

Клинико-функциональный статус пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и фибрилляцией предсердий

Е.И.Леонова¹, Т.В.Адашева², В.С.Задюченко², Г.Г.Шехян², С.В.Павлов²

1 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Информация об авторах

Леонова Елена Игоревна – к. м. н., научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (906) 755-36-54; e-mail: zei86@mail.ru

Адашева Татьяна Владимировна – д. м. н., профессор кафедры поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 629-46-07; e-mail: adashtv@mail.ru

Задюченко Владимир Семенович – д. м. н., профессор кафедры поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (985) 761-74-51; e-mail: z7vladimir@bk.ru

Шехян Грант Георгиевич – к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 117-57-65; e-mail: grant.shekhyan@mail.ru

Павлов Сергей Валентинович – к. м. н., ассистент кафедры поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 215-65-47; e-mail: paseva@list.ru

Резюме

В связи с высокой распространенностью и частой встречаемостью сочетания хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и фибрилляции предсердий (ФП) представляется актуальной разработка характерных для таких больных критериев своевременной диагностики и лечения данной аритмии, влияющей на прогноз заболевания. **Целью** исследования явилось изучение функционального статуса и выраженности симптомов, характерных для больных ХОБЛ с ФП, а также разработка критериев развития данной аритмии. **Материалы и методы.** Обследованы больные ХОБЛ ($n = 94$) II–IV степени (GOLD, 2017) вне обострения ХОБЛ как с ФП, так и без таковой. У всех пациентов выполнялась спирометрия, проводилось суточное мониторирование по Холтеру показателей электрокардиографии и данных артериального давления, а также оценка симптомов ХОБЛ с использованием модифицированной шкалы одышки (Modified Medical Research Council – mMRC) и оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT); учитывались количество перенесенных среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ за предшествующий год, показатели пройденной дистанции при проведении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) с оценкой параметров пульсоксиметрии, индекса VODE, одышки по шкале Борга. **Результаты.** Пароксизмы ФП выявлены у 46 больных, в 22 случаях отмечено бессимптомное течение ФП. В результате кластерного анализа выделены 2 кластера – больные ХОБЛ с ФП и ХОБЛ без ФП. В результате сравнительного анализа кластеров для больных ХОБЛ с ФП были характерны более высокие степень бронхообструкции (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁); $p < 0,001$), количество обострений ХОБЛ ($p = 0,038$), выраженность симптомов ХОБЛ (CAT; $p < 0,001$; mMRC; $p = 0,007$) и индекса VODE ($p < 0,001$). Также у больных ХОБЛ с аритмией отмечались выраженная гипоксемия ($p = 0,012$), большая степень одышки по шкале Борга ($p < 0,001$) и уменьшение пройденной дистанции ($p < 0,001$) при проведении 6-МШТ в сравнении с кластером без ФП. **Заключение.** Для развития пароксизмов ФП характерны высокая частота обострений ХОБЛ, выраженное снижение ОФВ₁, толерантности к физической нагрузке, а также повышение индекса VODE и суммы баллов по вопросам mMRC и CAT.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая обструктивная болезнь легких.

Для цитирования: Леонова Е.И., Адашева Т.В., Задюченко В.С., Шехян Г.Г., Павлов С.В. Клинико-функциональный статус больных хронической обструктивной болезнью легких с фибрилляцией предсердий. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 760–766. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-760-766

Clinical and functional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation

Elena I. Leonova¹, Tat'yana V. Adasheva², Vladimir S. Zadionchenko², Grant G. Shekhyan², Sergey V. Pavlov²

1 – Federal Central Research Institute of Tuberculosis: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia;

2 – A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia: ul. Delegatskaya 20, build. 1, Moscow, 127473, Russia

Author information

Elena I. Leonova, Candidate of Medicine, Researcher, Division of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Therapeutic Methods, Federal Central Research Institute of Tuberculosis; tel.: (906) 755-36-54; e-mail: zei86@mail.ru

Tat'yana V. Adasheva, Doctor of Medicine, Professor, Department of Ambulatory Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 629-46-07; e-mail: adashtv@mail.ru

Vladimir S. Zadionchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Ambulatory Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (985) 761-74-51; e-mail: z7vladimir@bk.ru

Grant G. Shekhyan, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Ambulatory Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 117-57-65; e-mail: grant.shekhyan@mail.ru

Sergey V. Pavlov, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Ambulatory Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 215-65-47; e-mail: paseva@list.ru

Abstract

The aim of this study was to investigate functional status and typical symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and atrial fibrillation (AF). **Methods.** Stable patients with moderate to very severe COPD ($n = 94$) with or without AF were involved in the study. Spirometry, 24-h monitoring of electrocardiogram and arterial pressure were done in all patients. COPD symptoms were assessed using Modified Medical Research Council Scale (mMRC) and COPD Assessment Test (CAT). We analyzed a rate of moderate and severe acute exacerbations of COPD during the previous year; parameters of 6-minute walk test (distance, pulse oximetry and dyspnea using Borg's scale) and BODE index. **Results.** AF paroxysms were registered in 46 patients; AF was asymptomatic in 22 patients. Thereafter, COPD patients were divided into two clusters, with and without AF. Comparison of the two clusters showed that patients with COPD and AF had more severe bronchial obstruction ($p < 0.001$), more frequent acute exacerbations of COPD ($p = 0.038$), more severe COPD symptoms (CAT, $p < 0.001$; mMRC, $p = 0.007$) and higher BODE index ($p < 0.001$). Also, patients with COPD and AF had more severe hypoxemia ($p = 0.012$), more severe dyspnea evaluated with Borg's scale ($p < 0.001$) and shorter distance in 6-minute walk test ($p < 0.001$) compared to COPD patient without AF. **Conclusion.** Higher rate of acute exacerbations of COPD, prominent decrease both in FEV1 and in physical tolerance, higher BODE index and higher mMRC and CAT scores were typical for COPD patients with AF paroxysms.

Key words: atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease.

For citation: Leonova E.I., Adasheva T.V., Zадionchenko V.S., Shekhyan G.G., Pavlov S.V. Clinical and functional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (6): 760–766 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-760-766

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает 3-е место в структуре смертности в мире [1]. При этом 30 % случаев смерти при ХОБЛ обусловлено сердечно-сосудистыми заболеваниями [2]. С ростом распространенности данного заболевания возрастает интерес к изучению коморбидности при ХОБЛ.

Известно, что объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) – независимый фактор риска развития данной аритмии как в общей популяции, так и у больных ХОБЛ [3–6]. В 10 % случаев ХОБЛ сопровождается фибрилляцией предсердий (ФП). Наличие ФП у больных ХОБЛ негативно влияет на исходы, учитывая высокий риск тромбоэмболических осложнений и развитие сердечной недостаточности [7]. При этом риск развития тромбоэмболических осложнений у больных ХОБЛ значительно выше, чем в общей популяции [8–10], а при наличии ФП повышается показатель общей смертности, особенно в 1-й год от начала данной аритмии [11]. Разработка критериев для оценки возможного ее наличия имеет большое значение, т. к. в стандарты обследования пациентов с ХОБЛ не входят методики, позволяющие исключать наличие бессимптомных пароксизмов ФП.

Среди применяемых методик для оценки функционального статуса больных ХОБЛ наиболее изученным является 6-минутный шаговый тест (6-МШТ). При этом известно, что выраженность десатурации при выполнении 6-МШТ влияет на смертность, потерю легочной функции и риск обострений ХОБЛ [12]. Также известно, что пройденная дистанция при выполнении 6-МШТ позволяет прогнозировать летальность у больных легочными заболеваниями, в т. ч. ХОБЛ [13]. Имеются данные, что величина индекса BODE (индекс массы тела (*body mass index* – В), $ОФВ_1$ (О), диспноэ (D – значение mMRC), переносимость физических нагрузок (*exercise capacity* – Е)) имеет обратную корреляционную связь с фракцией выброса правого желу-

дочка [14] и связана со смертностью больных ХОБЛ наряду со снижением парциального давления кислорода крови [15]. В настоящее время выраженность симптомов ХОБЛ имеет большую прогностическую значимость. Известно, что прогностическое значение имеет также выраженность одышки по модифицированной шкале (*modified Medical Research Council Dyspnea Scale* – mMRC) [16], а количество баллов по вопросу оценочного теста по ХОБЛ (*COPD Assessment Test* – CAT) позволяет не только определить степень влияния ХОБЛ на качество жизни, но и связана с дальнейшим прогнозом [17–19].

Несмотря на большое количество накопленных данных о прогностическом значении функционального статуса и выраженности симптомов больных ХОБЛ, их роль в оценке вероятности наличия и развития нарушений ритма, в частности ФП, не изучена и представляет большой научно-практический интерес.

Целью исследования явилось изучение функционального статуса и выраженности симптомов, характерных для больных ХОБЛ с ФП с разработкой критериев развития данной аритмии.

Материалы и методы

В сравнительное открытое одномоментное в параллельных группах исследование были включены пациенты не старше 75 лет с ХОБЛ II–IV степени тяжести (GOLD, 2017) в фазе стабильного течения, как с пароксизмальной ФП в анамнезе, так и без таковой, на фоне стабильной базисной терапии ХОБЛ, в т. ч. с легочной гипертензией, компенсированной хроническим легочным сердцем. Все пациенты перед включением в исследование в обязательном порядке прошли процедуру информированного согласия. Дизайн исследования одобрен межвузовским комитетом по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государствен-

ный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для исключения ятрогенных факторов риска развития пароксизмов ФП при включении в исследование проводился тщательный анализ сопоставимой между пациентами с ФП и без таковой базисной терапии ХОБЛ, включавшей прием длительно действующих антихолинэргических препаратов и / или комбинацию длительно действующих β_2 -агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов; при этом допускалось использование адекватных доз короткодействующих бронходилататоров по потребности. Из исследования исключались пациенты, принимавшие метилксантины, а также перенесшие среднетяжелое / тяжелое обострение ХОБЛ в предшествующие 3 мес. и принимающие β -адреноблокаторы и антагонисты кальция; со стенокардией и анамнестическими указаниями на ишемическую болезнь сердца, перенесенный инсульт, сахарный диабет, артериальную гипертензию (АГ) III степени, любые нарушения функции щитовидной железы, постоянную и персистирующую формы ФП, врожденные либо приобретенные пороки сердца.

В исследование были включены пациенты ($n = 94$) с ХОБЛ II–IV степени тяжести (GOLD, 2017); у всех в анамнезе отмечена АГ. Антигипертензивная терапия включала блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, небольшие дозы тиазидовых диуретиков. При включении в исследование всем больным проводилось суточное электрокардиографическое мониторирование по Холтеру (ХМ-ЭКГ) с целью диагностики наличия пароксизмов ФП. Также выполнялось суточное мониторирование артериального давления при помощи аппарата ВРLab МнСДП-2 («Петр Телегин», Россия). Исследование вентиляционной функции легких проводилось на бодиплетизмографе волюметрического типа *MasterLab*. Оценивались также выраженность симптомов ХОБЛ с использованием шкалы одышки mMRC и вопросника CAT; количество перенесенных среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ за предшествующий год [20]. Также проводился 6-МШТ с оценкой параметров пульсоксиметрии с помощью прибора *MirOxi* фирмы *Medical International Reseach* (MIR, Италия) с оценкой исходных значений сатурации кислородом SpO_2 (% в минуту) и $SpO_{2\text{неч}}$, частоты сердечных сокращений (ЧСС), конечной и средней ЧСС (ЧСС_{ср.}), пройденной при проведении 6-МШТ дистанции, индекс BODE. Перед началом исследования и после него оценивалась выраженность одышки по шкале Борга.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM *SpSS Statistics* (версия 20.0). Все расчеты проводились с помощью методов для непараметрического распределения. Проводился кластерный анализ по методу k средних Мак-Куина для выделения клинико-функциональных характеристик больных ХОБЛ с ФП. Также проводился сравнительный внутрикластерный анализ. Для сравнительного анализа полученных кластеров

и подкластеров использовался двусторонний U-критерий Манна–Уитни. Данные представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей. Для анализа качественных признаков использовался двусторонний точный критерий Фишера. Определялись доверительные интервалы для медианы с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались отличия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 46 из 94 больных ХОБЛ по результатам ХМ-ЭКГ выявлены пароксизмы ФП, при этом у 22 (47,8 %) пациентов аритмия выявлена впервые и протекала бессимптомно. У остальных 24 (52,2 %) больных имелись анамнестические указания на ФП, однако они не получали антиаритмической и антикоагулянтной терапии. Средний балл по шкале CHA₂DS₂VASc – 2 [1; 3], что говорит о высоком риске тромбоэмболических осложнений и необходимости назначения им антикоагулянтной терапии.

Для определения функционального статуса и выраженности симптомов ХОБЛ, характерных для пароксизмальной ФП, проводился кластерный анализ выборки. При кластеризации наличие ФП не учитывалось. В результате сформированы 2 кластера: в 1-й ($n = 52$) были включены пациенты с диагностированной ФП, а также больные с изолированной ХОБЛ ($n = 6$), во 2-й ($n = 42$) – лица без аритмии.

При сравнительном анализе кластеры были сопоставимы по возрасту, полу, среднему систолическому артериальному давлению (САД_{ср.}), индексу массы тела (ИМТ). При этом выявлено значимое различие по уровню ОФВ₁ ($p < 0,001$), ОФВ₁ / ФЖЕЛ, % ($p = 0,030$), которые были значимо ниже у больных в кластере с ФП. Также статистически значимые различия отмечались по количеству обострений ХОБЛ в год ($p = 0,038$), которых было больше у лиц с аритмией.

При оценке выраженности симптомов ХОБЛ по вопросам выявлены значимо большие показатели у больных с ФП (CAT ($p < 0,001$) и mMRC ($p = 0,007$)). При выполнении 6-МШТ отмечались статистически значимые различия пройденной дистанции ($p < 0,001$), с меньшими значениями в кластере с ФП. Индекс BODE ($p < 0,001$) был статистически значимо выше у больных с нарушением ритма. Также кластеры различались уровнем SpO_2 ($p = 0,012$), выраженностью одышки по шкале Борга ($p < 0,001$) как до проведения 6-МШТ, так и после, а также средней ЧСС ($p < 0,047$) при выполнении 6-МШТ (табл. 1).

Таким образом, в кластере больных ХОБЛ с ФП отмечены более выраженная степень бронхиальной обструкции, большая частота обострений ХОБЛ с наибольшим индексом симптомов, а также более низкая толерантность к физической нагрузке (ТФН) в сравнении с кластером без ФП. Низкая ТФН и выраженная одышка, характерная для больных ХОБЛ с ФП, может быть следствием как выраженной

Таблица 1
Характеристика пациентов по результатам кластерного анализа
Table 1
Comparative characteristics of clusters

Показатель	1-й кластер	2-й кластер	p
	ХОБЛ и ФП + ХОБЛ	ХОБЛ	
Число пациентов, n	52	42	
Пол:			
• мужчины	45	38	0,465
• женщины	7	4	
Возраст, годы	66 [61; 73]	66 [57; 70]	0,459
ИМТ, кг/м ²	25,5 [23,5; 27,0]	25,0 [23,0; 28,0]	0,823
САД _{ср.} , мм рт. ст.	129,5 [122,0; 136,0]	129,0 [127,0; 135,0]	0,392
Клинико-функциональные характеристики ХОБЛ			
ОФВ ₁ , %	47,0 [40,0; 56,0]	65,0 [48,0; 74,0]	< 0,001
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	50,0 [44,9; 62,0]	55,0 [47,0; 62,0]	0,030
Число обострений ХОБЛ в год	2 [1; 3]	1 [0; 1]	0,038
CAT, баллы	22 [19; 27]	15 [10; 21]	< 0,001
mMRC, баллы	3,5 [2,0; 4,5]	1,5 [1,0; 2,0]	0,007
6-МШТ			
SpO ₂ , % в минуту	82,0 [80,5; 84,0]	86,0 [83,0; 88,0]	0,012
SpO ₂ 25кв., %	95,3 [94,1; 95,9]	95,7 [94,8; 96,1]	0,052
Дистанция, м	264,0 [198,5; 365,0]	485,0 [403,0; 526,0]	< 0,001
Индекс BODE	5,0 [4,0; 5,5]	1 [1; 2]	< 0,001
ЧСС _{ср.} , в минуту	101,8 [93,4; 109,2]	92,4 [82,0; 103,4]	0,047
Шкала Борга:			
• до ходьбы	3,0 [3,0; 3,2]	1,0 [0,8; 1,2]	< 0,001
• после ходьбы	5,0 [3,0; 6,5]	3,0 [2,8; 3,2]	< 0,001

Примечание: здесь и в табл. 2 данные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей. Статистическая достоверность различий рассчитана по критерию Манна-Уитни и двустороннему точному критерию Фишера; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ФП – фибрилляция предсердий; ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; САД_{ср.} – среднее систолическое артериальное давление; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала одышки; SpO₂ – насыщение артериальной крови кислородом; индекс BODE – индекс массы тела (body mass index – B), ОФВ₁ (O), диспноэ (D – значение mMRC); ЧСС_{ср.} – средняя частота сердечных сокращений; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест.
Notes. Data are presented as median, 25th and 75th quartiles. Statistical significance was assessed using Mann-Whitney test and two-sided Fisher's exact test.

бронхообструкции, так и формирования легочной гипертензии, а также диастолической дисфункции левого желудочка, однако при этом требуются дальнейшие исследования. В связи с тем, что в кластер больных с ФП были включены пациенты с недиагностированной ФП ($n = 6$), проводилось сравнение подкластеров с выявленной ФП ($n = 46$) и изолированной ХОБЛ ($n = 6$).

Установлено, что подкластеры различались по количеству обострений в год ($< 0,001$), уровню SpO₂ при проведении 6-МШТ ($= 0,032$), пройденной дистанции ($p = 0,026$), а также по выраженности одышки по шкале Борга после ходьбы ($p = 0,036$) при сопоставимых при этом показателях ОФВ₁ ($p = 0,609$) и ОФВ₁ / ФЖЕЛ ($p = 0,534$) (табл. 2).

Сделано предположение, что при одинаковой выраженности бронхообструкции решающее значение в развитии ФП у пациентов данной группы могут иметь гипоксемия и количество обострений

Таблица 2
Сравнительный внутрикластерный анализ
Table 2
A comparative intracluster analysis

Показатель	Подкластер 1А	Подкластер 1В	p*
	ФП	без ФП	
Число пациентов, n	46	6	
Возраст, годы	67,5 [62,0; 74,0]	67 [64; 72]	0,215
Пол:			0,419
• мужчины	40	5	
• женщины	6	1	
ИМТ, кг/м ²	24,5 [23,0; 26,0]	24,5 [23,5; 29,0]	0,568
Клинико-функциональные характеристики ХОБЛ			
ОФВ ₁ , %	49,0 [42,5; 57,5]	47,5 [45,5; 60,0]	0,609
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	50,0 [44,9; 60,5]	51,0 [43,0; 62,0]	0,534
CAT, баллы	23,5 [18,3; 27,7]	19,5 [13,7; 22,0]	0,091
mMRC, баллы	2,5 [2,0; 3,5]	2,0 [1,5; 4,0]	0,112
6-МШТ			
SpO ₂ , % в минуту	80,0 [81,0; 83,3]	82,0 [81,5; 84,0]	0,032
SpO ₂ 25кв., %	95,5 [94,0; 96,0]	94,5 [94,0; 95,5]	0,412
Пройденная дистанция, м	240,0 [152,5; 307,5]	274,0 [220,0; 416,0]	0,026
Индекс BODE, баллы	4 [3; 5]	4 [2; 5]	0,121
ЧСС _{ср.} , в минуту	100,5 [90,0; 109,0]	96,0 [89,0; 108,0]	0,067
Шкала Борга:			
• до ходьбы	2,5 [3,0; 3,5]	2,0 [2,5; 3,5]	0,070
• после ходьбы	5,0 [3,5; 6,5]	4,0 [3,0; 5,5]	0,036
Число обострений ХОБЛ в год, n			
≤ 1	4	5	< 0,001
≤ 2	42	1	< 0,001

Примечание: * – между группами; ФП – фибрилляция предсердий; ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала одышки; SpO₂ – насыщение артериальной крови кислородом; BODE – индекс массы тела (body mass index – B), ОФВ₁ (O), диспноэ (D – значение mMRC); ЧСС_{ср.} – средняя частота сердечных сокращений.
Notes. Data are presented as median, 25th and 75th quartiles. Statistical significance was assessed using Mann-Whitney test and two-sided Fisher's exact test.

ХОБЛ, что придает этим факторам возможную прогностическую значимость.

В настоящем исследовании получены данные о частой встречаемости бессимптомной неклапанной пароксизмальной ФП у больных ХОБЛ, что обуславливает необходимость своевременной диагностики данной аритмии в выделенной категории пациентов, особенно с учетом высокой смертности в первые месяцы с момента ее диагностики [11]. По данным *Kuang-Ming Liao et al.*, при изучении распространенности ФП у азиатов также выявлена более частая ее встречаемость среди больных ХОБЛ, а также установлено, что такие коморбидные состояния, как АГ и хроническая сердечная недостаточность являются независимыми факторами риска развития ФП среди больных ХОБЛ. Также сделан вывод о необходимости дополнительного обследования больных ХОБЛ для своевременного выявления ФП в связи с ее частой встречаемостью [21].

Полученные различия между кластерами больных ХОБЛ с наличием ФП и без таковой по ограничению скорости воздушного потока согласуются с данными многих крупных исследований, по результатам которых ОФВ₁ является независимым фактором риска развития ФП [3–6].

Из характеристик ХОБЛ, влияние которых показано в данном исследовании, необходимо отметить частоту обострений. Учитывая, что характеристики больных, попавших в разные кластеры (с аритмией и без таковой), значимо различались по количеству обострений, которых было значительно больше у лиц с аритмией, можно сделать вывод, что при обострениях ХОБЛ повышается риск возникновения ФП. Доказательством этому служит выявленное статистически значимое различие внутри кластера с аритмией: больные с ФП отличались большим количеством тяжелых обострений ХОБЛ за 1 год в сравнении с лицами без диагностированной ФП, отнесенными к тому же кластеру. Триггерная роль обострений ХОБЛ в развитии сердечно-сосудистой патологии, в т. ч. ФП, описана в других исследованиях [22–24]. Согласно полученным данным, при частых обострениях ХОБЛ также требуется дообследование пациентов с целью своевременной диагностики бессимптомной пароксизмальной ФП. Роль частоты обострений ХОБЛ в патогенезе ФП может быть связана с тяжелым гипоксическим воздействием на миокард, а также с выраженным системным воспалением во время обострений ХОБЛ. По данным литературы показано, что гипоксия является пусковым механизмом повреждения сосудов и сердца при ХОБЛ [25, 26]. У пациентов с ХОБЛ и ФП установлена более выраженная гипоксемия, что свидетельствует в пользу ее влияния на развитие аритмии. Это согласуется с данными исследований, в которых показано, что гипоксемия рассматривается в качестве одного из патогенетических механизмов возникновения аритмий [26], в т. ч. ФП [27, 28].

Роль таких показателей, как ТФН, индексы симптомов ХОБЛ и VODE у больных ХОБЛ и ФП в качестве маркеров данной аритмии ранее не изучалась. Известно, что повышение индекса VODE, по данным некоторых исследований, связано с повышением смертности и развитием сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ [17–19]. В данном исследовании у лиц с ХОБЛ и ФП отмечена низкая ТФН и большая выраженность симптомов ХОБЛ по сравнению с пациентами без ФП, что показывает значимость данных параметров при оценке прогноза наличия ФП у больных данной категории. Более выраженное снижение функционального статуса у лиц с ХОБЛ и ФП может быть связано как с более тяжелым течением ХОБЛ, так и с нарушениями центральной гемодинамики в результате ремоделирования миокарда на фоне ХОБЛ.

Выделение кластера больных ХОБЛ с ФП позволило использовать полученные характеристики для разработки критериев, при которых необходимо исключать наличие бессимптомных пароксизмов ФП у пациентов данной категории.

Заключение

Для больных ХОБЛ с пароксизмальной ФП характерны следующие признаки: повышение показателей согласно вопросам mMRC и CAT ≥ 2 и 19 баллов соответственно, частые (≥ 2 за 1 год) обострения ХОБЛ, снижение ОФВ₁ $\leq 41\%$ (доверительный интервал (ДИ) – 49,0 [41,0; 55,0] 96,5%), гипоксемия при выполнении 6-МШТ ($SpO_2 \leq 81\%$ (ДИ – 83,0 [80,5; 84,0])), средняя ЧСС ≥ 109 в минуту при выполнении 6-МШТ, а также снижение ТФН (уменьшение пройденной дистанции на $\leq 307,5$ м), с повышением баллов по шкале Борга (≥ 3 – до ходьбы и ≥ 6 баллов – после) и индекса VODE ≥ 4 баллов.

При наличии данных критериев у больных ХОБЛ в алгоритм обследования необходимо включать ХМ-ЭКГ для диагностики дебюта бессимптомных пароксизмов ФП, что позволит максимально рано определиться с тактикой терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза у пациентов этой группы.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest related to this publication.

Литература

1. Losano R., Naghavi M., Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases study. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2095–2118. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
2. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti F.G. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (6): 1245–1257. DOI: 10.1183/09031936.00133805.
3. Buch P., Friberg J., Scharling H. et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart study. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (6): 1012–1016. DOI: 10.1183/09031936.03.00051502.
4. Shibata Y., Watanabe T., Osaka D. et al. Impairment of pulmonary function is an independent risk factor for atrial fibrillation: the Takahata study. *Int. J. Med. Sci.* 2011; 8 (7): 514–522.
5. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001; 86 (5): 516–521. DOI: 10.1136/heart.86.5.516.
6. Li J., Agarwal S.K., Alonso A. et al. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2014; 129 (9): 971–980. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004050.
7. Yo C.H., Lee S.H., Chang S.S. et al. Value of high-sensitivity C-reactive protein assays in predicting atrial fibrillation recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J. Open*. 2014; 4 (2): e004418. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004418.
8. Feary J.R., Rodrigues L.C., Smith C.J. et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010; 65 (11): 956–962. DOI: 10.1136/thx.2009.128082.

9. Nagorni-Obradovic L.M., Vukovic D.S. The prevalence of COPD co-morbidities in Serbia: results of a national survey. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 140–148.
10. Truelsen T., Prescott E., Lange P. et al. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart study. *Int. J. Epidemiol.* 2001; 30 (1): 145–151.
11. Andersson T., Magnuson A., Bryngelsson I.L. et al. All-cause mortality in 272 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case–control study. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (14): 1061–1067. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs469.
12. Waatevik M., Johannessen A., Real F.G. et al. Oxygen desaturation in 6-min walk test is a risk factor for adverse outcomes in COPD. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (1): 82–91. DOI: 10.1183/1399 3003.00975-2015.
13. Singh S.J., Puhan M.A., Andrianopoulos V. et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1447–1478. DOI: 10.1183/09031936.00150414.
14. Gökdeniz T., Kalaycıoğlu E., Boyac F. et al. The BODE index, a multidimensional grading system, reflects impairment of right ventricle functions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a speckle-tracking study. *Respiration.* 2014; 88 (3): 223–233. DOI: 10.1159/00036 5222.
15. Aanerud M., Saure E.W., Benet M. et al. Serial measurements of arterial oxygen tension are associated with mortality in COPD. *COPD.* 2015; 12 (3): 287–294.
16. Sundh J., Jansen C., Lisspers K. et al. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (3): 295–301.
17. Ladeira I., Gomes T., Castro A. The overall impact of COPD (CAT) and BODE index on COPD male patients: correlation? *Rev. Port. Pneumol.* 2015; 21 (1): 11–15.
18. de Torres J.P., Casanova C., Marrn J.M. et al. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. *Thorax.* 2014; 69 (9): 799–804. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205770.
19. Stolz D., Meyer A., Rakic J. et al. Mortality risk prediction in COPD by a prognostic biomarker panel. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1557–1570. DOI: 10.1183/09031936.0004 3814.
20. Белевский А.С., ред. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Российское респираторное общество; 2016.
21. Kuang-Ming Liao, Chung-Yu Chen. Incidence and risk factors of atrial fibrillation in Asian COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2523–2530. DOI: 10.2147/COPD.S143691.
22. MacDonald M.I., Shafuddin E., King P.T. et al. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (2): 138–148.
23. Terzano C., Romani S., Conti V. et al. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (19): 2908–2917.
24. Vukic Dugac A., Ruzic A., Samarzija M. et al. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease. *Med. Hypotheses.* 2015; 84 (2): 155–158. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.11.017.
25. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2008; 1: 45–50.
26. Княйкин М.Ф., Суханова Г.И., Удовиченко И.А. Роль гипоксемии в формировании миокардиальных повреждений и нарушений гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2011; 41: 8–12.
27. Tükek T., Yildiz P., Atilgan D. et al. Effect of diurnal variability of heart rate on development of arrhythmia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Cardiol.* 2003; 88 (2): 199–206.
28. Павлова О.В., Кичигин В.А., Мадянов И.В. Содержание гормонов коры надпочечников в крови у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Здравоохранение Чувашии.* 2012; 4 (32): 66–72.

Поступила 28.05.17

References

1. Losano R., Naghavi M., Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases study. *Lancet.* 2012; 380 (9859): 2095–2118. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
2. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti F.G. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (6): 1245–1257. DOI: 10.1183/09031936.00133805.
3. Buch P., Friberg J., Scharling H. et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart study. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (6): 1012–1016. DOI: 10.1183/09031936.03.00051502.
4. Shibata Y., Watanabe T., Osaka D. et al. Impairment of pulmonary function is an independent risk factor for atrial fibrillation: the Takahata study. *Int. J. Med. Sci.* 2011; 8 (7): 514–522.
5. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart.* 2001; 86 (5): 516–521. DOI: 10.1136/heart.86.5.516.
6. Li J., Agarwal S.K., Alonso A. et al. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2014; 129 (9): 971–980. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004050.
7. Yo C.H., Lee S.H., Chang S.S. et al. Value of high-sensitivity C-reactive protein assays in predicting atrial fibrillation recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J. Open.* 2014; 4 (2): e004418. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004418.
8. Feary J.R., Rodrigues L.C., Smith C.J. et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax.* 2010; 65 (11): 956–962. DOI: 10.1136/thx.2009.128082.
9. Nagorni-Obradovic L.M., Vukovic D.S. The prevalence of COPD co-morbidities in Serbia: results of a national survey. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 140–148.
10. Truelsen T., Prescott E., Lange P. et al. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart study. *Int. J. Epidemiol.* 2001; 30 (1): 145–151.
11. Andersson T., Magnuson A., Bryngelsson I.L. et al. All-cause mortality in 272 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case–control study. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (14): 1061–1067. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs469.
12. Waatevik M., Johannessen A., Real F.G. et al. Oxygen desaturation in 6-min walk test is a risk factor for adverse outco-

- mes in COPD. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (1): 82–91. DOI: 10.1183/1399 3003.00975-2015.
13. Singh S.J., Puhan M.A., Andrianopoulos V. et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1447–1478. DOI: 10.1183/09031936.00150414.
 14. Gökdeniz T., Kalaycıoğlu E., Boyac F. et al. The BODE index, a multidimensional grading system, reflects impairment of right ventricle functions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a speckle-tracking study. *Respiration.* 2014; 88 (3): 223–233. DOI: 10.1159/000365222.
 15. Aanerud M., Saure E.W., Benet M. et al. Serial measurements of arterial oxygen tension are associated with mortality in COPD. *COPD.* 2015; 12 (3): 287–294.
 16. Sundh J., Jansen C., Lisspers K. et al. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (3): 295–301.
 17. Ladeira I., Gomes T., Castro A. The overall impact of COPD (CAT) and BODE index on COPD male patients: correlation? *Rev. Port. Pneumol.* 2015; 21 (1): 11–15.
 18. de Torres J.P., Casanova C., Marín J.M. et al. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. *Thorax.* 2014; 69 (9): 799–804. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205770.
 19. Stolz D., Meyer A., Rakic J. et al. Mortality risk prediction in COPD by a prognostic biomarker panel. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1557–1570. DOI: 10.1183/09031936.00043814.
 20. Belevskiy A.S., ed. Chronic obstructive pulmonary disease. M.: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2016 (in Russian).
 21. Kuang-Ming Liao, Chung-Yu Chen. Incidence and risk factors of atrial fibrillation in Asian COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2523–2530. DOI: 10.2147/COPD.S143691.
 22. MacDonald M.I., Shafuddin E., King P.T. et al. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (2): 138–148.
 23. Terzano C., Romani S., Conti V. et al. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (19): 2908–2917.
 24. Vukic Dugac A., Ruzic A., Samarzija M. et al. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease. *Med. Hypotheses.* 2015; 84 (2): 155–158. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.11.017.
 25. Gel'tser B.I., Brodskaya T.A., Nevzorova V.A. An assessment of arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2008; 1: 45–50 (in Russian).
 26. Kinyaykin M.F., Sukhanova G.I., Udovichenko I.A. A role of hypoxemia in development of myocardial injury and dys-homeostasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2011; 41: 8–12 (in Russian).
 27. Tükek T., Yildiz P., Atilgan D. et al. Effect of diurnal variability of heart rate on development of arrhythmia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Cardiol.* 2003; 88 (2): 199–206.
 28. Pavlova O.V., Kichigin V.A., Madyanov I.V. Blood level of adrenal cortex hormones in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zdravookhranenie Chuvashii.* 2012; 4 (32): 66–72 (in Russian).

Received May 28, 2017