УДК [616.24-036.12-06:616.12-008.331.1]-036.1

Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности

В.В.Гайнитдинова[1], *С.Н.Авдеев*[2]

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 450000, Уфа, ул. Ленина, 3;

2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Информация об авторах

Гайнитдинова Вилия Вилевна – д. м. н., доцент кафедры терапии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (347) 272-23-85; e-mail: ivv_08@mail.ru

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Резюме

Цель. Изучение особенностей течения, выживаемости, выявление предикторов летальности у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от наличия и тяжести легочной гипертензии (ЛГ). **Материалы и методы**. В исследование включены больные ХОБЛ (n = 288: 276 мужчин, 12 женщин; средний возраст – 59,50 ± 9,27 года; индекс курения – 23,10 ± 11,42 пачко-лет; индекс массы тела – 27,20 ± 12,06 кг / м^2; частота обострений в течение 1 года – 2,40 ± 0,89) II–IV степени тяжести (GOLD, 2016). Критерием ЛГ с учетом данных допплер-эхокардиографии являлось увеличение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) > 40 мм рт. ст. в покое. В зависимости от наличия и степени повышения СДЛА пациенты были разделены на 3 группы: 1-я (n = 168) – без ЛГ (СДЛА < 40 мм рт. ст.), 2-я (n = 101) – с умеренной ЛГ (СДЛА = 40–55 мм рт. ст.), 3-я (n = 19) – с тяжелой ЛГ (СДЛА > 55 мм рт. ст.). **Результаты.** Повышение СДЛА выявлено у 120 (41,7 %) пациентов: умеренная ЛГ зарегистрирована у 101 (35,1 %), тяжелая ЛГ – у 19 (6,6 %) больных. Показано, что симптомы и признаки, указывающие на наличие ЛГ, значительнее выражены у пациентов с ХОБЛ и тяжелой ЛГ. **Заключение.** Предикторами летальности больных ХОБЛ при сочетании с ЛГ являются выраженность клинических симптомов по шкалам оценочного теста по ХОБЛ (COPD *Assessment Test* – CAT) и *Borg*, частота обострений ХОБЛ, размеры правого предсердия, уровень СДЛА, концентрация в крови С-реактивного белка, фибриногена, N-концевого натрийуретического пептида С- и В-типа (NT-proCNP и NT-proBNP соответственно). Выживаемость больных ХОБЛ при сочетании с ЛГ зависит от степени тяжести заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия, предикторы летальности, выживаемость.

Для цитирования: Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 357–365. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-357-365

Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: clinical course, survival and mortality predictors

Viliya V. Gaynitdinova[1], *Sergey N. Avdeev*[2]

1 – Bashkir Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Lenina 3, Ufa, 450000, Bashkortostan Republic, Russia;

2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Odinnadtsataya Parkovaya ul. 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia

Authors information

Viliya V. Gaynitdinova, Doctor of Medicine, Associate Professor at Department of Therapy and Clinical Pharmacology, Bashkir State Medical University; tel.: (347) 272-23-85; e-mail: ivv_08@mail.ru

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Abstract

The aim of this study was to investigate clinical course, survival and predictors of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with or without pulmonary hypertension (PH). **Methods**. The study involved 288 patients with COPD (276 males, 12 females; mean age, 59.50 ± 9.27 years; smoking history, 23.10 ± 11.42 pack-years; body mass index, 27.20 ± 12.06 kg × m^{-2}; the annual exacerbation rate, 2.40 ± 0.89), GOLD stage, II – IV (GOLD, 2016). PH was diagnosed if resting systolic pulmonary artery pressure (sysPAP) measured by Doppler echocardiography was > 40 mm Hg. The patients were divided on three groups: those without PH (sysPAP < 40 mm Hg; n = 168), those with moderate PH (sysPAP, 40 – 55 mm Hg; n = 101), and those with severe PH (sysPAP > 55 mm Hg; n = 19). **Results**. Increased sysPAP was found in 120 patients (41.7%) including 101 patients with moderate PH (35.1%) and 19 patients with severe PH (6.6%). Clinical symptoms of PH were more prominent in COPD patients with severe PH. Clinical symptoms assessed by CAT and Borg's scales, COPD exacerbation rate, the right atrium size, sysPAP, blood levels of C-reactive protein, fibrinogen, NT-proCNP and NT-proBNP predicted mortality of patients with COPD and PH. Survival of COPD patients with PH depended on PH severity. **Conclusion**. In most patients with COPD and PH, PH was moderate. PH aggravated severity of clinical signs and symptoms and increased the risk of mortality. In-hospital survival of patients with COPD and PH depended on PH severity.

Key words: chronic obstructive pulmonary, pulmonary hypertension, mortality predictors, survival.

For citation: Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: clinical course, survival and mortality predictors. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (3): 357–365 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-357–365.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин хронической заболеваемости и смертности в мире [1, 2]. Наиболее частым и неблагоприятным осложнением ХОБЛ является легочная гипертензия (ЛГ) [3]. ЛГ при ХОБЛ чаще бывает легкой и умеренной [4–6], однако у некоторых больных встречается тяжелая ЛГ, непропорциональная степени ограничения воздушного потока [7]. Истинная распространенность ЛГ у пациентов с легкой или умеренной ХОБЛ неизвестна по причине отсутствия крупномасштабных эпидемиологических исследований, а прямые измерения среднего давления в легочной артерии ($ДЛА_{ср.}$) путем катетеризации правых отделов сердца проводились лишь у небольшого числа пациентов с преимущественно тяжелой ХОБЛ [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей течения, выживаемости, предикторов летальности у больных ХОБЛ в зависимости от наличия и тяжести ЛГ.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты (n = 288: 276 мужчин, 12 женщин; средний возраст – 59,50 ± 9,27 года; индекс курения (ИК) – 23,10 ± 11,42 пачко-лет; частота обострений в течение года – 2,40 ± 0,89; индекс массы тела (ИМТ) – 27,20 ± 12,06 кг / м^2) с ХОБЛ II–IV степени тяжести, установленной по спирометрической классификации (GOLD, 2016). Критерием ЛГ с учетом параметров допплер-эхокардиографии (ЭхоКГ) являлось увеличение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) > 40 мм рт. ст. в покое [8]. В зависимости от наличия и степени повышения СДЛА пациенты были разделены на 3 группы: 1-я (n = 168) – без ЛГ (СДЛА < 40 мм рт. ст.), 2-я (n = 101) – с умеренной ЛГ (СДЛА 40–55 мм рт. ст.), 3-я (n = 19) – с тяжелой ЛГ (СДЛА > 55 мм рт. ст.) [8].

Критериями исключения из исследования являлись хроническая сердечная недостаточность (фракция выброса левого желудочка < 50 %), портальная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии, заболевания соединительной ткани, инфицирование вирусом иммунодефицита человека.

Пациенты включались в исследование только после подписания информированного согласия. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с рекомендациями GOLD (2016). У всех больных оценивались демографические показатели, интенсивность курения, ИМТ, симптомы, данные объективного, лабораторно-инструментального обследования, определялись сопутствующие заболевания, число обострений в течение последнего года. Для оценки питательного статуса пациентов использовался ИМТ, который рассчитывался по общепринятой формуле: ИМТ = масса тела (кг) / рост (м^2). Для оценки выраженности симптомов использовались модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета (*Modified Medical Research Counsil* (mMRC) *questionnaire*) и тест оценки ХОБЛ (COPD *Assessment Test* – CAT), переносимость физической нагрузки оценивалась с помощью 6-минутного шагового теста (6-МШТ) с последующим определением тяжести одышки по шкале *Borg* [1]. Пульсоксиметрия (SpO_2) проводилась с помощью пульсоксиметра MD300C (Бейджинг Чойс Електроник Технолоджи Ко Лтд, КНР) до и после 6-МШТ.

Комплексная оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась с помощью бодиплетизмографии по следующим показателям: общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), функциональная остаточная емкость, внутригрудной объем, ООЛ / ОЕЛ; компьютерная спирометрия по показателям форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ; определение бронхиального сопротивления, бронхиальной проводимости, альвеолярного давления; исследование диффузионной способности легких (ДСЛ); «одиночный вдох» по показателям ДСЛ при задержке дыхания ($ДСЛ_{зд}$), объема альвеолярной вентиляции (АВ), отношения $ДСЛ_{зд}$ / АВ. Измерения проводились на оборудовании *Master Screen Body* (*Erich Jaeger*, Германия).

ЭхоКГ сердца проводилось на аппарате *Philips En Visor CHD* (Голландия) с применением стандартных доступов (левый парастернальный, апикальный, субкостальный), изучались стандартные параметры гемодинамики. Определение максимального СДЛА проводилось с помощью непрерывно-волновой допплерографии. Систолический градиент давления между правым желудочком (ПЖ) и правым предсердием (ПП) рассчитывался по уравнению Бернулли с использованием пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации. Сумма транстрикуспидального градиента и давления в ПП принималась равной СДЛА (в отсутствие стеноза клапана легочной артерии). Давление в ПП оценивалось эмпирически, использовался метод *B.Kircher* (1990). Согласно рекомендациям [9], критерием артериальной ЛГ считалось повышение $ДЛА_{ср.}$ > 25 мм рт. ст. (СДЛА > 40 мм рт. ст.).

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ *Statistica V.7.0* (*Statsoft Inc*, США). Для всех имеющихся выборок проводился анализ соответствия вида распределения количественных признаков 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 сравнительный анализ групп проводился с помощью непараметрических методов. Для сравнения 3 групп использовался ранговый анализ вариаций по Краскеллу–Уоллису. В случае если нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, проводилось парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна–Уитни. Количественные данные представлены в виде *Mean* (*M*) ± *SD* или медианы (*M*) с 25–75 %

Пульмонология. 2017; 27 (3): 357–365. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-357-365

интерквартильным размахом (IQR) в абсолютных числах с указанием процентов. Для определения предикторов госпитальной летальности рассчитывалась модель пропорциональных рисков (*Cox regression*). Для оценки выживаемости в зависимости от признака использовался анализ Каплана–Майера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Зависимость количественных показателей оценивалась с помощью корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

Повышение СДЛА отмечалось у 120 (41,7 %), умеренная ЛГ – у 101 (35,1 %), тяжелая ЛГ – у 19 (6,6 %) пациентов. Группы пациентов не различались по возрасту и длительности заболевания. Однако интенсивность курения ($p_{1-2} = 0,02$; $p_{1-3} = 0,002$; $p_{2-3} = 0,03$) и частота обострений заболевания в течение 1 года ($p_{1-2} = 0,03$; $p_{1-3} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,001$) были значительно выше у пациентов с тяжелой ЛГ по сравнению с больными без ЛГ и умеренной ЛГ (табл. 1).

Умеренная и тяжелая ЛГ наблюдались у 5 (5,0 %) и 2 (10,5 %) пациентов с ХОБЛ II степени тяжести (GOLD, 2013), у 46 (45,5 %) и 3 (15,8 %) – III степени, у 50 (49,5 %) и 14 (73,7 %) – IV степени соответственно. Тяжелая ЛГ отмечалась в основном у лиц с ХОБЛ IV спирометрического класса (СК), умеренная – в 50 % случаев у пациентов с ХОБЛ как III, так и IV СК. В зависимости от СК ХОБЛ у пациентов с ХОБЛ II степени тяжести средние значения уровня СДЛА составили 33,50 ± 10,37 мм рт. ст., III степени – 35,80 ± 10,23 мм рт. ст., IV степени – 45,70 ± 9,48 мм рт. ст..

Жалобы на кашель отмечались практически у всех пациентов исследуемых групп: с выделением вязкой слизистой и слизисто-гнойной мокроты – у 156 (92,8 %) лиц 1-й группы, 96 (95,0 %) – 2-й группы и 17 (89,5 %) – 3-й; кровохарканье наблюдалось у 1 (5,3 %) больного группы тяжелой ЛГ (табл. 2).

Одышка различной степени тяжести наблюдалась у всех больных: при умеренной физической нагрузке – у 121 (72,0 %) пациента 1-й группы и 26 (25,7 %) – 2-й; одышка при незначительной физической нагрузке – у 94 (55,9 %) пациентов 1-й, 41 (40,6 %) – 2-й и 11 (57,9 %) лиц 3-й группы; на одышку в покое в 1-й группе жаловались 16 (9,5 %), во 2-й – 33 (32,7 %), в 3-й – 8 (42,1 %) пациентов.

Таблица 1
Клиническая характеристика больных хронической обструктивной болезнью легких
Table 1
Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease

Показатель	СДЛА, мм рт. ст.			*p*		
	≤ 40	40–55	> 55	1–2	1–3	2–3
	n = 168	*n* = 101	*n* = 19			
	1	2	3			
Возраст, годы	61,10 ± 9,26	59,50 ± 9,51	61,80 ± 9,11	0,14	0,79	0,45
Пол:						
мужчины	159	98	18			
женщины	9	3	1			
Длительность ХОБЛ, годы	13,70 ± 5,76	12,80 ± 5,96	12,02 ± 5,68	0,28	0,11	0,56
Частота обострений в год	1,50 ± 0,76	1,70 ± 0,83	3,05 ± 0,99	0,03	0,001	0,001
Степень тяжести (GOLD), *n*:						
II	60	5	2	–	–	–
III	94	46	3	–	–	–
IV	14	50	14	–	–	–
ИК, пачко-лет	26,60 ± 8,91	30,10 ± 9,14	37,70 ± 9,82	0,02	0,002	0,03
ИМТ, кг / м^2	23,80 ± 4,95	32,50 ± 3,38	29,30 ± 3,69	0,04	0,001	0,12
ФЖЕЛ, %	66,50 ± 17,95	61,60 ± 16,13	49,70 ± 15,88	0,07	0,001	0,001
ОФВ$_1$, %	38,70 ± 16,89	32,90 ± 15,71	27,20 ± 13,72	0,02	0,002	0,05
ОФВ$_1$ / ФЖЕЛ	44,30 ± 12,17	42,60 ± 11,47	46,20 ± 13,10	0,16	0,87	0,23
ЧДД, в минуту	20,30 ± 2,34	23,00 ± 2,01	25,10 ± 4,04	0,04	0,02	0,05
ЧСС, в минуту	98,50 ± 12,78	99,00 ± 15,52	107,60 ± 10,90	0,74	0,001	0,001
mMRC, баллы	3,10 ± 0,41	3,32 ± 0,49	3,90 ± 0,32	0,06	0,001	0,001
CAT, баллы	27,10 ± 6,30	29,50 ± 5,62	33,30 ± 4,78	0,01	0,001	0,001
6-МШТ, м	238,80 ± 43,38	227,30 ± 48,95	174,20 ± 37,91	0,04	0,001	0,001
Одышка по *Borg*, баллы	5,36 ± 0,63	5,62 ± 0,80	6,70 ± 0,73	0,07	0,001	0,001
SpO$_2$, %	94,03 ± 3,50	89,20 ± 3,19	85,40 ± 4,99	0,005	0,001	0,001
SpO$_2$ после 6-МШТ, %	90,50 ± 3,52	80,10 ± 3,48	74,30 ± 3,06	0,005	0,001	0,001

Примечание: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИК – индекс курения; ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ$_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; mMRC (*Medical Research Council Dyspnea Scale*) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; CAT (*COPD Assessment Test*) – оценочный тест по ХОБЛ; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; *Borg* – шкала оценки одышки по Боргу; SpO$_2$ – насыщенность артериальной крови кислородом.

Таблица 2
Клинические признаки и симптомы, указывающие на наличие легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких; n (%)
Table 2
Clinical symptoms and signs of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Жалобы и симптомы	СДЛА, мм рт. ст.		
	< 40	40–55	> 55
	n = 168	*n* = 101	*n* = 19
Кашель	156 (92,8)	96 (95)	17 (89,5)
Кровохарканье	–	–	1 (5,3)
Одышка при физической нагрузке:			
умеренной	121 (72,0)	26 (25,7)	–
незначительной	94 (55,9)	41 (40,6)	11 (57,9)
в покое	16 (9,5)	33 (32,7)	8 (42,1)
Боль, стеснение в груди	29 (17,3)	64 (63,4)	18 (94,7)
Головокружение	11 (6,5)	30 (29,7)	16 (84,2)
Обмороки (синкопе)	–	2 (1,9)	2 (10,5)
Снижение толерантности к физической нагрузке	131 (77,9)	93 (92,1)	19 (100)
Общая слабость	129 (76,8)	89 (88,1)	19 (100)
Потеря массы тела	69 (41,1)	43 (42,6)	9 (47,4)
Потеря (снижение) аппетита	67 (39,9)	42 (41,6)	13 (68,4)
Акроцианоз	23 (13,7)	53 (56,4)	19 (100)
Изменение фаланг пальцев по типу барабанных палочек и ногтей в виде часовых стекол	26 (15,4)	48 (47,5)	19 (100)
Эмфизематозная грудная клетка	52 (30,9)	69 (68,3)	19 (100)
Набухание шейных вен	–	62 (61,4)	19 (100)
Гепатомегалия	–	28 (27,7)	17 (89,5)
Периферические отеки	–	18 (17,8)	17 (89,5)
Асцит	–	–	2 (10,5)
Акцент II тона на легочной артерии	–	32 31,7 ()	19 (100)

Примечание: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Боль и чувство дискомфорта, стеснения в области сердца отмечены у 29 (17,3 %), 64 (63,4 %) и 18 (94,7 %) пациентов 1–3-й групп; учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца – у 76 (75,2 %) и 18 (94,7 %) лиц 2-й и 3-й групп соответственно. Также пациенты жаловались на головокружение, общую слабость, усталость, снижение переносимости физической нагрузки и появление отеков нижних конечностей.

При объективном обследовании акроцианоз наблюдался у 23 (13,7 %) больных 1-й, 53 (56,4 %) – 2-й и 19 (100 %) – 3-й группы. Изменение фаланг пальцев и ногтей по типу барабанных палочек и часовых стекол, а также грудной клетки по эмфизематозному типу отмечено у 26 (15,4 %) и 52 (30,9 %) больных без ЛГ; у 48 (47,5 %) и 69 (68,3 %) лиц с умеренной ЛГ и у 19 (100 %) – с тяжелой ЛГ. Набухание шейных вен, гепатомегалия, периферические отеки, акцент II тона на легочной артерии отмечались у больных 2-й и 3-й групп. Асцит развился у 2 (10,5 %) пациентов с тяжелой ЛГ.

При тяжелой ЛГ отмечено статистически значимое по сравнению с 1-й и 2-й группами повышение средних показателей частоты дыхательных движений ($p_{1-2} = 0{,}04$; $p_{1-3} = 0{,}02$; $p_{2-3} = 0{,}05$), частоты сердечных сокращений ($p_{1-2} = 0{,}74$; $p_{1-3} = 0{,}001$; $p_{2-3} = 0{,}001$), снижение показателей систолического ($p_{1-2} = 0{,}04$; $p_{1-3} = 0{,}02$; $p_{2-3} = 0{,}05$) и диастолического ($p_{1-2} = 0{,}04$; $p_{1-3} = 0{,}02$; $p_{2-3} = 0{,}05$) артериального давления, сатурации крови кислородом ($p_{1-2} = 0{,}005$; $p_{1-3} = 0{,}001$; $p_{2-3} = 0{,}001$).

Выраженность симптомов по mMRC и CAT у больных без ЛГ составила 3,10 ± 0,41 и 27,1 ± 6,3 балла; с умеренной ЛГ – 3,32 ± 0,49 и 29,50 ± 5,62 балла; с тяжелой ЛГ – 3,90 ± 0,32 и 33,30 ± 4,78 балла соответственно. Отмечалось статистически значимое усиление выраженности симптомов по мере появления и усиления ЛГ ($p_{1-2} = 0{,}06$; $p_{1-3} = 0{,}001$; $p_{2-3} = 0{,}001$; $p_{1-2} = 0{,}01$; $p_{1-3} = 0{,}001$; $p_{2-3} = 0{,}001$).

Таблица 3
Показатели комплексной оценки функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от наличия и степени тяжести легочной гипертензии
Table 3
The lung function comprehensive assessment in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in dependence of presence and severity of pulmonary hypertension

Показатель	СДЛА, мм рт. ст.			*p*		
	≤ 40	40–55	> 55	1–2	1–3	2–3
	n = 168	*n* = 101	*n* = 19			
	1	2	3			
ФЖЕЛ, %	66,50 ± 17,95	61,60 ± 16,13	49,70 ± 15,88	0,07	0,001	0,001
ОФВ$_1$, %	38,70 ± 16,89	32,90 ± 15,71	27,20 ± 13,72	0,02	0,002	0,05
ОФВ$_1$ / ФЖЕЛ	44,30 ± 12,17	42,60 ± 11,47	46,20 ± 13,10	0,16	0,87	0,23
ОЕЛ, л	9,60 ± 2,08	9,90 ± 2,36	11,10 ± 3,52	0,21	0,04	0,13
ООЛ, л	4,90 ± 0,10	5,20 ± 0,12	5,40 ± 0,13	0,001	0,001	0,38
ООЛ / ОЕЛ, %	195,50 ± 21,18	201,10 ± 26,81	223,20 ± 28,25	0,04	0,001	0,002
ДСЛ, %	69,50 ± 19,80	67,60 ± 19,22	63,30 ± 17,41	0,08	0,008	0,05
АВ, %	78,60 ± 11,25	76,60 ± 10,72	57,70 ± 9,09	0,12	0,001	0,001

Примечание: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ$_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ДСЛ – диффузионная способность легких; АВ – альвеолярная вентиляция.

Пульмонология. 2017; 27 (3): 357–365. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-357-365

По мере появления и нарастания тяжести ЛГ при проведении функциональных нагрузочных проб также выявлено снижение переносимости физической нагрузки – уменьшение дистанции 6-МШТ до 227,30 ± 48,95 и 174,20 ± 37,91 м; увеличение одышки по *Borg* на 5,62 ± 0,80 и 6,70 ± 0,73 балла; снижение сатурации крови кислородом после физической нагрузки на 10,2 и 12,9 % в группах больных с умеренной и тяжелой ЛГ соответственно. В группе больных ХОБЛ без ЛГ дистанция 6-МШТ составила 238,80 ± 43,38 м, одышка по *Borg* – 5,36 ± 0,63 балла, десатурация крови после физической нагрузки – 3,8 %.

Средние спирометрические показатели в группах больных без ЛГ и умеренной ЛГ соответствовали III (тяжелой) степени: ФЖЕЛ составила 66,50 ± 17,95 % и 61,6 ± 16,13 $\%_{должн.}$; $ОФВ_1$ – 38,70 ± 16,89 и 32,90 ± 15,71 $\%_{должн.}$; модифицированный индекс Тиффно – 44,30 ± 12,17 и 42,60 ± 11,47 % соответственно. Бронхиальная обструкция в группе больных с умеренной ЛГ была более выраженной по сравнению с лицами без ЛГ (табл. 3).

Наиболее значимые нарушения ФВД отмечались у пациентов с тяжелой ЛГ. Так, наблюдались значительно более низкий показатель ФЖЕЛ (в среднем 49,70 ± 15,88 $\%_{должн.}$; p_{2-3} = 0,001; p_{1-3} = 0,001); показатель $ОФВ_1$ соответствовал IV степени тяжести (в среднем 27,20 ± 13,72 $\%_{должн.}$; p_{2-3} = 0,05; p_{1-3} = 0,001); $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ – 46,2 ± 13,1 (p_{2-3}= 0,23; p_{1-3} = 0,87).

При определении легочных объемов показано статистически значимое увеличение ОЕЛ у пациентов с тяжелой ЛГ по сравнению с аналогичным показателем в 1-й и 2-й группах (p_{1-2} = 0,21; p_{2-3} = 0,13; p_{1-3} = 0,04), а также увеличение ООЛ у больных с умеренной и тяжелой ЛГ по сравнению с таковым в группе больных без ЛГ (p_{1-2} = 0,001; p_{1-3} = 0,001). Наблюдались также выраженные различия между группами по показателям ООЛ / ОЕЛ (p_{1-2} = 0,04; p_{2-3} = 0,002; p_{1-3} = 0,001). При помощи корреляционного анализа выявлены умеренные отрицательные взаимосвязи уровня СДЛА с ФЖЕЛ (r = –0,31; p = 0,05), $ОФВ_1$ (r = –0,36; p = 0,04), ООЛ (r = –0,32; p = 0,05), ДСЛ (r = –0,34; p = 0,03) и АВ (r = –0,36; p = 0,04), а также положительные взаимосвязи с ОЕЛ (r = 0,29; p = 0,05).

При изучении гемодинамики установлено усугубление процессов ремоделирования правых и левых отделов сердца, систолической, диастолической дисфункции обоих желудочков, утолщение, парадоксальные движения межжелудочковой перегородки, выраженность трикуспидальной регургитации по мере появления и усиления степени тяжести ЛГ.

С помощью регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса госпитальной летальности больных ХОБЛ с ЛГ выявлен уровень риска 9 следующих предикторных переменных: выраженность одышки по САТ (относительный риск (ОР) – 1,36; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,2–1,5; p = 0,001) и по шкале *Borg* (ОР – 3,69; 95%-ный ДИ – 1,1–0,9; p = 0,001), частота обострений в год (ОР – 4,37; 95%-ный ДИ – 2,1–8,9; p = 0,001), размеры ПП (ОР – 1,21; 95%-ный ДИ – 1,1–1,3; p = 0,001), СДЛА (ОР – 1,34; 95%-ный ДИ – 1,0–1,1; p = 0,009), содержание С-реактивного белка (СРБ) (ОР – 1,18; 95%-ный ДИ – 1,1–1,2; p = 0,001), фибриногена (ОР – 1,25; 95%-ный ДИ – 1,0–1,5; p = 0,009), концентрация N-концевого натрийуретического пептида С-типа (NT-proCNP) (ОР – 1,32; 95%-ный ДИ – 1,2–2,6; p = 0,001) и В-типа (NT-proBNP) соответственно (ОР – 1,6; 95%-ный ДИ – 1,7–6,9; p = 0,001), табл. 4.

Госпитальная летальность больных с обострением ХОБЛ составила 19 (6,59 %) человек. При сравнительном анализе госпитальной выживаемости со сроком наблюдения 22 дня Каплана–Майера в группах больных ХОБЛ с ЛГ показано, что функция выживания у пациентов с умеренной ЛГ статистически значимо выше, чем в группе больных с тяжелой ЛГ (*log-rank* = –4,96; p_{2-3} = 0,001), см. рисунок.

По данным литературы частота выявления ЛГ у пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ колеблет-

Таблица 4

Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, демонстрирующая влияние переменных на риск смерти у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких и легочной гипертензией

Table 4

Cox proportional hazards model which shows effects of the variables on the risk of death in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension

Предикторная переменная	Коэффициент β	Стандартная ошибка	Статистика Вальда χ^2	p	ОР	95%-ный ДИ
САТ, баллы	0,30	0,06	22,60	0,001	1,36	1,2–1,5
Borg, баллы	1,31	0,32	16,38	0,001	3,69	1,9–0,1
Частота обострений в год	1,47	0,24	16,56	0,001	4,37	2,1–8,9
ПП, мм	0,19	0,05	12,96	0,001	1,21	1,1–1,3
СДЛА, мм рт. ст.	0,4	0,01	6,71	0,009	1,34	1,0–1,1
СРБ, мг / л	0,16	0,024	43,48	0,001	1,18	1,1–1,2
Фибриноген, г / л	0,22	0,09	6,78	0,009	1,25	1,1–1,5
NT-proCNP, пг / мл	0,35	0,08	13,79	0,001	1,32	1,2–2,6
NT-proBNP, пг / мл	0,47	0,19	15,18	0,001	1,6	1,7–6,9

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; САТ (COPD *Assessment Test)* – оценочный тест по ХОБЛ; *Borg* – шкала оценки одышки по Боргу; ПП – правое предсердие; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СРБ – С-реактивный белок; NT-proCNP, NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пептид С- и В-типа соответственно.

ся от 25 до 50 % [8], при этом есть мнение, что распространенность ЛГ при ХОБЛ составляет примерно 5–40 % [7], а частота выявления ЛГ находится в прямой зависимости от степени тяжести ХОБЛ.

ЛГ при ХОБЛ носит преимущественно умеренный характер, однако у небольшого числа больных ХОБЛ встречается выраженная ЛГ [10]. По результатам исследований показано, что при тяжелом течении ХОБЛ примерно в 90 % случаев $ДЛА_{ср.}$ составляет > 20 мм рт. ст., при этом у большинства пациентов оно колеблется от 20 до 35 мм рт. ст., а у 2–7 % лиц составляет > 35–40 мм рт. ст. [10–12].

Повышение СДЛА отмечено у 120 (41,7 %) из 288 пациентов. У большинства больных регистрировалась умеренная ЛГ, тяжелая ЛГ встречалась в 6,6 % случаев, что не противоречит результатам других исследований [6, 10, 13]. Интенсивность курения и частота обострений заболевания в течение 1 года были значительно выше у пациентов с тяжелой ЛГ по сравнению с больными с умеренной ЛГ и без таковой.

При наличии ЛГ у больных ХОБЛ ухудшается газообмен, усиливается одышка, развивается дисфункция ПЖ и периферических отеков [14–16]. В исследовании [7] показано сокращение площади капиллярного русла у больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ, что заметно ограничивает их физическую активность.

В проведенном исследовании клинические симптомы и признаки, указывающие на наличие ЛГ, выраженность одышки по результатам mMRC, CAT, шкалы *Borg*, снижение толерантности к физической нагрузке (по результатам функциональных нагрузочных проб), десатурация крови после физической нагрузки усиливались по мере появления и нарастания тяжести ЛГ.

Высокая частота ЛГ показана у больных с эмфиземой [12]. *S.M.Scharf et al.* установлено, что среди пациентов с тяжелой эмфиземой (n = 120; среднее $ОФВ_1$ – 27 %, парциальное давление кислорода (PaO_2) – 66 мм рт. ст.) доля лиц с $ДЛА_{ср.}$ > 20 мм рт. ст. в покое составила 91 % [5]. Считается, что к развитию ЛГ при ХОБЛ приводят сокращение площади капиллярного русла, сопровождающее деструкцию паренхимы легких и характерное для эмфиземы, и компрессия легочных сосудов в результате выраженной легочной гиперинфляции (эффект создания зон Веста II), которая также наблюдается при тяжелой эмфиземе [17]. Функциональными критериями эмфиземы легких, предложенными Американским торакальным обществом, являются снижение коэффициента диффузии диффузионной способности легких по монооксиду углерода < 80 $\%_{долж.}$ при одновременном снижении $ОФВ_1$ < 80 $\%_{долж.}$ и / или повышение ООЛ > 120 % [18]. Для больных ХОБЛ с выраженной ЛГ характерными функциональными особенностями являлись значительное снижение ДСЛ, тяжелая гипоксемия без гиперкапнии и умеренное снижение $ОФВ_1$ (около 50 %) [7, 10].

У обследуемых больных отмечалось увеличение отношения ООЛ / ОЕЛ > 50 %, а также значимое изменение структуры ОЕЛ за счет выраженного увеличения ООЛ, снижение показателей ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, ДСЛ и объема АВ. Функциональные нарушения легочной вентиляции были более выражены в группе больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ, что подтверждают умеренные корреляционные взаимосвязи показателей комплексного исследования ФВД и СДЛА. Полученные данные не противоречат результатам ранее проведенных исследований [8].

Ремоделирование легочной артерии у больных ХОБЛ, сопровождающее развитие ЛГ, встречается уже на ранних этапах заболевания [19], несмотря на то, что тяжелая ЛГ в настоящем исследовании регистрировалась в основном у пациентов с ХОБЛ IV СК; тяжелая ЛГ наблюдалась также у 10,5 % больных ХОБЛ II СК и 15,8 % – III СК. Умеренная ЛГ наблюдалась у 50 % пациентов с ХОБЛ как III, так и IV СК, нетяжелая ЛГ – у 4,9 % лиц с ХОБЛ II СК.

Согласно литературным данным, независимо от «запускающего» фактора, ведущее значение в формировании насосной недостаточности ПЖ играет ЛГ и повышение постнагрузки ПЖ [20]. У обследуемых пациентов при изучении центральной и внутрисердечной гемодинамики показано, что структурно-функциональные изменения правых и левых отделов сердца усугубляются по мере прогрессирования заболевания и усиления ЛГ. Однако выявленные изменения геометрических и функциональных показателей сердца в группе больных ХОБЛ без ЛГ свидетельствуют о том, что у лиц с ХОБЛ ЛГ не является единственной причиной ремоделирования сердца [3, 21, 22]. Кроме того, корреляционные взаимосвязи между гемодинамическими показателями правых и левых отделов сердца у больных ХОБЛ могут свидетельствовать об изменении структурно-функционального состояния сердца в целом, развивающихся под воздействием общих факторов, влияющих на ремоделирование обоих желудочков [23].

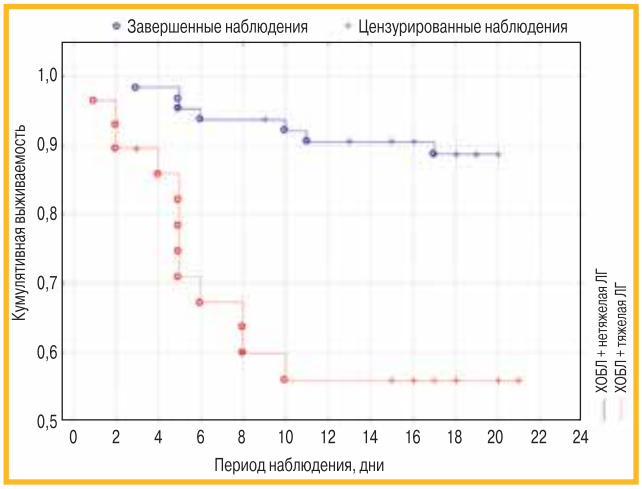

Рисунок. Кривая функции выживания Каплана–Майера больных с обострением хронической обструктивной болезни легких в зависимости от тяжести легочной гипертензии (срок наблюдения 22 дня)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЛГ – легочная гипертензия.

Figure. The Kaplan–Meyer survival curve in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in dependence of severity of pulmonary hypertension (the follow-up length is 22 days)

Пульмонология. 2017; 27 (3): 357–365. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-357-365

ЛГ у больных ХОБЛ ухудшает переносимость физической нагрузки и является предиктором госпитализации и смертности [24–28]. Наличие ЛГ (даже умеренной) является значимым предиктором летальности при ХОБЛ с обратной корреляционной связью между $ДЛА_{ср.}$ и / или легочным сосудистым сопротивлением и выживанием [11, 12, 25, 28–30].

Предикторы летальности при ХОБЛ проанализированы во многих исследованиях. Независимыми предикторами смерти при ХОБЛ являются возраст, показатели легочной функции ($ОФВ_1$ / ОЕЛ), одышка, сопутствующие заболевания, ИМТ, индекс безжировой массы тела, толерантность к физической нагрузке, артериальное напряжение кислорода, СРБ, индекс BODE (ИМТ, степень обструкции дыхательных путей, одышка и переносимость физической нагрузки), ограничение воздушного потока, а также количество предыдущих госпитализаций [31, 32]. В исследовании *A.Moreno et al.* (2009) [35] при проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса показано, что при тяжелой ХОБЛ определяющими риск смерти факторами являются возраст, наличие легочного сердца, IV степень СК (GOLD), частые предшествующие госпитализации. Необходимость госпитализации в отделения интенсивной терапии являлась независимым фактором, определяющим высокий риск смерти. Также в исследовании [33] показано, что высокий риск смерти у пациентов с тяжелой ХОБЛ определяется частыми сопутствующими заболеваниями в этой группе. По результатам европейских когортных исследований [34–38] показана связь между питанием и смертностью. В датской когорте для пациентов с $ОФВ_1 < 50$ % относительный риск смерти составил 1,62 (95%-ный ДИ – 1,15–2,31) при ИМТ < 20 кг / м^2 – 0,62 (95%-ный ДИ – 0,41–0,94) – при ИМТ ≥ 30 кг / м^2 [38].

В данном исследовании при регрессионном анализе пропорциональных рисков Кокса 22-дневной госпитальной летальности больных ХОБЛ с ЛГ выявлен уровень риска 9 предикторных переменных (выраженность симптомов по CAT и шкале *Borg*, частота обострений в год, размеры ПП, СДЛА, содержание СРБ, концентрация NT-proCNP и NT-proBNP).

На повышенный риск летальности у больных с ЛГ также указывает снижение насыщения кислородом артериальной крови на > 10 % при проведении 6-МШТ [39].

Заключение

При сравнительном анализе 22-дневной госпитальной выживаемости Каплана–Майера больных ХОБЛ с ЛГ показано, что выживаемость при умеренной ЛГ значительно выше, чем в группе тяжелой ЛГ.

Таким образом, установлено, что в большинстве случаев при умеренной ЛГ у больных ХОБЛ усиливается выраженность клинических проявлений, увеличивается риск летальности. Госпитальная выживаемость больных ХОБЛ с ЛГ зависит от степени ее тяжести.

Конфликт интересов
Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest
There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2016. Available at: *http://goldcopd.org*
2. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. COPD.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
3. Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1981; 36 (10): 752–758.
4. Sertogullarindan B., Gumrukcuoglu H.A., Sezgi C. et al. Frequency of pulmonary hypertension in patients with COPD due to biomass smoke and tobacco smoke. *Int. J. Med. Sci.* 2012; 9 (6): 406–412. DOI: 10.7150/ijms.4715.
5. Scharf S.M., Iqbal M., Keller C. et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (3): 314–322. DOI: 10.1164/rccm.2107027.
6. Vizza C.D., Lynch J.P., Ochoa L.L. et al. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest.* 1998; 113 (3): 576–583.
7. Chaouat A., Bugnet A.-S., Kadaoui N. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (2): 189–194. DOI: 10.1164/rccm.200401-006OC.
8. Seeger W., Adir Y., Barberà J.A. et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D110–116. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.036.
9. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
10. Thabut G., Dauriat G., Stern J.B. et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest.* 2005; 127 (5): 1531–1536. DOI: 10.1378/chest.127.5.1531
11. Andersen K.H., Iversen M., Kjaergaard J. et al. Prevalence, predictors and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 373–380. DOI: 10.1016/j.healun.2011.11.020.
12. Авдеев С.Н. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2009; (1): 90–101.
13. Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и легочная гипертензия: мозговой натрийуретический пептид как маркер легочной гипертензии. *Пульмонология.* 2013; (3): 31–35. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-31-35.
14. Jyothula S., Safdar Z. Update on pulmonary hypertension complicating chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009; 4: 351–363. DOI: 10.2147/COPD.S5102.

15. Oswald-Mammosser M., Weitzenblum E., Quoix E. et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-termoxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995; 107 (5): 1193–1198.
16. Kessler R., Oswald-Mammosser M. Does lung volume reduction surgery compromise the pulmonary circulation? *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999; 160 (4): 1429–1430. DOI: 10.1164/ajrccm.160.4.16040_2.
17. Fessler H.E. Heart-lung interactions: applications in the critically ill. *Eur. Respir. J*. 1997; 10 (1): 226–237.
18. Sanders C., Nath P.H., Bailey W. Detection of empyzema with computed tomography: correlation with pulmonary function tests and chest radiography. *Invest. Radiol*. 1988; 23 (4): 262–266.
19. Barberà J.A., Peinado V.I., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J*. 2003; 21 (5): 892–905.
20. Жаринов О.И., Сааид С., Коморовский Р.Р. Состояние правого желудочка и межжелудочковое взаимодействие у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2000; 11: 45–49.
21. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc*. 2005; 2 (1): 20–22. DOI: 10.1513/pats.200407-037MS.
22. Некрасов А.А., Кузнецов А.Н., Мельниченко О.В., Кабанова Т.И. Ремоделирование сердца при хронической обструктивной болезни легких с разной степенью легочной гипертензии при применении ингибиторов АПФ. *Пульмонология*. 2012; (2): 52–55. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-2-52-55.
23. Kohama A., Tanouchi J., Masatsugu H. et. al. Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale. *Chest*. 1990; 98 (4): 794–800.
24. Oswald-Mammosser M., Weitzenblum E., Quoix E. et al. Prognosticfactorsin COPD patient sreceiving long-termoxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995; 107 (5):1193–1198.
25. Kessler R., Faller M., Weitzenblum E. et al. “Natural history” of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001; 164 (2): 219–224. DOI: 10.1164/ajrccm.164.2.2006129.
26. Sims M.W., Margolis D.J., Localio A.R. et al. Impact of pulmonary artery pressure on exercise function in severe COPD. *Chest*. 2009; 136 (2): 412–419. DOI: 10.1378/chest.08-2739.
27. Jyothula S., Safdar Z. Update on pulmonary hypertension complicating chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2009; 4: 351–363.
28. Cavaillés A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. et al. Comorbidities of COPD. *Eur. Respir. Rev*. 2013; 22: 454–475. DOI: 10.1183/09059180.00008612.
29. Weitzenblum E., Sautegeau A., Ehrhart M. et al. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1984; 130 (6): 993–998. DOI: 10.1164/arrd.1984.130.6.993.
30. Burrows B., Kettel L.J., Niden A.H. et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med*. 1972; 286 (17): 912–918.
31. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med*. 2004; 350 (10): 1005–1012. DOI: 10.1056/NEJMoa 021322.
32. Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J*. 2008; 31 (2): 416–469. DOI: 10.1183/09031936.00099306.
33. Moreno A., Monton C., Belmonte Y. et al. Causes of death and risk factors for mortality in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Bronconeumol*. 2009; 45 (4): 181–186. DOI: 10.1016/j.arbres.2008.09.004.
34. Vestbo J., Prescott E., Almdal T. et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 173 (1): 79–83. DOI: 10.1164/rccm.200506-969OC.
35. Schols A.M., Broekhuizen R., Weling-Scheepers C.A., Wouters E.F. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 2005; 82 (1): 53–59.
36. Landbo C., Prescott E., Lange P. et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999; 160 (6): 1856–1861. DOI: 10.1164/ajrccm.160.6.9902115.
37. Chailleux E., Laaban J.P., Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest*. 2003; 123 (5): 1460–1466.
38. Soler-Cataluña J.J., Sánchez-Sánchez L., Martínez-García M.A. et al. Mid-arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD. *Chest*. 2005; 128 (4): 2108–2115. DOI: 10.1378/chest.128.4.2108.
39. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н. и др. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Клинические рекомендации. М.; 2013. Доступно на: *http://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014*

Поступила 03.11.16

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2016. Available at: *http://goldcopd.org*
2. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. Int. J. COPD. 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
3. Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1981; 36 (10): 752–758.
4. Sertogullarindan B., Gumrukcuoglu H.A., Sezgi C. et al. Frequency of pulmonary hypertension in patients with COPD due to biomass smoke and tobacco smoke. *Int. J. Med. Sci*. 2012; 9 (6): 406–412. DOI: 10.7150/ijms.4715.
5. Scharf S.M., Iqbal M., Keller C. et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 166 (3): 314–322. DOI: 10.1164/rccm.2107027.
6. Vizza C.D., Lynch J.P., Ochoa L.L. et al. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest*. 1998; 113 (3): 576–583.
7. Chaouat A., Bugnet A.-S., Kadaoui N. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 172 (2): 189–194. DOI: 10.1164/rccm.200401-006OC.
8. Seeger W., Adir Y., Barberà J.A. et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 62 (25, Suppl.): D110–116. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.036.
9. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European

Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
10. Thabut G., Dauriat G., Stern J.B. et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest.* 2005; 127 (5): 1531–1536. DOI: 10.1378/chest.127.5.1531
11. Andersen K.H., Iversen M., Kjaergaard J. et al. Prevalence, predictors and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 373–380. DOI: 10.1016/j.healun.2011.11.020.
12. Avdeev S.N. Current approach to diagnosis and therapy of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2009; (1): 90–101 (in Russian).
13. Neklyudova G.V., Avdeev S.N., and Baymakanova G.E. Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: brain natriuretic peptide as a marker of pulmonary hypertension. *Pul'monologiya.* 2013; (3): 31–35 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-31-35.
14. Jyothula S., Safdar Z. Update on pulmonary hypertension complicating chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009; 4: 351–363. DOI: 10.2147/COPD.S5102.
15. Oswald-Mammosser M., Weitzenblum E., Quoix E. et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-termoxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest.* 1995; 107 (5): 1193–1198.
16. Kessler R., Oswald-Mammosser M. Does lung volume reduction surgery compromise the pulmonary circulation? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (4): 1429–1430. DOI: 10.1164/ajrccm.160.4.16040_2.
17. Fessler H.E. Heart-lung interactions: applications in the critically ill. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (1): 226–237.
18. Sanders C., Nath P.H., Bailey W. Detection of empyzema with computed tomography: correlation with pulmonary function tests and chest radiography. *Invest. Radiol.* 1988; 23 (4): 262–266.
19. Barberà J.A., Peinado V.I., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (5): 892–905.
20. Zharinov O.I., Saaid S., and Komorovskiy R.R. The right heart and interventricular interaction in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2000; 11: 45–49 (in Russian).
21. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2 (1): 20–22. DOI: 10.1513/pats.200407-037MS.
22. Nekrasov A.A., Kuznetsov A.N., Mel'nichenko O.V., and Kabanova T.I. Heart remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension treated with ACE inhibitors. *Pul'monologiya.* 2012; (2): 52–55 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-2-52-55.
23. Kohama A., Tanouchi J., Masatsugu H. et. al. Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale. *Chest.* 1990; 98 (4): 794–800.
24. Oswald-Mammosser M., Weitzenblum E., Quoix E. et al. Prognosticfactorsin COPD patient sreceiving long-termoxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest.* 1995; 107 (5):1193–1198.
25. Kessler R., Faller M., Weitzenblum E. et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (2): 219–224. DOI: 10.1164/ajrccm.164.2.2006129.
26. Sims M.W., Margolis D.J., Localio A.R. et al. Impact of pulmonary artery pressure on exercise function in severe COPD. *Chest.* 2009; 136 (2): 412–419. DOI: 10.1378/chest.08-2739.
27. Jyothula S., Safdar Z. Update on pulmonary hypertension complicating chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009; 4: 351–363.
28. Cavaillés A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. et al. Co_morbidities of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22: 454–475. DOI: 10.1183/09059180.00008612.
29. Weitzenblum E., Sautegeau A., Ehrhart M. et al. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130 (6): 993–998. DOI: 10.1164/arrd.1984.130.6.993.
30. Burrows B., Kettel L.J., Niden A.H. et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1972; 286 (17): 912–918.
31. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (10): 1005–1012. DOI: 10.1056/NEJMoa021322.
32. Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 416–469. DOI: 10.1183/09031936.00099306.
33. Moreno A., Monton C., Belmonte Y. et al. Causes of death and risk factors for mortality in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Bronconeumol.* 2009; 45 (4): 181–186. DOI: 10.1016/j.arbres.2008.09.004.
34. Vestbo J., Prescott E., Almdal T. et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (1): 79–83. DOI: 10.1164/rccm.200506-969OC.
35. Schols A.M., Broekhuizen R., Weling-Scheepers C.A., Wouters E.F. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82 (1): 53–59.
36. Landbo C., Prescott E., Lange P. et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (6): 1856–1861. DOI: 10.1164/ajrccm.160.6.9902115.
37. Chailleux E., Laaban J.P., Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest.* 2003; 123 (5): 1460–1466.
38. Soler-Cataluña J.J., Sánchez-Sánchez L., Martínez-García M.A. et al. Mid-arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD. *Chest.* 2005; 128 (4): 2108–2115. DOI: 10.1378/chest.128.4.2108.
39. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Avdeev S.N. et al. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Clinical guidelines. Moscow; 2013 (in Russian). Available at: *http://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014*

Received November 03, 2016