

Н.А.Кароли, А.П.Ребров

Предикторы риска смерти пациентов с ХОБЛ (по результатам проспективного динамического наблюдения)

Кафедра госпитальной терапии Саратовского государственного медицинского университета

N.A.Karoli, A.P.Rebrov

Predicting risk factors of death in patients with COPD (based on results of a prospective observational study)

Summary

The study was aimed to reveal predictors of death in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to create an integral prognostic index of fatal outcome. We have observed 86 patients with COPD during 3 to 5 yrs. Of them, 19 patients died including 15 ones died from COPD and its complications. Poor outcomes were not seen in 39 (45,3 %) of the patients. We have concluded that $FEV_1 < 40\%$ of predictive values, $SpO_2 < 90\%$, distance walked for 6 min < 300 m, systolic pulmonary artery pressure ≥ 40 mm Hg, thickening of the right ventricular wall ≥ 0.7 cm, the right ventricle size ≥ 3 cm, relative dilation of the right atrium (index ≤ 0.9), right ventricular diastolic dysfunction, clinical signs of heart failure, and hyperkinetic type of circulation predicted risk of death in COPD patients. The risk of death was higher in patients older 60 yrs suffering from dyspnea longer than 10 yrs, with smoking history more than 40 yrs and ≥ 50 pack-years. Thus, risk of death in COPD patients can be defined using a simple integrative index NODEH which is associated with poor outcome being > 9 .

Резюме

Целью работы явились определение предикторов риска смерти пациентов с ХОБЛ в процессе динамического наблюдения и разработка интегрального показателя для оценки прогноза летального исхода. Под нашим наблюдением в течение 3–5 лет находились 86 больных ХОБЛ. За время наблюдения лишь у 39 (45,3 %) больных ХОБЛ не развилось ничего из "неблагоприятных исходов". Девятнадцать пациентов умерли, из них 15 человек — от основного заболевания и его осложнений. Предикторами риска смерти больных с ХОБЛ можно считать: снижение $ОФВ_1 < 40\%$ долж., $SpO_2 < 90\%$, результат теста с 6-минутной ходьбой < 300 м, систолическое давление в легочной артерии ≥ 40 мм рт. ст., наличие толщины стенки правого желудочка $\geq 0,7$ см, размера полости правого желудочка $\geq 3,0$ см, относительное расширение правого предсердия (индекс $\leq 0,9$), диастолическую дисфункцию правого желудочка, развитие клинических симптомов декомпенсации кровообращения, склонность к гиперкинетическому типу кровообращения. Риск смерти выше у пожилых пациентов старше 60 лет с длительностью одышки более 10 лет, курящих более 40 лет с индексом курения ≥ 50 пачко-лет. В качестве простого интегративного показателя, определяющего риск смерти пациентов с ХОБЛ, можно использовать индекс NODEH, значение которого более 9 баллов сопряжено с неблагоприятным прогнозом для больных.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших проблем современной медицины. Это обусловлено значительной распространенностью, высокими показателями смертности и инвалидизации больных в трудоспособном возрасте [1]. В настоящее время достигнуты значительные успехи как в понимании патогенеза воспалительных изменений в дыхательных путях, так и в лечении ХОБЛ. Однако, несмотря на это, доля ХОБЛ в общей структуре заболеваемости и смертности неуклонно увеличивается. В последние годы все шире обсуждаются экстрапульмональные проявления ХОБЛ, наиболее изученными из которых являются метаболические и мышечно-скелетные нарушения: дисфункция скелетных мышц, снижение массы тела, остеопороз и др. [2]. Показано, что развитие внелегочных эффектов ХОБЛ имеет важное клиническое и прогностическое значение [3]. Признание наличия экстрапульмональных проявлений ХОБЛ является клинически значимым и может приводить к лучшему пониманию развития заболевания.

Риск смерти пациентов с ХОБЛ обычно определяется одним физиологическим параметром — объемом форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$), который яв-

ляется хорошим маркером прогрессирования заболевания и смертности [4, 5]. В то же время присутствие других факторов риска, таких как гипоксемия и гиперкапния, ограничение физической активности, выраженность одышки, снижение индекса массы тела также ассоциируются с повышением риска смерти [6–9]. С учетом системных эффектов ХОБЛ в 2004 г. B.R. Celli et al. [10] был разработан индекс BODE, который объединял респираторные и системные проявления ХОБЛ и явился лучшим предиктором смерти пациентов, чем только $ОФВ_1$. В России в настоящее время отсутствуют работы по возможности применения индекса BODE у пациентов с ХОБЛ, как и данные по разработкам интегральных шкал для оценки прогноза больных ХОБЛ в условиях России.

Целью работы явились определение факторов риска смерти и разработка интегрального показателя для оценки прогноза пациентов с ХОБЛ в процессе динамического наблюдения.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением в течение 3–5 лет находились 86 больных ХОБЛ. Наличие и степень тяжести

ХОБЛ устанавливалось в соответствии с критериями GOLD (1998 г.). Общая характеристика их представлена в табл. 1. Мы выделили группу больных с так называемыми неблагоприятными исходами, развившимися в процессе наблюдения (табл. 2). За время наблюдения лишь у 39 (45,3 %) больных ХОБЛ не развилось ничего из нижеперечисленных неблагоприятных исходов. Девятнадцать пациентов умерли, из них 15 человек — от основного заболевания и его проявлений (дыхательная недостаточность, декомпенсация кровообращения), 2 пациента скончались от инфаркта миокарда, 1 — от опухоли желудка с метастазами, 1 пациент с сопутствующей астмой умер от фатального обострения астмы (он был исключен из дальнейшего анализа).

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включая общий анализ крови, ЭКГ, определение индекса массы тела, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), пульсоксиметрию. Ультразвуковое исследование сердца проводили на аппарате *Apogee CX* с использованием датчика с частотой 2,75 МГц с одновременной регистрацией двухмерной эхокардиограммы и доплерэхокардиограммы в импульсном режиме. Транстрикуспидальный поток регистрировали из апикального доступа в четырехкамерном сечении сердца при положении стробируемого объема в полости правого желудочка между створками трикуспидального клапана при их открытии. Поток регистрировали во время вдоха при спокойном дыхании. Трикуспидальный поток был двухпиковый. Для оценки диастолической функции правого и левого желудочков определяли максимальную скорость раннего наполнения правого / левого желудочка (Е), максимальную скорость позднего наполнения (А), их отношение (Е / А). Толщину перед-

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Больные ХОБЛ, n = 86
Возраст, лет	54,99 ± 0,87
Тяжесть течения:	
легкое и среднетяжелое	20 (23,3 %)
тяжелое	66 (76,7 %)
Индекс массы тела, кг/м ²	25,67 ± 0,52
Площадь поверхности тела, м ²	1,89 ± 0,02
Длительность одышки, лет	7,97 ± 0,53
Активные курильщики	100 %
Длительность курения, лет	37,05 ± 1,08
Интенсивность курения, пачко-лет	42,93 ± 1,96
Артериальная гипертензия, %	54 (62,8 %)
ИБС, инфаркт миокарда, %	13 (15,1 %)
Систолическое АД, мм рт. ст.	140,10 ± 2,64
Диастолическое АД, мм рт. ст.	88,35 ± 1,59
ЖЕЛ, %	63,59 ± 2,50
ФЖЕЛ, %	46,75 ± 2,47
ОФВ ₁ , %	41,40 ± 2,05
SaO ₂ , %	92,18 ± 1,15
6-минутный тест, м	402,90 ± 21,58

Примечание: ЖЕЛ — жизненная емкость легких.

Таблица 2
Частота встречаемости различных неблагоприятных исходов ХОБЛ в процессе динамического наблюдения

Исход	Частота встречаемости, абс. (%)
Смерть	19 (22,1)
Инфаркт миокарда	5 (5,8)
Артериальная гипертензия	8 (9,3)
Атеросклероз сонных артерий	21 (24,4)

ней стенки правого желудочка определяли из парастерального доступа. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) рассчитывали по систолическому градиенту давления между правым желудочком и правым предсердием с учетом давления в правом предсердии [11].

Статистическая обработка производилась при помощи пакетов статистических программ *Microsoft Excel*, "Биостатистика". Среди методов обработки использовались простая статистика, t-критерий Стьюдента, критерий Манна—Уитни, частотный критерий Пирсона (χ^2). Различие между изучаемыми параметрами признавалось достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В табл. 3, 4 представлены данные по сравнительной характеристике умерших и живых пациентов в течение периода наблюдения. Умершие больные были старше ($p < 0,05$), имели большую длительность одышки ($p < 0,05$), интенсивность ($p < 0,01$) и длительность ($p < 0,01$) курения. Также умершие пациенты имели более низкие показатели ОФВ₁ ($p < 0,05$) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ; $p < 0,05$), SaO₂ ($p < 0,01$) и более плохой результат теста с 6-минутной ходьбой ($p < 0,001$).

При сравнении параметров ЭхоКГ (табл. 5, 6) между двумя группами больных выявлено, что умершие пациенты имели более выраженную легочную гипертензию ($p < 0,001$), гипертрофию ($p < 0,001$) и дилатацию правого желудочка ($p < 0,001$), дилатацию правого предсердия ($p < 0,05$) и расширение диаметра легочной артерии ($p < 0,001$). У этой категории больных более выражена диастолическая дисфункция правого желудочка при отсутствии значимых различий в систолической функции правого желудочка. Также у умерших значимо преобладание правого предсердия над левым ($p < 0,001$), увеличение относительной толщины стенок левого желудочка ($p < 0,05$), систолического индекса ($p < 0,05$).

Таким образом, предикторами риска смерти больных с ХОБЛ можно считать: ОФВ₁ < 40 %_{долж.}, SaO₂ < 90 %, результат теста с 6-минутной ходьбой < 300 м, СДЛА ≥ 40 мм рт. ст., толщину стенки правого желудочка ≥ 0,7 см, размер полости правого желудочка ≥ 3,0 см, относительное расширение правого предсердия (индекс ≤ 0,9), диастолическую дисфункцию правого желудочка, развитие клинических симптомов декомпенсации кровообращения, склонность к

Таблица 3
Клиническая характеристика
обследованных пациентов

Показатель	Больные ХОБЛ, n = 67	Умершие больные ХОБЛ, n = 18
Возраст, лет	53,78 ± 0,88	59,26 ± 2,21*
Тяжесть течения:		
легкое и среднетяжелое	18 (26,9 %)	2 (10,5 %)
тяжелое	49 (73,1 %)	17 (89,5 %)
Индекс массы тела, кг/м ²	25,99 ± 0,52	24,55 ± 1,57
Площадь поверхности тела, м ²	1,90 ± 0,02	1,84 ± 0,06
Длительность одышки, лет	7,43 ± 0,57	10,03 ± 1,20*
Индекс тяжести, у. е.	0,49 ± 0,01	0,57 ± 0,03**
Активные курильщики	100 %	100 %
Длительность курения, лет	35,58 ± 1,04	43,22 ± 2,96**
Интенсивность курения, пачко-лет	40,30 ± 1,93	52,58 ± 5,33**
Артериальная гипертензия, %	45 (67,2 %)	9 (47,4 %)
ИБС, инфаркт миокарда, %	10 (14,9 %)	3 (15,8 %)
Систолическое АД, мм рт. ст.	141,80 ± 2,80	133,90 ± 6,96
Диастолическое АД, мм рт. ст.	89,85 ± 1,78	82,78 ± 3,11
ЖЕЛ, %	64,83 ± 2,70	54,38 ± 4,45
ФЖЕЛ, %	48,66 ± 2,62	34,00 ± 4,80*
ОФВ ₁ , %	42,80 ± 2,15	30,12 ± 4,51*
SaO ₂ , %	94,22 ± 0,76	84,00 ± 3,97**
6-минутный тест, м	432,91 ± 19,90	260,31 ± 63,21***
Недостаточность кровообращения по большому кругу, %	16,4 % (11 / 67)	68,4 % (13 / 19)***

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Таблица 4
Клиническая характеристика больных ХОБЛ
с разными исходами

Показатель	Больные ХОБЛ, n = 67	Умершие больные ХОБЛ, n = 18
Возраст ≥ 60 лет, %	14,9 % (10 / 67)	50,0 % (9 / 18)**
Длительность курения > 40 лет, %	22,4 % (15 / 67)	50,0 % (9 / 18)*
Интенсивность курения ≥ 50 пачко-лет, %	23,9 % (16 / 67)	50,0 % (9 / 18)*
Длительность одышки > 10 лет, %	13,4 % (9 / 67)	44,4 % (8 / 18)*
Индекс тяжести > 0,55 у. е.	23,9 % (16 / 67)	53,8 % (7 / 13)*
ОФВ ₁ ≤ 40 % долж., %	41,8 % (23 / 55)	88,9 % (8 / 9)*
SaO ₂ ≤ 90 %, %	11,1 % (4 / 36)	66,7 % (6 / 9)**
Результат теста с 6-минутной ходьбой ≤ 300 м, %	18,4 % (7 / 38)	77,8 % (14 / 18)***

Примечание: * — $p < 0,05$; * — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

гиперкинетическому типу кровообращения. Риск смерти выше у пожилых пациентов старше 60 лет с длительностью одышки более 10 лет, курящих более 40 лет с индексом курения ≥ 50 пачко-лет.

B.R. Celli et al. [10] разработали индекс BODE, который объединил респираторные и системные проявления ХОБЛ и стал лучшим предиктором смерти пациентов, чем только ОФВ₁. Возможность применения индекса была проанализирована на примере трех стран: Испании, Венесуэлы и США. Было показано, что индекс BODE является информативным предиктором смерти пациентов от всех причин, включая респираторные, во всех странах. Как показали дан-

ные проведенного нами анализа, для обследованных пациентов значимыми предикторами смерти являются выраженность гипоксемии, легочной гипертензии, ОФВ₁, в то время как значимых различий по индексу массы тела получено не было. В связи с этим нами был разработан индекс HODEN (*Hypoxemia, airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity, pulmonary Hypertension*), который мы использовали для анализа прогноза у пациентов с ХОБЛ (табл. 7). Было выделено 5 маркеров, по выраженности изменения которых был разработан балльный индекс.

Мы проанализировали возможность применения индекса HODEN в группе наблюдаемых нами пациентов: он был почти в 2 раза больше в группе умерших пациентов ($9,83 \pm 0,58$ и $5,90 \pm 0,23$, $p < 0,001$), в то время как различия по ОФВ₁ были менее значимыми ($30,12 \pm 4,51$ и $42,80 \pm 2,15$, $p < 0,05$). Распределение пациентов по индексу выживаемости представлено в табл. 8. Как видно из приведенных

Таблица 5
Легочная гипертензия и параметры правых отделов
сердца у больных ХОБЛ с разными
исходами заболевания

Показатель	Больные ХОБЛ, n = 67	Умершие больные, n = 18
СДЛА, мм рт. ст.	40,28 ± 1,32	55,17 ± 5,02***
Толщина передней стенки ПЖ, см	0,62 ± 0,009	0,74 ± 0,04***
Конечный диастолический размер ПЖ, см	2,87 ± 0,04	3,25 ± 0,12***
Конечный диастолический размер правого предсердия, см	4,05 ± 0,05	4,34 ± 0,10*
Диаметр легочной артерии, см	2,24 ± 0,02	2,50 ± 0,05***
Максимальная скорость раннего наполнения ПЖ (Е), м/с	0,48 ± 0,02	0,44 ± 0,03
Максимальная скорость позднего наполнения ПЖ (А), м/с	0,53 ± 0,03	0,59 ± 0,04
Отношение Е / А, у. е.	0,99 ± 0,05	0,79 ± 0,10*
Диастолическая дисфункция правого желудочка, %	61,4 % (35 / 57)	88,9 % (8 / 9)*
Фракция выброса ПЖ, %	47,83 ± 1,62	46,10 ± 4,55

Примечание: ПЖ — правый желудочек; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Таблица 6
Частота выявления параметров легочного сердца
у больных ХОБЛ с разными исходами

Показатель	Больные ХОБЛ, n = 67	Умершие больные ХОБЛ, n = 18
СДЛА ≥ 40 мм рт. ст., %	32,8 % (22 / 67)	87,5 % (14 / 16)***
Толщина передней стенки правого желудочка ≥ 0,7 см, %	14,9 % (10 / 67)	61,1 % (11 / 18)***
КДР правого желудочка ≥ 3 см, %	28,4 % (19 / 67)	61,1 % (11 / 18)*
КДР левого предсердия / КДР правого предсердия ≤ 0,9 у. е., %	16,4 % (11 / 67)	52,6 % (10 / 18)**

Примечание: КДР — конечный диастолический размер; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Таблица 7
Индекс HODEH у пациентов с ХОБЛ

Показатель	0	1	2	3
ОФВ ₁ , % _{долж.}	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
6-минутный тест с нагрузкой, м	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
Индекс одышки по шкале MMRC, балл	0-1	2	3	4
СДЛА, мм рт. ст.	< 30	30-39	40-49	≥ 50
SaO ₂ , %	> 90	≤ 90		

данных, у умерших пациентов достоверно чаще отмечался индекс 9–13 баллов, что можно определить как прогностически неблагоприятный фактор риска смерти пациентов ХОБЛ. При этом была получена достоверная взаимосвязь между индексом и периодом времени, прошедшим от момента определения индекса до смерти больных ($r = -0,60$, $p < 0,01$).

Таким образом, в качестве предиктора смерти у пациентов с ХОБЛ можно использовать индекс как отдельные показатели (ОФВ₁, выраженность гипоксемии и т. д.), так и интегральные показатели, которые более точно, чем отдельные показатели, отражают прогноз больных. Индекс HODEH включает в себя как респираторные проявления ХОБЛ (ОФВ₁ и индекс одышки MMRC, гипоксемия), так и системные эффекты ХОБЛ (результат 6-минутного теста с ходьбой и легочная гипертензия).

Заключение

1. Предикторами риска смерти больных с ХОБЛ можно считать ОФВ₁ < 40 %_{долж.}, SaO₂ < 90 %, результат теста с 6-минутной ходьбой < 300 м, СДЛА ≥ 40 мм рт. ст., толщину стенки правого желудочка ≥ 0,7 см, размер полости правого желудочка ≥ 3,0 см, относительное расширение правого предсердия (индекс ≤ 0,9), диастолическую дисфункцию правого желудочка, развитие клинических симптомов декомпенсации кровообращения, склонность к гиперкинетическому типу кровообращения.
2. Риск смерти выше у пациентов старше 60 лет с длительностью одышки более 10 лет, курящих более 40 лет с индексом курения ≥ 50 пачко-лет.

Таблица 8
Распределение обследованных больных ХОБЛ по индексу HODEH

Индекс, баллы	Вся группа, n = 85 (%)	Больные ХОБЛ, n = 67 (%)	Умершие больные, n = 18 (%)
0-2	1 (1,2)	1 (1,5)	0
3-5	47 (55,3)	45 (67,2)	2 (11,1)***
6-8	20 (23,5)	16 (23,8)	4 (22,2)
9-13	17 (20,0)	5 (7,5)	12 (66,7) ***

Примечание: *** — достоверность различий между группами $p < 0,001$.

3. В качестве простого интегративного показателя, определяющего риск смерти пациентов с ХОБЛ, можно использовать индекс HODEH, значение которого более 9 баллов сопряжено с неблагоприятным прогнозом для больных.

Литература

1. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 269-280.
2. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2003; 21: 347-360.
3. Andreassen H., Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective. Eur. Respir. J. 2003; 22 (suppl. 46): 2s-4s.
4. Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI / WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1256-1276.
5. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur. Respir. J. 1995; 8: 1398-1420.
6. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease: a clinical trial. Ann. Intern. Med. 1980; 93: 391-398.
7. Gerardi D.A., Lovett L., Benoit-Connors M.L. et al. Variables related to increased mortality following outpatient pulmonary rehabilitation. Eur. Respir. J. 1996; 9: 431-435.
8. Schols A.M., Slangen J., Volovics L., Wouters E.F. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 1791-1797.
9. 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: 1856-1861.
10. 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: 1005-1012.
11. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Медицина: 1993.

Поступила 04.04.06
© Кароли Н.А., Ребров А.П., 2007
УДК 616.24-036.12-036.88-02