



СТРАТИФИКАЦИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Д.В. Лапицкий

Государственное учреждение «432 Главный военный клинический медицинский центр Вооруженных сил Республики Беларусь», Минск, Беларусь. E-mail: lapitskiy1973@mail.ru

УДК 616.24-036.12-06:616.12

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, стратификация сердечно-сосудистого риска, коморбидный фон, нагрузочная десатурация.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Д.В. Лапицкий. Стратификация кардиоваскулярного риска у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2018, Т. 2, № 2. С. 364–372.

Цель исследования. У лиц с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) провести стратификацию кардиоваскулярного риска, оценку общего коморбидного фона, выяснить влияние нагрузочной десатурации на сердечно-сосудистую систему, и, основываясь на полученных данных, усовершенствовать подходы к выбору тактики ведения таких коморбидных пациентов, как пациенты с ХОБЛ.

Материалы и методы. Объектом исследования явились 56 пациентов с диагнозом ХОБЛ (медиана возраста 67 лет). Стратификация сердечно-сосудистого риска проводилась согласно рекомендаций рабочей группы по лечению артериальной гипертензии Европейского Общества Гипертензии и Европейского Общества Кардиологов 2013 года, путем выявления факторов риска, бессимптомного поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Коморбидный фон изучался с помощью индекса коморбидности Чарлсона. Исследование взаимосвязи нагрузочной десатурации и коронарного кровотока проводилось с использованием нагрузочной пульсоксиметрии и холтеровского мониторингирования электрокардиограммы в тесте с 6-минутной ходьбой, определялся биохимический маркер дисфункции миокарда и сердечной недостаточности NT-proBNP. Если выявлялась ишемия при нагрузке, проводилась коронароангиография.

Результаты. В среднем у пациентов с ХОБЛ выявлено 5,0 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и поражение 2,0 органов-мишеней. Сердечно-сосудистые и почечные заболевания присутствовали практически у каждого второго пациента. Медиана индекса коморбидности Чарлсона составила 5,0 баллов с прогностическим уровнем смертности в течение 10 лет 78,6 %. Нагрузочная десатурация выявлена у 53,6 % пациентов, из них у 20,0 % – признаки ишемии миокарда. При проведении коронароангиографии не выявлено значимого поражения сосудистого русла, что позволило трактовать клиническую ситуацию как микроваскулярную стенокардию. У пациентов с нагрузочной десатурацией выявлены более высокие значения NT-proBNP. Определяющими факторами, способствующими повышению уровня NT-proBNP, являются ремоделирование левых, правых отделов сердца и нагрузочная десатурация. Разработан алгоритм стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХОБЛ.

Заключение. Таким образом, практически все пациенты с ХОБЛ относятся к категории высокого сердечно-сосудистого риска. Значимыми факторами, определяющими повышение уровня NT-proBNP, у них являются ремоделирование левых, правых отделов сердца и нагрузочная десатурация. Для улучшения жизненного прогноза у пациентов с ХОБЛ требуется контроль сопутствующей патологии. Разработанный комплексный подход к оценке состояния здоровья пациентов с ХОБЛ позволит реализовать принцип дифференцированной терапии.

CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

D.V. Lapitski

Chief Military Clinical Medical Center № 432 of Belarus Armed Forces, Minsk, Belarus. E-mail: lapitskiy1973@mail.ru

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cardiovascular risk stratification, comorbidity, forced Hypoxemia.

FOR REFERENCES. D.V. Lapitski. Cardiovascular Risk Stratification in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary disease. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2018, vol. 2, № 2, pp. 364–372.

Objectives. To perform cardiovascular risk stratification and comorbidity assessment, to find out forced desaturation impact on the cardiovascular system in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to improve COPD patients' management tactics based on the data obtained.

Materials and methods. The study included 56 COPD patients (median age 67 years old). Cardiovascular risk stratification was performed with the Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology, 2013, identifying the risk factors, asymptomatic organ damage, the



cardiovascular or chronic kidney diseases. Comorbidity was investigated with Charlson Comorbidity Index. Forced desaturation and coronary blood flow relationship was studied with forced pulseoximetry and Holter monitoring during six minutes walking test. The biochemical heart failure marker NT-proBNP was determined. In case of ischemia identification coronary angiography was performed.

Results. On average, five risk factors and disorders of two target organs in COPD patients were revealed. Cardiovascular and chronic kidney diseases were present in almost every second COPD patient. Median Charlson Comorbidity Index was 5,0 with 78,6 % predicted mortality within 10 years. Forced desaturation was found in 53,6 % COPD patients, 20,0 % of them had asymptomatic ischemia. Coronary angiography didn't reveal any significant blood stream disorders. COPD patients with forced desaturation had higher NT-proBNP values. Essential factors resulting in NT-proBNP elevation in COPD patients are left and right heart remodeling and forced desaturation. Algorithm of cardiovascular risk stratification in COPD patients was developed.

Conclusion. Practically all COPD patients belong to a high cardiovascular risk group. Essential factors resulting in NT-proBNP elevation in COPD patients are left and right heart remodeling and forced desaturation. Comorbidity control will give the possibility to improve the life prognosis in COPD patients. Complex approach to health assessment in COPD patients will allow for implementing the principle of individual therapy.

Введение

На современном этапе развития медицинской науки как самостоятельная проблема рассматривается коморбидность [1, 2]. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из распространенных составляющих коморбидной патологии внутренних органов, часто сочетаясь с другими заболеваниями, которые могут существенно ухудшить прогноз пациента [3]. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц с ХОБЛ составляет от 28,0 до 70,0 %, при этом рассчитанный относительный риск в сравнении с лицами без ХОБЛ составляет 2,1–5,0 [4]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ являются не респираторные проблемы, а сердечно-сосудистая патология [5]. По этой причине в последние годы в отношении ХОБЛ стал применяться термин «кардиопульмональная болезнь» [6].

В настоящее время в организациях здравоохранения внедрены клинические протоколы диагностики и лечения как ХОБЛ [7], так и ишемической болезни сердца (ИБС) [8], созданы международные консенсусы по данным заболеваниям [9, 10]. Однако стандарты диагностики и лечения сочетанной патологии не разработаны. В Докладе рабочей группы GOLD, 2011, сказано: «Лечение ХОБЛ у пациентов с ИБС должно проводиться как обычно, поскольку нет данных о том, что пациентов с ХОБЛ следует лечить иначе при наличии ИБС. Это утверждение основано на результатах крупных долгосрочных исследований, посвященных только ХОБЛ, однако крупные долгосрочные исследования, которые включали бы пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС, не проводились».

Таким образом, для пациентов с ХОБЛ является актуальной необходимостью оценить распространенность традиционных и выделить специфические факторы повреждения сердечно-сосудистой системы (ССС) и на их основе разработать подходы к ведению таких коморбидных пациентов, какими являются пациенты с ХОБЛ.

Цель исследования

У лиц с хронической обструктивной болезнью легких провести стратификацию кардиоваскулярного риска, оценку общего коморбидного фона, выяснить

влияние нагрузочной десатурации на сердечно-сосудистую систему, и, основываясь на полученных данных, усовершенствовать подходы к выбору тактики ведения таких коморбидных пациентов, как пациенты с ХОБЛ.

Материалы и методы

Объект исследования: 56 мужчин с ХОБЛ. Медиана возраста – 67 лет (64–69 лет). Диагноз ХОБЛ выставился на основании изучения жалоб, анамнеза воздействия поллютантов (как правило, курение) на органы дыхания, физикального осмотра, изучения функции внешнего дыхания после ингаляции короткодействующего бронхолитика на отечественном спирографе MAC-1. Пациенты были распределены по группам риска обострений ХОБЛ (GOLD 2014), которые в значительной степени отражают общее состояние здоровья (группа А – 1 чел. (1,8 %), группа В – 22 чел. (39,3 %), группа С – 0 чел., группа D – 33 чел. (58,9 %)) и классам тяжести дыхательных нарушений (GOLD1 – 7 чел. (12,5 %), GOLD2 – 22 чел. (39,3 %), GOLD3 – 18 чел. (32,1 %), GOLD4 – 9 чел. (16,1 %)). Группы А и В отражают низкий риск обострений ХОБЛ и ассоциированы с меньшим ухудшением состояния здоровья; группы С и D связаны с высоким риском обострения ХОБЛ и большим ухудшением состояния здоровья. Классы GOLD1 и GOLD2 не сопровождаются выраженными нарушениями внешней вентиляции (ОФВ1 более 50 % от должных величин), Классы GOLD3 и GOLD4 соответствуют значительным нарушениям внешней вентиляции (ОФВ1 менее 50 % от должных величин).

В исследование не включались пациенты в стадии обострения ХОБЛ и в срок менее трех месяцев после его завершения, с острыми (инфекционными и неинфекционными) заболеваниями легочной и другой локализации, с онкологической патологией, а также в сроки менее 1 года после завершения специфического лечения с положительным клиническим и лабораторным результатом, с заболеваниями сердца неишемической природы, приведшими к декомпенсации сердечной деятельности, с заболеваниями печени и почек в стадии декомпенсации, имеющими самостоятельную нозологическую природу, системными заболеваниями соединительной ткани. Пациенты с установленными



электрокардиостимуляторами, ресинхронизаторами, дефибрилляторами в исследование также не включались.

Стратификация общего сердечно-сосудистого риска проводилась согласно рекомендаций рабочей группы по лечению артериальной гипертензии Европейского Общества Гипертензии и Европейского Общества Кардиологов, 2013 [11]. У пациентов с ХОБЛ изучался анамнез предшествующих сердечно-сосудистых событий, манифестного поражения периферических артерий, хронической болезни почек, семейный анамнез ранних (до 55 лет) сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ наличия сопутствующей патологии позволил оценить общий коморбидный фон по индексу коморбидности Чарлсона [12]. Проводилось измерение антропометрических показателей (рост, масса тела, окружность талии, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ)). Пациентам выполнялся общий анализ крови, мочи (в том числе на микроальбуминурию), биохимический анализ крови с исследованием креатинина (необходим для расчета скорости клубочковой фильтрации по СКД-EPI [13]), мочевой кислоты, липидов крови, глюкозы, гликозилированного гемоглобина, высоко чувствительного С-реактивного белка. В качестве биохимического маркера дисфункции миокарда и сердечной недостаточности изучался NT-proBNP. За верхнюю границу нормы принимались значения: для пациентов моложе 75 лет – 125,0 нг/л, [14]. Для анализа использовалось соотношение значения данного показателя пациента к верхней границе возрастной нормы. При наличии показаний проводился тест толерантности к глюкозе.

Регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 общепринятых отведениях для оценки признаков гипертрофии миокарда левого желудочка. Для выявления артериальной гипертензии (АГ), оценки пульсового давления (более 60 мм рт. ст.) выполнялся суточный мониторинг артериального давления (СМАД) с помощью системы «Кардиан-МД». Ультразвуковое исследование сонных артерий проводилось на ультразвуковом аппарате Voluson 730 expert и позволило оценить комплекс интима-медиа и выявить наличие/отсутствие атеросклеротических бляшек. С помощью эхокардиографического исследования (ЭХО-КГ) на аппарате SonoScape SSI-6000 изучались эхокардиографические признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (индекс массы левого желудочка более 115,0 г/м²), локальная и глобальная сократимость миокарда, давление в легочной артерии, внутрисердечная гемодинамика, что также позволяло оценить критерии включения пациентов с ХОБЛ в группу исследования.

В предыдущих работах было установлено влияние хронической гипоксемии на структурные и функциональные характеристики камер сердца и уровень NT-proBNP у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [15]. Однако значение нагрузочной десатурации на данный момент времени четко не определено. Проведение нагрузочной пульсоксиметрии с использованием отечественной компьютерной пульсоксиметрической системы «Пульсар» и холтеровского мониторирования ЭКГ с использованием системы длительного мониторирования ЭКГ КР-01 во время

теста с 6-минутной ходьбой позволит исследовать взаимосвязь нагрузочной десатурации и коронарного кровотока. За критерий десатурации принималось снижение насыщения артериальной крови кислородом (SpO₂) на 4 % и более от уровня покоя [16]. Критерием ишемии считалось горизонтальное или нисходящее снижение сегмента ST на 0,1 мВ в точке, отстоящей на 80 мс от точки j, длящееся не менее 1 минуты [17]. В случае выявления ишемии при нагрузке проводилась коронароангиография.

Полученные в ходе исследования данные обрабатывались методами параметрической и непараметрической статистики на персональном компьютере с использованием офисного приложения Excel-2000 с встроенным пакетом статистического анализа, а также применялась программа Statistica 10.0. Первоначально осуществлялась проверка данных изучаемой выборки на характер распределения. При нормальном распределении изучаемых данных вычислялись среднее арифметическое (M), среднее квадратичное отклонение (σ), для сравнения параметров в подгруппах пациентов использовался однофакторный дисперсионный анализ. При отклонении распределения от нормального рассчитывалась медиана данных выборки (Me), верхний и нижний квартили (25–75 %), для сравнения использовался непараметрический критерий Уилкоксона. Определение доли изменчивости (с помощью коэффициента детерминации – R²) уровня NT-proBNP, обусловленной влиянием морфологических и функциональных показателей левых и правых отделов сердца, нагрузочной десатурации, проводилось с использованием регрессионного анализа в рамках модуля «общие регрессионные модели» [18].

Результаты и обсуждение

Выявленные факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов наблюдаемой группы отражены в таблице 1. Все пациенты, включенные в группу исследования, были мужского пола в возрасте старше 55 лет. Артериальная гипертензия диагностирована у 45 человек (80,4 %). Курение в анамнезе установлено у 53 чел. (94,6 %), причем 14 чел. (25,0 %) продолжали курить. По индексу курящего человека (медиана – 240,0 (180,0–264,0)) и индексу «пачка-лет» (медиана – 39,5 (26,3–50,0)) все пациенты находились в зоне высокого риска развития ХОБЛ. Признаки нарушения липидного обмена (дислипидемия) выявлены у всех 56 человек (100,0 %), причем 13 (23,2 %) из них уже принимали статины со снижением уровня общего холестерина менее 5,0 ммоль/л и холестерина низкой плотности менее 2,5 ммоль/л. У 12 человек (21,4 %) установлено повышение глюкозы более 5,6 ммоль/л, сахарный диабет второго типа диагностирован у 10 человек (17,9 %). Таким образом, нарушения углеводного обмена как фактор риска сердечно-сосудистой патологии установлен у 15 человек (26,8 %) обследованной группы. Абдоминальное ожирение (окружность талии более 102,0 см) зарегистрировано у 35 человек (62,5 %), при этом повышение ИМТ более 30,0 кг/м² только у 18 человек (у 32,1 %). Повышение мочевой кислоты более 360,0 мкмоль/л (независимый фактор риска



Таблица 1 – Факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХОБЛ (56 человек)

Факторы сердечно-сосудистого риска	Частота встречаемости и выраженность факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХОБЛ
Пол – мужской	100 %
Возраст старше 55 лет	100 %
Семейный анамнез ранней сердечно-сосудистой патологии	0
Артериальная гипертензия:	45 чел. (80,4 %)
– 1 степени	6 чел. (10,7 %)
– 2 степени	36 чел. (64,3 %)
– 3 степени	3 чел. (5,4 %)
Курение:	53 чел. (94,6 %)
– Индекс курящего человека (Ме (25–75%))	240,0(180,0–264,0)
– пачка-лет (Ме (25–75 %))	39,5 (26,3–50,0)
Липиды (без приема статины):	43 чел. (76,8 %)
– ОХ, ммоль/л (М±σ)	5,7±1,0
– ХС-ЛПНП	3,4±0,9
– ТГ	2,0±1,0
– ХС-ЛПОНП	0,81±0,4
– ХС-ЛПВП	1,45±0,4
Липиды (на фоне приема статины):	13 чел. (23,2 %)
– ОХ, ммоль/л (М±σ)	4,1±0,9
– ХС-ЛПНП	2,3±0,9
– ТГ	1,2±0,5
– ХС-ЛПОНП	0,6±0,3
– ХС-ЛПВП	1,34±0,3
Глюкоза натощак, ммоль/л см (М±σ)	5,5±1,2
Глюкоза натощак более 5,6 ммоль/л	12 чел. (21,4 %)
HbA1c, %, (М±σ)	5,8±0,6
Наличие сахарного диабета 2 типа	10 чел. (17,9 %)
Окружность талии, (М±σ)см	105,0±13,4
Окружность талии более 102,0 см	35 чел. (62,5 %)
ИМТ, кг/м ² (М±σ)	27,4±4,9
ИМТ более 30,0 кг/м ²	18 чел. (32,1 %)
Мочевая кислота, ммоль/л (М±σ)	336,1±83,7
Уровень более 360,0 ммоль/л	17 чел. (30,4 %)
Количество факторов риска (Ме (25–75%))	56 чел. (100 %)
	5,0 (4,0–6,0)

Примечания: ОХ – общий холестерин; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; HbA1c – гликозилированный гемоглобин.

сердечно-сосудистой патологии) выявлено у 17 человек (30,4 %). В среднем пациенты с ХОБЛ имели 5,0 (4,0–6,0) факторов сердечно-сосудистого риска.

Бессимптомные поражения органов-мишеней приведены в таблице 2. Поскольку все пациенты относились к категории пожилых, к ним применима оценка пульсового давления. Повышение данного показателя более 60 мм рт. ст. выявлено у 11 человек (11,6 %).

Таблица 2 – Бессимптомные поражения органов-мишеней у пациентов с ХОБЛ (56 человек).

Бессимптомные поражения органов-мишеней	Частота встречаемости и выраженность поражений органов-мишеней у пациентов с ХОБЛ
Пульсовое давление ≥ 60 мм рт. ст.	11 чел. (19,6 %)
Признаки гипертрофии на ЭКГ	0
ИММ ЛЖ г/м ² (М±σ)	143,7±52,8
ИММ ЛЖ более 115,0 г/м ²	36 чел. (64,3 %)
Диастолическая дисфункция ЛЖ:	40 чел. (71,4 %)
1 тип	35 чел. (62,5 %)
2 тип	6 чел. (10,7 %)
Наличие бляшек в брахиоцефальной зоне	45 чел. (80,4 %)
Утолщение стенки сонных артерий (комплекс интима-медиа $> 0,9$ мм)	11 чел. (19,6 %)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (М±σ)	80,0±15,7
СКФ менее 60,0 мл/мин/1,73 м ²	3 чел. (5,4 %)
МАУ, мг/сут (Ме (25–75%))	6,2 (3,2–9,9)
30,0–300,0 мг/сут	6 чел. (10,7 %)
более 300,0 мг/сут	1 чел. (1,8 %)
Количество пораженных органов-мишеней (Ме (25–75%))	2,0 (1,0–2,5)

Примечание: ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; МАУ – микроальбуминурия.

Выполнение стандартной электрокардиографии в 12 отведениях с целью выявления признаков гипертрофии левого желудочка (индекс Соколова-Лайона, индекс Корнелла, амплитуда зубца R в стандартном отведении ЭКГ – aVL более 1,1 мВ) оказалось в нашем исследовании не информативным, поскольку они не были выявлены ни у одного пациента. При эхокардиографическом исследовании повышение индекса массы миокарда более 115,0 г/м² установлено у 36 человек (64,3 %), при этом диастолическая дисфункция левого желудочка выявлена у 40 человек (71,4 %). С помощью сонографического исследования брахиоцефальных артерий наличие атеросклеротических бляшек выявлено у 45 человек (в 80,4 % случаев), у остальных 11 человек (19,6 %) отмечено утолщение комплекса интима-медиа более 0,9 мм. Хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60,0 мл/мин/1,73 м², рассчитанной по формуле СКД-EPI, диагностирована у 3 человек (5,4 %). Микроальбуминурия (выделение белка от 30,0 до 300,0 мг в сутки) установлена у 6 человек (10,7 %), протеинурия (суточный белок более 300,0 мг) – у одного человека (1,8 %). В среднем пациенты с ХОБЛ имели поражение 2,0 (1,0–2,5) органов-мишеней.

Характеристика имеющихся сердечно-сосудистых или почечных заболеваний у пациентов с ХОБЛ приведена в таблице 3. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностирована у 22 (39,3 %) пациентов наблюдаемой группы, причем только 5 человек (8,9 %) имели предшествующие сердечно-сосудистые события. Транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и/или острое

**Таблица 3 – Имеющиеся сердечно-сосудистые или почечные заболевания у пациентов с ХОБЛ (56 человек).**

Имеющиеся сердечно-сосудистые или почечные заболевания	Частота встречаемости имеющих сердечно-сосудистых или почечных заболеваний у пациентов с ХОБЛ
ИБС	22 чел. (39,3 %)
ТИА/ОНМК	8 чел. (14,3 %)
ХБП ≥ 4 ст.	1 чел. (1,8 %)
Ретинопатия	0
ИТОГО: общий сердечно-сосудистый риск:	
– средний/высокий	10 чел. (17,9 %)
– высокий	19 чел. (33,9 %)
– очень высокий	27 чел. (48,2 %)

нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) перенесли 8 человек (14,3 %), у одного человека (1,8 %) установлена хроническая болезнь почек (ХБП) 4 стадии, тяжелая ретинопатия не была выявлена ни у одного пациента. На основании изученных факторов риска, бессимптомных поражений органов-мишеней и имеющихся сердечно-сосудистых или почечных заболеваний проведена стратификация общего сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХОБЛ. Так, к среднему/высокому риску отнесено 10 человек (17,9 %), к высокому – 19 человек (33,9 %) и к очень высокому – 27 человек (48,2 %). Таким образом, все пациенты наблюдаемой группы исходно имели риск сердечно-сосудистых событий выше среднего.

Комплексный анализ влияния сопутствующей патологии на состояние здоровья пациентов наблюдаемой группы проводился с использованием индекса коморбидности Чарлсона (таблица 4). Индекс коморбидности Чарлсона, набранный пациентами, составил 5,0 (4,0–5,0) с прогнозируемым уровнем смертности в течение 10 лет – 78,6 % (46,6–78,6 %). При этом основным фактором, влияющим на прогноз, был возраст пациента. Его удельный вес в общей сумме баллов составил 61,3 %. Наличие ХОБЛ у наблюдаемых пациентов определяло 19,7 % прогноза. Удельный вес сердечно-сосудистой патологии и заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в общем прогнозе составил по 6,6 %. Сахарный диабет определил 5,1 % прогноза у наблюдаемых пациентов. Прогнозируемая смертность у пациентов наблюдаемой группы оказалась достаточно высокой – 78,6 (46,6–78,6) %. Таким образом, проводя стратификацию общего сердечно-сосудистого риска у пациента с ХОБЛ, необходимо учитывать состояние желудочно-кишечного тракта, степень компенсации углеводного обмена, адекватность терапии бронхолегочного заболевания.

У 6 пациентов наблюдаемой группы (10,7 %) выявлена десатурация покоя, поэтому их исключили из дальнейшего анализа. Оставшимся 50 пациентам провели тест с 6-минутной ходьбой с одновременным мониторингом сатурации и ЭКГ (холтеровское

Таблица 4 – Оценка коморбидного фона (с использованием индекса Чарлсона) у пациентов с ХОБЛ

Структура коморбидности	Сумма баллов	Удельный вес в прогнозе, %	Индекс Чарлсона	Смертность в течение 10 лет, % Me (25–75 %)
Возраст	168	61,3	–	–
ХОБЛ	54	19,7	–	–
Сердечно-сосудистые заболевания	18	6,6	–	–
Заболевания ЖКТ	18	6,6	–	–
Сахарный диабет	14	5,1	–	–
Другие	2	0,7	–	–
ИТОГО	274	100	5,0 (4,0–5,0)	78,6 (46,6–78,6)

мониторирование). У 30 (53,6 %) пациентов с ХОБЛ в ходе проведения нагрузочного тестирования выявлена нагрузочная десатурация (рисунок 1). При этом у шести пациентов (20,0 %) из всех лиц с нагрузочной десатурацией во время анализа ЭКГ, зарегистрированной с помощью холтеровского монитора, установлены критерии ишемии миокарда (рисунок 2). При проведении коронароангиографии этим пациентам значимых стенозных повреждений коронарных артерий не выявлено (рисунок 3), что позволило трактовать данную клиническую ситуацию как микроваскулярную стенокардию [20].

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) синтезируется в кардиальных миоцитах и кардиальных фибробластах как прогормон (proBNP). ProBNP секретируется преимущественно желудочками сердца, при этом образуются физиологически активный мозговой натрийуретический пептид (BNP) и гормонально не активный N-концевой остаток (NT-proBNP) в эквивалентных концентрациях. Наиболее предпочтительным является определение NT-proBNP перед BNP. Это обусловлено его более высокими концентрациями в крови из-за большого молекулярного веса, что обеспечивает легкое детектирование NT-proBNP на ранних стадиях нарушения сократительной функции миокарда и диастолической дисфункции. Кумулятивный уровень NT-proBNP отражает функцию миокарда в целом, его концентрация в крови коррелирует со степенью нарушения сердечной функции, то есть позволяет более объективно оценить стадию заболевания и прогноз, а также применяться с целью длительного мониторинга заболевания [19]. Поскольку основным стимулом секреции BNP является повышение напряжения миокарда левого желудочка, а у пациентов с ХОБЛ увеличенный уровень данного гормона ассоциирован с развитием легочной гипертензии, в группе исследования необходимо оценить наравне с воздействием на миокард нагрузочной десатурации влияние на уровень NT-proBNP состояния левых и правых отделов сердца. В таблице 5 приведены результаты Эхо-КГ покоя у пациентов с ХОБЛ в зависимости от уровня

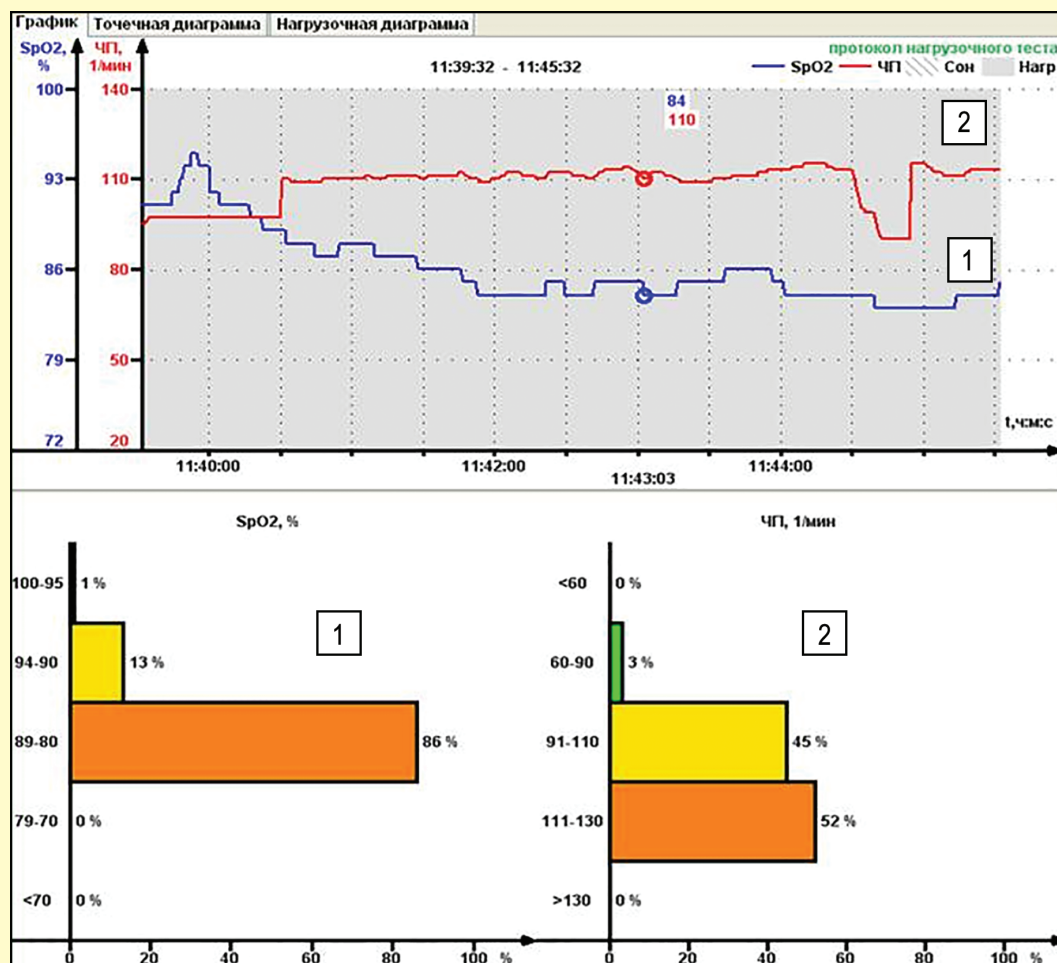


Рисунок 1 – Нагрузочная пульсоксиметрия в тесте 6-минутной ходьбы у пациента с ХОБЛ: претестовая SpO_2 составила 92,2 %, минимальная SpO_2 в ходе нагрузки – 83 %. Время пребывания SpO_2 менее 90 % составило 86 % времени нагрузки. Кривая 1 – кривая сатурации (SpO_2); Кривая 2 – кривая частоты сердечных сокращений; Диаграмма 1 – диаграмма сатурации (SpO_2); Диаграмма 2 – диаграмма частоты сердечных сокращений. ЧП – частота пульса.

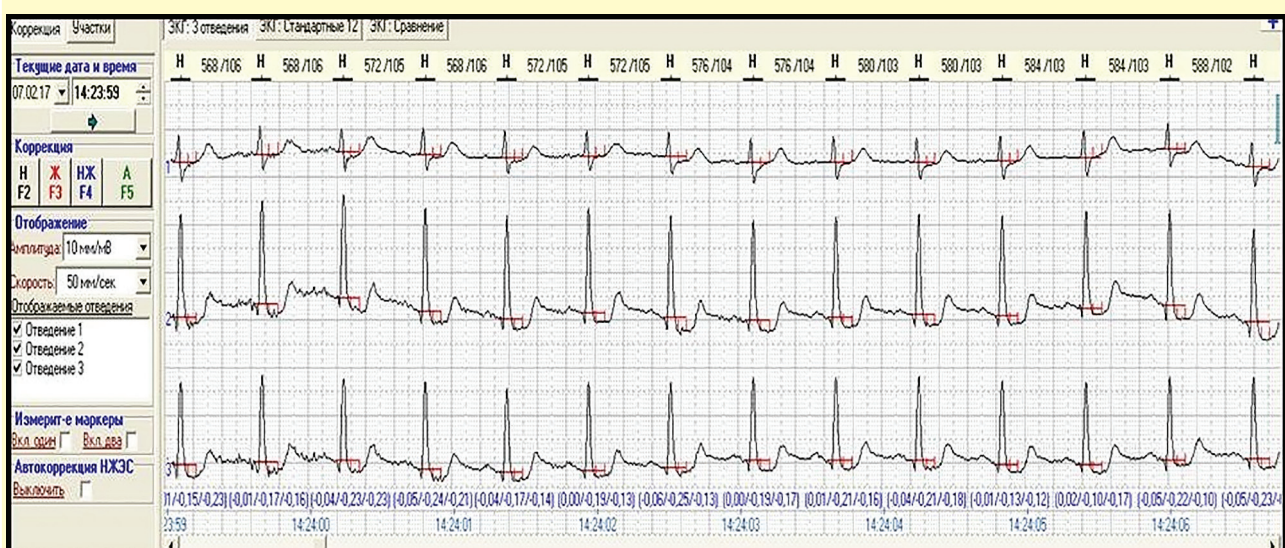


Рисунок 2 – Фрагмент холтеровского мониторингирования ЭКГ пациента с ХОБЛ во время проведения теста с 6-минутной ходьбой. Выявлена горизонтальная депрессия сегмента ST в 2 смежных отведениях при частоте сердечных сокращений 104–106 уд/мин в течение 2 минут нагрузки без болевого синдрома.



Рисунок 3 – Фрагмент коронароангиографии пациента с ХОБЛ, у которого зарегистрирована безболевого ишемия миокарда при проведении теста с 6-минутной ходьбой на фоне нагрузочной гипоксемии. Гемодинамически значимых повреждений сосудистого русла не выявлено.

Таблица 5 – Значения некоторых структурных и функциональных показателей работы сердца, полученных при выполнении Эхо-КГ, у пациентов с ХОБЛ в зависимости от уровня NT-proBNP, $M \pm \sigma$, Me (25–75 %)

Показатели ЭХО-КГ	NT-proBNP в норму N = 28 чел.	NT-proBNP выше нормы N = 22 чел.	p
КДР ЛЖ, мм	48,8±5,8	53,7±9,0	<0,05
КСР ЛЖ, мм	31,6±4,9	38,4±10,6	<0,01
ИММ ЛЖ, г/м ²	123,3±27,9	154,4±67,6	<0,05
ФВ ЛЖ, %	64,9±6,1	58,8±12,5	<0,05
ИЛС ЛЖ	1,0 (1–1)	1,0 (1,0–1,2)	<0,05
ДД ЛЖ	1,0 (0–1)	1,0 (1,0–3,0)	<0,05
ИО ЛП, мл/м ²	28,6±6,9	37,7±11,9	<0,001
КДД ЛЖ, мм рт. ст.	11,9±3,0	17,8±6,4	<0,01
ИО ПП, мл/м ²	29,7±8,4	41,6±12,6	<0,001
S ПЖ d, мм ² /м ²	936,4±177,6	1117,0±329,2	<0,01
СДЛА, мм рт. ст.	27,2±8,2	36,4±8,6	<0,001
dSpO ₂ , %	3,2 (2,0–5,6)	7,3 (5,2–11,4)	<0,001

Примечание: КДР ЛЖ – конечнодиастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечносистолический размер левого желудочка; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИЛС ЛЖ – индекс локальной сократимости левого желудочка; ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка; ИО ЛП – индекс объема левого предсердия; КДД ЛЖ – конечнодиастолическое давление в левом желудочке; ИО ПП – индекс объема правого предсердия; S ПЖ d – индекс площади правого желудочка в диастолу; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; dSpO₂ – изменения уровня насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом.

NT-proBNP. С повышением уровня NT-proBNP ассоциированы признаки ремоделирования как левых (увеличение КДР и КСР ЛЖ, ИММ ЛЖ, ИО ЛП, КДДЛЖ, ухудшение сократимости ЛЖ), так и правых (увеличение ИО ПП, площади правого желудочка в диастолу,

систолического давления в легочной артерии) отделов сердца.

Чтобы выяснить степень влияния ремоделирования левых и правых отделов сердца, а также нагрузочной десатурации на уровень NT-proBNP у пациентов с ХОБЛ, проведен регрессионный анализ в рамках модуля «общие регрессионные модели» программы Statistica 10.0. Установлено значимое влияние на данный показатель нагрузочной десатурации – dSpO₂ (t=3,5, p<0,001), ФВ ЛЖ (t=4,9, p<0,001), ИММ ЛЖ (t=7,9, p<0,001), S ПЖd (t=4,3, p<0,001), систолической экскурсии

плоскости трикуспидального кольца – TAPSE (t=2,9, p<0,01). Также установлено, что 21,4 % исходной дисперсии NT-proBNP объясняется действием такого фактора как нагрузочная десатурация. Совокупное влияние ремоделирования левых отделов сердца объясняет 54,0 % исходной дисперсии NT-proBNP, влияние показателей ремоделирования правых отделов объясняет 36,8 % исходной дисперсии NT-proBNP. Таким образом, уровень мозгового натрийуретического пептида в исследуемой группе пациентов с ХОБЛ определяется, главным образом, функциональным и морфологическим состоянием левых и правых отделов сердца. При этом нагрузочная десатурация является значимым фактором, оказывающим влияние на функцию миокарда посредством снижения доставки кислорода артериальной кровью к функционирующему миокарду и способствующим развитию эпизодов ишемии (таблица 6).

Проведено изучение зависимости выраженности нагрузочной десатурации от тяжести ХОБЛ (таблица 7). Установлено, что у пациентов с ХОБЛ групп риска обострений А и В (21 чел.) уровень нагрузочной десатурации (3,9 (2,0 – 6,5) %) был достоверно (p<0,05) ниже такового (6,1 (3,0–9,5) %) у пациентов с ХОБЛ групп риска обострений С и D (29 человек). При разделении пациентов на классы тяжести дыхательных нарушений по значениям ОФВ1 установлено, что у пациентов с ХОБЛ классов тяжести GOLD1 и 2 (26 чел.) уровень нагрузочной десатурации (3,4 (2,0–5,7) %) был достоверно (p<0,01) ниже по сравнению с данным показателем (7,2 (3,3–11,1) %) у пациентов с ХОБЛ классов тяжести GOLD3 и 4 (24 чел.). Значимых различий уровней NT-proBNP у пациентов в зависимости от стадий ХОБЛ выявлено не было. Однако установлено, что у пациентов с нагрузочной десатурацией (30 чел.) отмечен достоверно (p<0,05) более высокий уровень маркера дисфункции миокарда и сердечной недостаточности NT-proBNP (1,2 (0,6–2,1)) по сравнению с пациентами (20 чел.), не имеющими нагрузочной десатурации (0,5 (0,4–0,9)). Таким образом, группы риска обострений ХОБЛ и классы тяжести дыхательных нарушений при ХОБЛ



Таблица 6 – Результаты оценки значимости влияния некоторых структурных и функциональных показателей работы сердца, полученных при выполнении Эхо-КГ, на уровень NT-proBNP у пациентов с ХОБЛ с помощью регрессионного анализа

Показатели	Критерии оценки		p
	t	R ²	
ИММ ЛЖ, г/м ²	7,2	–	<0,001
ФВ ЛЖ, %	4,9	–	<0,001
Доля изменчивости уровня NT-proBNP, обусловленная влиянием морфологических и функциональных показателей левых отделов сердца	–	0,540	<0,001
СПЖд, мм ² /м ²	4,3	–	<0,001
TAPSE, мм	2,9	–	<0,01
Доля изменчивости уровня NT-proBNP, обусловленная влиянием морфологических и функциональных показателей правых отделов сердца	–	0,368	<0,001
Доля изменчивости уровня NT-proBNP, обусловленная влиянием десатурации -dSpO ₂ , %	–	0,214	<0,001

Примечание: ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СПЖд – индекс площади правого желудочка в диастолу; TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца; dSpO₂ – изменения уровня насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом.

Таблица 7 – Выраженность нагрузочной десатурации, уровня NT-proBNP у пациентов с ХОБЛ в зависимости от стадии болезни, Ме (25–75 %)

Показатели	Группы пациентов		p
	ХОБЛ стадий А и В (21 чел.)	ХОБЛ стадий С и D (29 чел.)	
dSpO ₂ , %	3,9 (2,0–6,5)	6,1 (3,0–9,5)	<0,05
NT-proBNP, относительный показатель	0,6 (0,4–0,9)	1,1 (0,6–2,1)	>0,05
Показатели	Группы пациентов		p
	ХОБЛ стадий GOLD 1 и 2 (26 чел.)	ХОБЛ стадий GOLD 3 и 4 (24 чел.)	
dSpO ₂ , %	3,4 (2,0–5,7)	7,2 (3,3–11,1)	<0,01
NT-proBNP, относительный показатель	0,6 (0,4–1,4)	1,1 (0,6–2,3)	>0,05

подвергнуть их нагрузочному тестированию, используя переносимый пациентами нагрузочный тест, с одновременным определением динамики насыщения гемоглобина артериальной кислородом (SpO₂), мониторингом ЭКГ. При выявлении повышения маркера дисфункции миокарда и сердечной недостаточности NT-proBNP следует пересмотреть терапевтические подходы к выявленным факторам риска ССЗ, поражениям органов-мишеней, сердечно-сосудистым и почечным заболеваниям. В случае выявления нагрузочной десатурации у таких пациентов необходимо оценить адекватность и эффективность терапии ХОБЛ, рассмотреть целесообразность кислородотерапии. Если у пациентов с ХОБЛ в ходе проведения нагрузочного тестирования на ЭКГ выявляется ишемия миокарда, проводится оценка показаний к выполнению визуализирующих коронарное русло исследований наравне с проведением консервативной терапии коронарной недостаточности. С учетом значимого влияния

связаны с развитием и выраженностью нагрузочной гипоксемии, однако не являются определяющими в повышении уровня маркера повреждения миокарда NT-proBNP.

На основании полученных данных разработан алгоритм стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХОБЛ (рисунок 4). У пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ необходимо проводить определение факторов риска ССЗ, поражения органов-мишеней, выявлять сердечно-сосудистые и почечные заболевания с целью последующей коррекции выявленных нарушений.

В дальнейшем у пациентов с ХОБЛ следует определить уровень NT-proBNP в крови и



Рисунок 4 – Алгоритм стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХОБЛ.



сопутствующей патологии на жизненный прогноз пациента следует оценить общий коморбидный фон и установить контроль за сопутствующими заболеваниями, особенно за состоянием желудочно-кишечного тракта и нарушениями углеводного обмена.

Заключение

Таким образом, практически все пациенты с ХОБЛ относятся к категории высокого сердечно-сосудистого риска за счет наличия установленных на данном этапе развития медицинской науки факторов риска, пораже-

ния органов-мишеней, имеющих сердечно-сосудистых или почечных заболеваний. Значимыми факторами, определяющими повышение маркера дисфункции миокарда и сердечной недостаточности NT-proBNP, у этих пациентов являются ремоделирование левых и правых отделов сердца, а также нагрузочная десатурация. Для улучшения жизненного прогноза у пациентов с ХОБЛ требуется контроль сопутствующей патологии. Разработанный комплексный подход к оценке состояния здоровья пациентов с ХОБЛ позволит реализовать принцип дифференцированной, пациент-ориентированной терапии.

References

- [1] Li V.V., Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Pavlov S.V., Shachray N.B. Chronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkich i arterial'naya gipertoniya – metafizika i dialektika [Chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: metaphysics and dialectics]. *KardioSomatika*, 2013, № 1, pp. 5–10 (in Russian).
- [2] Fabbri L.M., Ferrari R. Chronic disease in the elderly: back to the future of internal medicine. *Breathe*, 2006, vol. 3, № 1, pp. 40–49.
- [3] Holguin F., Folch E., Redd S.C., Mannino D.M. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest*, 2005, vol. 128, № 4, pp. 2005–2011.
- [4] Müllerova H., Agusti A., Erqou S., Mapel D.W. Cardiovascular Comorbidity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Literature Review. *Chest*, 2013, vol. 144, № 10, pp. 1163–1176. doi: 10.1378/chest.12-2847.
- [5] Finkelstein J., Cha E., Scharf S.M. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2009, vol. 4, pp. 337–349.
- [6] Kawut S.M. COPD: Cardiopulmonary Disease? *Eur Respir J*, 2013, vol. 41, № 6, pp. 1241–1243. doi: 10.1183/09031936.00009413.
- [7] *Klinicheskii protokol diagnostiki i lecheniya chronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkich: prikaz M-vazdravoochraneniya Resp. Belarus', 5 iyulya 2012 g. № 768* [Clinical Protocol for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: order of M-va health Rep. Belarus, July 5, 2012 № 768]. Available at: http://minzdrav.gov.by/ru/static/spavochnoinfirmp/protocoly_lechenia/protokol_2012. (accessed 28.11.2016). (in Russian).
- [8] Manak N.A., Atroschenko E.S., Karpova I.S., Stel'mashok V.I. *Diagnostika i lechenie stabil'noy stenokardii. Nazional'nye rekomendazii* [Diagnosis and treatment of stable angina pectoris. National recommendations]. Minsk, 2010, 86 p. (in Russian).
- [9] Task F.M., Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., Bugiardini R., Crea F., Cuisset T., Di Mario C., Ferreira J.R., Gersh B.J., Gitt A.K., Hulot J.S., Marx N., Opie L.H., Pfisterer M. et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013, vol. 34, № 38, pp. 2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehd296.
- [10] Belevskogo A.S. ed. *Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki chronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkich (peresmotr 2014 g.)* [Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revision 2014)]. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo, 2015, 90 p. (in Russian).
- [11] Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F., Task F.M. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2013, vol. 31, № 7, pp. 1281–1357.
- [12] Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*, 1987, vol. 40, № 5, pp. 373–383.
- [13] Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F., Feldman H.I., Kusek J.W., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 2009, vol. 150, № 9, pp. 604–612.
- [14] Seino Y., Ogawa A., Yamashita T., Fukushima M., Ogata K., Fukumoto H., Takano T. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2004, vol. 6, № 3, pp. 295–300.
- [15] Lapitski D.V., Ryapilov A.N., Yermolkevich R.F., Metelski S.M., Manichev I.A., Scherbitski V.G., Mitkovskaya N.P. Vliyaniye kislorodnogo statusa arterialnoy krovi na strukturnie i funktsionalnie harakteristiki kamer serdtsa i uroven' NT-proBNP u patsientov s chronicheskoy obstruktivnoy bolezni'yu legkich [Influence of hypoxemia on structural and functional conditions of heart chambers and NT-proBNP level in patients suffering with chronic obstructive pulmonary disease]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2016, № 3, pp. 354–365. (in Russian).
- [16] ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, vol. 166, № 1, pp. 111–117.
- [17] Makarov L.M. *Cholterovskoe monitorirovaniye* [Cholterovskoe monitorirovaniye]. Moscow: Medpraktika, 2011, 456 p. (in Russian).
- [18] Chalfayan A.A. *Statistika 6. Matematicheskaya statistika s elementami teorii veroyatnostey* [Statistika 6. Mathematical statistics with elements of probability theory]. Moscow: Binom, 2010, 496 p. (in Russian).
- [19] Fedotova I.N., Belopolskiy A.A., Sturov N.V. Diagnosticheskaya znachimost' NT-proBNP u kardiologicheskikh bolnih [Diagnostic value of NT-proBNP in cardiac patients]. *Trudnyy patsient*, 2013, № 7, pp. 32–35. (in Russian).
- [20] Manak N.A., Solovey S.P. Mikrovaskuliarnaya stenokardiya [Microvascular angina pectoris]. *Zdravoochraneniye*, 2015, № 12, pp. 36–39. (in Russian).

Поступила 08.06.2018