генезом ХСН не выявлено. Необходимо отметить повышение ЧСС у пациентов с ХОБЛ и ХСН по сравнению с больными ХОБЛ независимо от генеза ХСН (см. табл. 1-3).

ФВ ЛЖ является одним из ключевых показателей гемодинамики при XCH и имеет большое прогностическое значение: чем ниже показатель ФВ, тем хуже прогноз. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ и ХСН ФВ ЛЖ достоверно ниже таковой у больных без XCH (p < 0.001). У пациентов с XCH ишемического генеза ФВ ЛЖ была достоверно ниже, чем у больных с таковой неишемического генеза (р < 0,001). Традиционно в исследованиях, посвященных различным аспектом ХСН, принимали участие больные с низкой  $\Phi B$  (обычно < 35 %), т. е. имевшие систолическую сердечную недостаточность. На сегодняшний день лишь для этих больных определены виды лечения, при которых прогноз улучшается. Систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ < 35 %) отмечалась у 5 пациентов с ХОБЛ и ХСН, у 3 из них имелся ИМ в анамнезе.  $\Phi B < 45 \%$  (используется в ряде исследований как показатель сниженной ФВ) имелась у 19 (17 %) больных: у 1 пациента без клинических признаков ХСН, у 9 - с ХСН ишемического (p < 0.001 с группой без признаков XCH) и у 9 — неишемического генеза (p < 0.001 с группой без признаков ХСН).

Больные с промежуточными значениями ФВ (от 35 до 50 %) относятся к т. н. серой зоне и их рекомендуется рассматривать как имеющих незначительную систолическую дисфункцию [11]. Таких пациентов в обследуемой группе было 27: 6 — без признаков ХСН, 10-c ХСН неишемического (p < 0.01 с группой без признаков ХСН) и 11-c ХСН ишемического генеза (p < 0.001 с группой без признаков ХСН).

Нормальная ФВ (> 50 %) выявлена у 95,9 % пациентов без ХСН и у 76,8 % больных с ХСН (p < 0,001): у 63 (84 %) — с ХСН неишемического генеза и у 23 (62,2 %) — с ХСН ишемического генеза (p < 0,05 соответственно).

ХСН у пациентов с ХОБЛ может иметь различный генез. Основными причинами развития ХСН в России являются АГ (88 %) и ИБС (59 %). Для более подробного изучения особенностей ХСН выделены группы пациентов без анамнеза АГ, ИБС (стабильной и нестабильной), мерцательной аритмии

4() Пульмонология. 2016; 26 (1): 38–45

Таблица 2 Клиническая характеристика пациентов с XCH ишемического и неишемического генеза( $M\pm\sigma$ ) Таble 2

| Clinical characteristics    | of                 | natients wit  | h isc            | haemic and  | non. | -ischaemic  | CHF | (M + | SD) |
|-----------------------------|--------------------|---------------|------------------|-------------|------|-------------|-----|------|-----|
| Cilitati Cital actel isites | $\boldsymbol{v_I}$ | pullellis wil | $\boldsymbol{n}$ | nucinic unu | uon  | -ischueniic |     | 1774 | ושט |

| Показатель                         | Больные без XCH (n = 197) | Больные ХОБЛ с ХСН без ИМ (n = 75) | Больные ХОБЛ с XCH + ИМ ( <i>n</i> = 37) |
|------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|
| Возраст, годы                      | 56,6 ± 8,07               | 60,15 ± 8,11**                     | 63,51 ± 7,93*##                          |
| Наличие АГ, <i>n</i> (%)           | 127 (62,9)                | 51 (67,1)                          | 23 (62,2)                                |
| Длительность АГ, годы              | 4,93 ± 5,73               | 6,25 ± 15,89                       | 13,95 ± 12,18***##                       |
| Перенесенный ИМ, %                 | 14 (6,9)                  | 0                                  | 100                                      |
| Стенокардия, п (%)                 | 24 (11,9)                 | 19 (25)#                           | 18 (48,6)****                            |
| ИМТ, кг / м²                       | 25,05 ± 4,64              | 28,16 ± 6,41##                     | 28,19 ± 6,17***                          |
| Длительность курения, годы         | 38,09 ± 9,79              | 41,12 ± 11,29#                     | 44,52 ± 11,39***                         |
| Пачко-лет, усл. ед.                | 44,68 ± 21,90             | 56,43 ± 28,24**                    | 54,14 ± 23,39***                         |
| Длительность кашля, годы           | 17,01 ± 8,39              | 18,85 ± 9,12                       | 14,09 ± 7,81*                            |
| Длительность одышки, годы          | 7,63 ± 5,26               | 9,0 ± 5,65                         | 8,60 ± 6,59                              |
| САД, мм рт. ст.                    | 138,97 ± 21,59            | 133,96 ± 23,40                     | 131,19 ± 19,23#                          |
| ДАД, мм рт. ст.                    | 87,09 ± 12,24             | 85,09 ± 12,65                      | 80,95 ± 13,38##                          |
| Стадия <b>ХОБ</b> Л, <i>n</i> (%): |                           |                                    |                                          |
| I-II                               | 72 (36,5)                 | 10 (13,3)***                       | 6 (16,2)#                                |
| III–IV                             | 125 (63,5)                | 65 (86,7)***                       | 31 (83,8)*                               |
| ЖЕЛ, %                             | 67,26 ± 19,15             | 60,06 ± 18,78##                    | 57,64 ± 18,34##                          |
| ФЖЕЛ, %                            | 48,45 ± 17,57             | 42,39 ± 19,31#                     | 37,21 ± 18,06***                         |
| ОФВ₁, %                            | 45,16 ± 17,04             | 35,92 ± 16,08###                   | 32,13 ± 20,58###                         |
| SaO <sub>2</sub> , %               | 94,35 ± 4,86              | 86,58 ± 12,18###                   | 86,87 ± 11,21***                         |
| ЧСС, в минуту                      | 79,95 ± 13,49             | 90,54 ± 15,9***                    | 87,17 ± 13,27***                         |
| 6-МШТ, м                           | 439,76 ± 127,16           | 310,11 ± 159,08***                 | 274,72 ± 150,28***                       |
| ФВ ЛЖ, %                           | 63,17 ± 7,96              | 59,13 ± 10,38###                   | 53,04 ± 11,68****                        |

Примечание: достоверность между группами больных ХОБЛ с различным генезом ХСН: \*-p < 0.05, \*\*-p < 0.01, \*\*\*-p < 0.001. Достоверность различий с пациентами без ХСН: \*-p < 0.05, \*\*-p < 0.05, \*\*-p < 0.01, \*\*\*-p < 0.001.

Notes. For comparisons between patients with ischaemic and non-ischaemic CHF. \*, p < 0.05; \*\*, p < 0.01; \*\*\*, p < 0.001. For comparisons between patients with or without CHF. \*, p < 0.05; \*\*, p < 0.01; \*\*\*, p < 0.01. CHF, chronic heart failure.

(см. табл. 3). Как видно из представленных данных, в отличие от результатов предыдущего анализа пациенты с наличием и отсутствием ХСН были сопоставимы по возрасту, ИМТ. У всех больных ХСН имелись проявления недостаточности кровообращения по большому кругу, в то время как признаки застоя по малому кругу отсутствовали. У пациентов с ХСН также отмечены большие длительность и интенсивность курения. У пациентов с ХСН отмечены более выраженное снижение ОФВ<sub>1</sub> (p < 0.05) и тяжесть ХОБЛ, чем у больных без признаков ХСН. Так, у 85 % пациентов с XCH установлена XOБЛ III-IV стадии (p < 0.05 с группой больных без XCH). Также у пациентов с сочетанной патологией отмечены признаки более выраженной дыхательной недостаточности (снижение SaO<sub>2</sub>), чем у больных без ХСН (p < 0.001). Толерантность к физической нагрузке у больных с ХОБЛ и ХСН была ниже, чем у пациентов без XCH (p < 0.001). У пациентов с XCH и XOБЛ отмечается склонность к тахикардии по сравнению с пациентами без признаков XCH (p < 0.001).

 $\Phi$ В ЛЖ у больных обеих групп достоверно не различалась. Необходимо отметить, что у всех пациентов с ХСН  $\Phi$ В ЛЖ была > 50 %. В то же время у больных ХСН отмечено достоверное повышение САД в легочной артерии по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с ХОБЛ без ХСН (p < 0,001).

Клиницисты на различных этапах оказания медицинской помощи часто встречаются с пожилыми

Таблица 3

Клиническая характеристика обследованных  $(M \pm \sigma)$ Table 3

Clinical characteristics of patients  $(M \pm SD)$ 

|                                                       |                             | <i>3</i> 1                |         |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------|
| Показатель                                            | Больные без<br>XCH (n = 62) | Больные<br>с XCH (n = 20) | р       |
| Возраст, годы                                         | 55,05 ± 8,64                | 58,75 ± 9,01              | >0,05   |
| ИМТ, кг/м²                                            | 23,60 ± 3,65                | 25,82 ± 5,81              | >0,05   |
| Длительность курения                                  | 36,80 ± 9,84                | 40,47 ± 11,04             | >0,05   |
| Пачко-лет, усл. ед.                                   | 42,67 ± 18,78               | $58,68 \pm 27,25$         | < 0,01  |
| Длительность кашля, годы                              | 16,52 ± 7,74                | 20,75 ± 9,46              | < 0,05  |
| Длительность одышки,<br>годы                          | 7,61 ± 5,17                 | 8,43 ± 4,49               | >0,05   |
| САД, мм рт. ст.                                       | 125,20 ± 9,95               | 117,8 ± 11,14             | < 0,01  |
| ДАД, мм рт. ст.                                       | 79,45 ± 5,91                | $75,56 \pm 7,84$          | < 0,05  |
| Стадия ХОБЛ, n (%):                                   |                             |                           |         |
| I-II                                                  | 31 (50)                     | 3 (15,0)                  | < 0,05  |
| III-IV                                                | 31 (50)                     | 17 (85,0)                 | < 0,05  |
| ЖЕЛ, %                                                | 68,49 ± 20,02               | 61,90 ± 28,39             | >0,05   |
| ФЖЕЛ, %                                               | 50,62 ± 18,76               | 47,45 ± 28,89             | >0,05   |
| ОФВ₁, %                                               | 48,13 ± 17,91               | 35,82 ± 21,32             | < 0,05  |
| SaO <sub>2</sub> , %                                  | 95,18 ± 3,08                | 80,00 ± 14,23             | < 0,001 |
| ЧСС, в минуту                                         | 79,40 ± 13,83               | 91,41 ± 16,84             | < 0,001 |
| 6-МШТ, м                                              | 441,90 ± 117,2              | $178,10 \pm 70,00$        | < 0,001 |
| ФВ ЛЖ, %                                              | 63,69 ± 4,81                | 62,17 ± 5,76              | >0,05   |
| Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст. | 39,24 ± 7,54                | 58,03 ± 18,21             | < 0,001 |
|                                                       |                             |                           |         |

пациентами, предъявляющими жалобу на одышку. Основными причинами одышки у пациентов старшей возрастной группы являются ХОБЛ и ХСН. До 2003 г. считалось, что ХСН при ХОБЛ встречается нечасто, а если имеется ХСН, то она преимущественно связана с правожелудочковой недостаточностью вследствие развития ХЛС [12]. Такие взгляды базировались на результатах небольшого числа исследований, опубликованных до 1970 г., выборка пациентов в которых была представлена преимущественно молодыми пациентами с тяжелым ХОБЛ без ИБС. В этих исследованиях систолическая дисфункция ЛЖ была отмечена лишь в 0-16 % случаев. В 1975-1984 гг. были опубликованы данные 5 исследований, в которых отмечена частота ХСН у пациентов с ХОБЛ 10-46 % [12]. Однако взгляд на ХСН как на редко встречающееся состояние при ХОБЛ сохранялся до опубликования в 2003 г. результатов исследования P.A.McCullough et al., в котором частота недиагностированной ХСН составляла 21 % у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой (n = 417), обратившихся за экстренной помощью в связи с одышкой [13]. В 2005 г. эти данные были подтверждены в исследовании [14] у пациентов со стабильной ХОБЛ. В дальнейшем в нескольких исследованиях продемонстрирована значимость сочетания респираторной и сердечно-сосудистой патологии.

ХСН имеется у 36,2 % больных ХОБЛ, госпитализированных в пульмонологическое отделение, что соответствует данным литературы о выявляемости ХСН у больных ХОБЛ [14, 15]. У пациентов с ХСН преимущественно отмечаются признаки недостаточности по большому кругу кровообращения, и лишь у 21,4 % — признаки застоя по малому кругу кровообращения. Такие данные могут быть обусловлены тем, что обследуемые находились на лечении в пульмонологическом отделении. Весьма вероятно, что больные с преимущественными признаками недостаточности ЛЖ госпитализируются в кардиологическое отделение.

ФВ < 45 % выявлена у 19 (17 %) больных ХОБЛ и ХСН, что отличается от данных, полученных в классическом исследовании (n = 405) F.H.Rutten et al. (2005) [14]. Установлено наличие систолической дисфункции у 50,6 % больных ХОБЛ и ХСН. Возможной причиной расхождения данных может быть то, что в исследовании *F.H.Rutten et al.* все пациенты с ХОБЛ были в возрасте 65 лет и старше, в то время как в представленном в настоящей статье исследовании больные данной возрастной группы составляли лишь 23,9 %: 18,3 % — среди пациентов без XCH и 33,9 % среди пациентов с XCH. В работе F.H.Rutten et al. у 38 % больных с ХОБЛ и ХСН отмечены проявления ИБС, в исследовании, обсуждаемом в настоящей статье, таких больных было 33 %. При этом у 24 % пациентов с ХОБЛ и ХСН ишемического генеза отмечена  $\Phi B \ ЛЖ < 45 \ \%$ . Именно поэтому *F.H.Rutten et al.* сделан вывод о том, что ИБС является наиболее явной возможной причиной систолической дисфункции, тогда как гипертония, гипертрофия ЛЖ и аритмия были частой причиной диастолической дисфункции.

В то же время полученные данные о частоте выявления систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ХОБЛ совпадают с результатами исследования REPENSAR [16] (n=218; возраст старше 60 лет). Отмечена также взаимосвязь между нарушением систолической функции ЛЖ и наличием сопутствующей ИБС.

В последние годы стало очевидным, что даже при тяжелой декомпенсации кровообращения у больных ХСН сократительная способность миокарда может быть практически нормальной. Около 50 % всех случаев сердечной недостаточности объясняется именно диастолической дисфункцией ЛЖ. До сих пор обсуждается генез появления клинических признаков сердечной недостаточности по большому кругу у пациентов с ХЛС. Долгие годы центральная роль в развитии правожелудочковой сердечной недостаточности отводилась снижению сократительной способности миокарда правого желудочка из-за развития ЛГ. По данным настоящего исследования, нормальная фракция изгнания ЛЖ (> 50 %) выявлена у 76,8 % больных ХСН (p < 0,001): у 63 (84 %) пациентов с ХСН неишемического генеза и у 23 (62,2%) — ишемического генеза (p < 0,05 соответственно). Полученные данные у пациентов с ишемической ХСН в целом соответствуют данным о выявлении ХСН у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. В обсервационных популяционных исследованиях, например, в российском исследовании ЭПОХА-О-ХСН среди всех пациентов с сердечной недостаточностью, верифицированной по Фрамингемским критериям, у 56,8 % отмечена  $\Phi B \, \Pi X > 50 \, \%$  [3]. В то же время в группе неишемической ХСН удельный вес пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ был значительно выше. Необходимо отметить, что у всех пациентов в группе ХСН без ИБС и АГ ФВ ЛЖ была сохранена.

В исследовании *F.H.Rutten et al.* (2005) не выявлено ни одного случая ХСН, обусловленной ХЛС, в то время как по данным настоящей работы как минимум 17,9 % больных могут иметь ХСН, обусловленную декомпенсацией ХЛС. Вероятные механизмы развития ХСН неишемического генеза представлены на рисунке.

Отмечено значимое влияние на формирование ХСН таких факторов, как курение, выраженность бронхообструктивных нарушений, гипоксемия. Развивающаяся при ХОБЛ гипоксия и ее компенсаторные механизмы (эритроцитоз, тахикардия) способствуют повышению потребности миокарда в кислороде в условиях недостаточной оксигенации крови и ухудшения микроциркуляции. Длительная работа сердца в подобных условиях приводит к развитию миокардиодистрофии, сопровождающейся снижением сократительной функции миокарда. Гипоксия тканей при ХСН является не только результирующим звеном патогенеза, но и фактором, имеющим непосредственное провоцирующее действие на остальные ведущие его компоненты - снижение насосной способности сердца, преднагрузку, постнагрузку и ритм сердца. Гипоксия является слож-

**Пульмонология. 2016; 26 (1): 38–45** 

ным мультикомпонентным, многоступенчатым процессом. Прямые первичные эффекты гипоксии направлены на мишени, локализованные на самых различных уровнях: организменном, системном, клеточном и субклеточном. На субклеточном уровне гипоксия инициирует развитие апоптоза, что также ведет к усугублению течения ХСН.

Сосудистый ответ на гипоксию включает комплекс межклеточных взаимоотношений, которые определяются рядом факторов, в т. ч. цитокинами, факторами роста, биологическими мессенджерами. Гипоксия вызывает утолщение интимы за счет гипертрофии и гиперплазии эндотелия и субэндотелиальных слоев. Гипертрофия эндотелиальных клеток связана с повышением количества и размеров клеточных органелл, включая рибосомы, эндоплазматическую сеть, аппарат Гольджи. Структурные изменения эндотелиальных клеток не могут не сопровождаться нарушением его функциональной активности. Известно, что эндотелий легких метаболизирует вазоактивные вещества (ангиотензин I, эндотелин-1, брадикинин, аденин-нуклеотиды, биогенные амины, простагландины Е, F, арахидоновую кислоту). В ответ на гипоксию возможно продуцирование эндотелием суживающих субстанций и / или снижение образования вазодилатирующих веществ, повышение проницаемости сосудистой стенки, нарушение ее антитромбогенной активности. При длительной гипоксии у больных ХОБЛ эндотелиальные функции релаксации существенно снижаются, что служит причиной сужения сосудов легких и возникновения ЛГ. На нарушение эндотелиальных функций релаксации у больных ХОБЛ и их взаимосвязи с гипоксией указано рядом авторов [17]. Гипоксия также влияет на синтез эндотелинов, стимулируя экспрессию гена эндотелина-1,



Рисунок. Возможные механизмы формирования XCH неишемического генеза у больных XOБЛ

Figure. Possible mechanisms of development non-ischaemic chronic heart failure

продукцию эндотелина-1 и его рецепторов типа А в эндотелиальных и гладкомышечных клетках. В исследованиях *in vitro* показано, что, хотя общая активность ангиотензинпревращающего фермента на фоне хронической гипоксии снижена, локальная экспрессия ангиотензинпревращающего фермента в мелких легочных сосудах и правом желудочке повышена [18].

Хорошо известна роль курения в патогенезе атеросклероза и ИБС. Несмотря на многочисленные доказательства связи курения сигарет с ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологией, точные компоненты сигаретного дыма и механизмы, посредством которых они оказывают свое действие при этих состояниях, не были полностью определены. Ограниченная информация, полученная в ряде исследований, позволяет предположить наличие общих путей их развития, поскольку влияние сигаретного дыма способствует воспалению, окислительному стрессу и эндотелиальной дисфункции при этих состояниях. Влияние на функцию эндотелиальных клеток может быть особенно важным, т. к. есть информация, указывающая на то, что табакокурение может ослаблять ангиогенез эндотелиальных клеток легочной артерии при ХОБЛ и вести к повреждению клеток и ремоделированию при сердечно-сосудистом заболевании. Сигаретный дым, являющийся основным этиологическим фактором ХОБЛ, ассоциируется с 50%-ным повышением риска развития ХСН [15].

Необходимо отметить повышение ЧСС у пациентов с ХОБЛ и ХСН по сравнению с больными ХОБЛ независимо от генеза ХСН. Повышение ЧСС, наряду с повышением инотропной функции миокарда и его гипертрофией, является одним из кардиальных механизмов компенсации кровообращения в условиях несостоятельности насосной функции сердца. Эпидемиологические и клинические исследования, проведенные в различных регионах, показали, что увеличение ЧСС в состоянии покоя является независимым маркером риска возникновения сердечнососудистых заболеваний и смерти. При этом обратная зависимость между сердечным ритмом в покое и продолжительностью жизни наблюдается как у здоровых лиц независимо от пола и возраста, так и у пациентов с ИБС, ХСН.

В масштабном исследовании BEAUTIFUL показано, что высокая ЧСС в покое является маркером риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС и дисфункцией ЛЖ ( $\Phi B < 40 \%$ ). Через 2 года наблюдения среди пациентов с более высокими исходными показателями ЧСС в покое (> 70 в минуту) частота сердечно-сосудистых осложнений была значительно выше, чем у лиц с ЧСС < 70 в минуту: сердечно-сосудистой смерти – на 34% (p = 0.0041), госпитализации по поводу сердечной недостаточности - на 53 % [19]. В исследовании SHIFT в контрольной группе больных XCH показано, что при повышении ЧСС в начале наблюдения на 1 сокращение в минуту увеличивается риск развития осложнений (комбинированной конечной точки — сердечно-сосудистой смерти и госпитализации,

связанной с ухудшением ХСН): через 2 года наблюдения — на 3 %, а при повышении на 5 ударов в минуту — на 16 % [20].

### Заключение

Частота выявления ХСН у пациентов, госпитализированных по поводу ХОБЛ, достаточно высока (36,2%). Развитие ХСН у больных ХОБЛ обусловлено как наличием сопутствующей патологии (ИБС, АГ), так и непосредственным прогрессированием ХЛС. В структуре ХСН при ХОБЛ преобладает сердечная недостаточность с сохраненной ФВ, в то время как снижение ФВ ассоциировано с наличием ИБС. Значимое влияние на формирование ХСН оказывают такие факторы как курение, выраженность бронхообструктивных нарушений, гипоксемия, увеличение ЧСС.

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

All authors have declared not having any potential conflict of interest related to the topic of this article.

## Литература

- 1. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 269–280.
- Jessup M., Brozena S. Medical progress: heart failure. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 2007–2018.
- 3. Higgins M., Keller J.B., Wagenknecht L.E. et al. Pulmonary function and cardiovascular risk factor relationship in black and in white young men and women. The CARDIA Study. *Chest.* 1991; 99: 315–322.
- Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet*. 1996; 348: 567–572.
- 5. Cook D.G., Shaper A.G. Breathlessness, lung function and the risk of heart attack. *Eur. Heart. J.* 1988; 9: 1215–1222.
- Hole D.J., Watt G.C.M., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *Br. Med. J.* 1996; 313: 711–715.
- 7. Shunemann H.J., Dorn J., Grant B.J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population. *Chest.* 2000; 118: 656–664.
- 8. Knuiman M.W., James A.L., Divitinin M.L. et al. Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Busselton Health Study. *Ann. Epidemiol.* 1999; 9: 297–306.
- 9. Сильвестров В.П., Суровов Ю.А., Семин С.Н. Хроническое легочное сердце: механизмы формирования и прогрессирования. *Терапевтический архив*. 1991; 3: 103–108.
- 10. Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognosis value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1981; 36: 752–758.
- Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 81: 1–94.
- Rutten F.H., Cramer M.J., Lammers J.W. et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur. J. Heart Fail.* 2006; 8 (7): 706–711.
- 13. McCullough P.A., Hollander J.E., Nowak R.M. et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natri-

- uretic peptide in the emergency department. *Acad. Emerg. Med. 2003*; 10 (3): 198–204.
- Rutten F.H., Cramer M.J., Grobbee D.E. et al. Unrecognised heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1887–1894.
- Hawkins N.M., Petrie M.C., Jhund P.S. et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11 (2): 130–139.
- 16. Macchia A., Rodriguez Moncalvo J.J., Kleinert M. et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (1): 51–58.
- Barbera J.A., Peinado V., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 892–905.
- Morrell N.W., Danilov S.M., Satyan K.B. et al. Right ventricular angiotensin converting enzyme activity and expression is increased during hypoxic pulmonary hypertension. *Cardiovasc. Res.* 1997; 34: 393.
- 19. Swedberg K. Pure heart rate reduction: further perspectives in heart failure. *Eur. Heart J.* 2007; 9 (Suppl. F): 20–24.
- 20. Swedberg K., Komajda M., Ichael Böhm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010; 376, Issue 9744: 875-885.

Поступила 23.06.15 **УДК** 616.12-008.46-02:616.24-036.12

### References

- 1. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 269–280.
- Jessup M., Brozena S. Medical progress: heart failure. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 2007–2018.
- 3. Higgins M., Keller J.B., Wagenknecht L.E. et al. Pulmonary function and cardiovascular risk factor relationship in black and in white young men and women. The CARDIA Study. *Chest.* 1991; 99: 315–322.
- Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet*. 1996; 348: 567–572.
- 5. Cook D.G., Shaper A.G. Breathlessness, lung function and the risk of heart attack. *Eur. Heart. J.* 1988; 9: 1215–1222.
- 6. Hole D.J., Watt G.C.M., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *Br. Med. J.* 1996; 313: 711–715.
- 7. Shunemann H.J., Dorn J., Grant B.J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population. *Chest.* 2000; 118: 656–664.
- Knuiman M.W., James A.L., Divitinin M.L. et al. Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Busselton Health Study. *Ann. Epidemiol.* 1999; 9: 297–306.
- Sil'vestrov V.P., Surovov Yu.A., Semin S.N. Chronic cor pulmonale: mechanisms of development and progress. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1991; 3: 103–108 (in Russian).
- Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognosis value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1981; 36: 752–758.
- 11. National guidelines of Society of Specialists for Heart Failure, Russian Society of Cardiologists and Russian Scientific Medical Society of Therapeutists on therapy of chronic heart failure (the 4<sup>th</sup> ed.). *Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2013; 81: 1–94 (in Russian).

**Пульмонология. 2016; 26 (1): 38–45** 

- 12. Rutten F.H., Cramer M.J., Lammers J.W. et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur. J. Heart Fail.* 2006; 8 (7): 706–711.
- McCullough P.A., Hollander J.E., Nowak R.M. et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad. Emerg. Med.* 2003; 10 (3): 198–204.
- Rutten F.H., Cramer M.J., Grobbee D.E. et al. Unrecognised heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1887–1894.
- 15. Hawkins N.M., Petrie M.C., Jhund P.S. et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pit-falls and epidemiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11 (2): 130–139.
- 16. Macchia A., Rodriguez Moncalvo J.J., Kleinert M. et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (1): 51–58.
- 17. Barbera J.A., Peinado V., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 892–905.
- 18. Morrell N.W., Danilov S.M., Satyan K.B. et al. Right ventricular angiotensin converting enzyme activity and expression is increased during hypoxic pulmonary hypertension. *Cardiovasc. Res.* 1997; 34: 393.
- 19. Swedberg K. Pure heart rate reduction: further perspectives in heart failure. *Eur. Heart J.* 2007; 9 (Suppl. F): 20–24.

 Swedberg K., Komajda M., Ichael Böhm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010; 376, Issue 9744: 875–885.

> Received Jun 23, 2015 UDC 616.12-008.46-02:616.24-036.12

#### Информация об авторах

Кароли Нина Анатольевна – д. м. н. профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; тел.: (917) 213-69-86; е-mail: andreyrebrov@yandex.ru Бородкин Андрей Владимирович – аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; тел.: (917) 981-32-70; е-mail: andreyrebrov@yandex.ru Ребров Андрей Петрович – д. м. н. заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; тел.: (845) 249-14-37; е-mail: andreyrebrov@yandex.ru

#### **Author information**

Karoli Nina Anatol'evna, MD, Professsor at Department of Hospital Internal Medicine, Medical Faculty, V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (917) 213-69-86; e-mail: andreyrebrov@yandex.ru

Borodkin Andrey Vladimirovich, PhD student at Department of Hospital Internal Medicine, Medical Faculty, V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (917) 981-32-70; e-mail: andreyrebrov@yandex.ru

Rebrov Andrey Petrovich, MD, Professor, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Medical Faculty, V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (845) 249-14-37; e-mail: andreyrebrov@yandex.ru