УДК 616.24-036.12:616.1

Д. В. ЛАПИЦКИЙ[1,2], А. Н. РЯПОЛОВ[1], Р. Ф. ЕРМОЛКЕВИЧ[1], С. М. МЕТЕЛЬСКИЙ[1], И. А. МАНИЧЕВ[3], В. Г. ЩЕРБИЦКИЙ[3], Н. П. МИТЬКОВСКАЯ[2]

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

[1]432-й Главный военный клинический медицинский центр МО ВС Республики Беларусь, Минск,
[2]Унитарное предприятие «Унитехпром», Белорусский государственный медицинский университет, Минск,
[3]Белорусский государственный университет, Минск

(Поступила в редакцию 30.07.2014)

Введение. В настоящее время большое значение в клинической медицине придается проблеме коморбидности [1–4]. С позиций достижений современной науки хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) рассматривают не иначе как полиморбидное состояние. Предполагается, что сочетание нескольких заболеваний оказывает более выраженное влияние на клинические исходы у пациентов с ХОБЛ, чем непосредственно нарушение бронхиальной проходимости и редукция легочной функции [5–9]. В последнее десятилетие опубликовано большое количество работ, демонстрирующих наличие прямой связи между ХОБЛ и кардиоваскулярными клиническими исходами. Об этом свидетельствуют, в частности, результаты эпидемиологических исследований, согласно которым основной причиной смерти пациентов с документированной ХОБЛ являются не респираторные заболевания, а кардиоваскулярная патология [10–15]. Довольно часто в последние годы в отношении ХОБЛ стал применяться термин «кардиопульмональная болезнь». Предполагается, что с течением времени ХОБЛ становится самостоятельным фактором поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) [16–18].

Цель работы – изучить возможные механизмы повреждения миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Материалы и методы исследования. Объектами исследования являлись 28 мужчин с ХОБЛ (медиана возраста – 71 (63–75) год). Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании изучения жалоб, анамнеза воздействия поллютантов на органы дыхания, физикального осмотра, переносимости физической нагрузки в тесте с 6-минутной ходьбой (6МТ) и изучения функции внешнего дыхания после ингаляции короткодействующего бронхолитика [19]. Пациенты были распределены по группам риска обострений ХОБЛ (GOLD, 2011), что в значительной степени отражало общее состояние здоровья (группа А – 3 чел., группа В – 5, группа С – 3, группа D – 17 чел.) и класс тяжести дыхательных нарушений (GOLD, 2006) (GOLD1 – 3 чел., GOLD2 – 11, GOLD3 – 12, GOLD4 – 2 чел.). [19, 20]. Пациенты групп А и В имели низкий риск обострений ХОБЛ и меньшее ухудшение состояния здоровья, пациенты групп С и D – высокий риск обострения ХОБЛ и большее ухудшение состояния здоровья. У пациентов классов GOLD1 и GOLD2 не имелось выраженных нарушений внешней вентиляции (ОФВ$_1$ более 50 % от нормальных величин), у лиц классов GOLD3 и GOLD4 имели место значительные нарушения внешней вентиляции (ОФВ$_1$ менее 50 % от нормальных величин).

В качестве маркера повреждения миокарда изучался NT-proBNP, нг/мл. За верхнюю границу нормы принимались следующие значения: для пациентов моложе 75 лет – 125 нг/мл, старше 75 лет – 450 нг/мл [21–24]. Для анализа использовалось соотношение значения данного показателя к верхней границе возрастной нормы пациента.

Структура сердца и внутрисердечная гемодинамика изучались при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ). В исследование были включены пациенты, у которых не выявлено значимых поражений митрального и аортального клапанов (регургитация не более I степени), фракция выброса левого желудочка сохранялась на уровне более 50 %, не было выраженной гипертрофии его стенок (более 1,4 см).

Функциональное состояние ССС в покое изучалось на отечественном спирометре МАС-1 с помощью разработанной нами методики, позволяющей оценивать такие показатели, как уровень газов в выдыхаемом воздухе (O_2 и CO_2), сердечный выброс (Q, л/мин) и его значения относительно нормальных величин (Q/N, %), сердечный индекс (СИ, л/(м^2·мин)), общее периферическое сопротивление (ОПСС, дин·с·см$^{-5}$), доставка O_2 к тканям (Д O_2, мл/мин), содержание O_2 в артериальной крови (CaO_2, мл/л), парциальное давление O_2 в артериальной крови (PaO_2, мм рт. ст.), насыщение артериальной крови O_2 (SaO_2, %), парциальное давление CO_2 в артериальной крови ($PaCO_2$, мм рт. ст.), альвеоло-артериальная разница по давлению O_2 ($P_{A\text{-}a}O_2$, мм рт. ст.), артерио-венозная разница содержания O_2 ($C_{a\text{-}в}O_2$, мл/л), коэффициент утилизации O_2 (КУO_2, %), вентиляционно-перфузионное соотношение (V_A/Q), шунтирование крови в малом круге кровообращения (Qs/Qt, %) [25–28].

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 10.0. Использовался дисперсионный анализ (одно- и двухфакторный), регрессионный анализ (нелинейная регрессия, общие регрессионные модели). Данные представлены в виде M ± m в случае нормального распределения переменной в изучаемых группах и в виде Me (25–75 %) при отклонениях переменной от нормальных значений [29–32].

Результаты и их обсуждение. ***Функциональное состояние ССС в покое у лиц с ХОБЛ.*** В табл. 1 приведены показатели функционирования ССС в покое у пациентов изучаемой группы (n = 28 чел.) в сравнении с показателями у пациентов с нормальными интервалами. Установлено, что у лиц с ХОБЛ некоторые показатели достоверно отличаются от нормальных значений: PaO_2 (68,2 ± 1,7 мм рт. ст.) значимо ниже (p = 0,003) по сравнению с принятой нормой (80–100 мм рт. ст.), повышена $P_{A\text{-}a}O_2$ (45,5 ± 1,7 мм рт. ст.), увеличены показатели Qs/Qt (15,5 ± 1,3 %) и V_A/Q (1,3 (1,15–1,48)) по сравнению с допустимой верхней границей нормы (20 мм рт. ст., p < 0,001; 5,0 %, p < 0,001; 1,1, p < 0,001, соответственно). CaO_2 (195,1 ± 2,8 мл/л) находится в диапазоне нормальных значений (180,0–201,0 мл/л), однако достоверно ниже уровня максимального значения кислородной емкости крови (201 мл/л, p = 0,04).

Влияние риска обострения ХОБЛ и нарушений внешней вентиляции на функциональное состояние ССС в покое у лиц с ХОБЛ. С увеличением риска обострений ХОБЛ (низкой и высокой степени) отмечено снижение PaO_2 (77,8 (72,8–79,6) и 65,8 (59,9–71,6) мм рт. ст. соответственно; U = 22,0, p = 0,003), уменьшение SaO_2 (96,7 (96,2–96,8) и 94,1 (92,4–95,9) %; U = 20,0, p = 0,002), нарастание Qs/Qt (12,1 ± 1,26 и 17,6 ± 1,5 %, p = 0,04) (табл. 2).

Снижение ОФВ$_1$ сопряжено с ухудшением переносимости физической нагрузки в тесте с 6МТ (91,4 ± 6,3 и 73,4 ± 6,3 % при ОФВ$_1$ > 50 % и ОФВ$_1$ < 50 % соответственно, p = 0,05), нарастанием $PaCO_2$ (37,1 (33,7–38,0) и 40,1 (36,9–44,0) мм рт. ст.; U = 53,0, p = 0,038), снижением PaO_2 (72,6 ± 1,8 и 63,8 ± 2,5 мм рт. ст., p = 0,008) и SaO_2 (96,2 (94,5–96,8) и 93,6 (91,5–95,7) %; U = 47,0, p = 0,019), тенденцией к нарастанию доли шунтированной крови в малом круге кровообращения – Qs/Qt (13,8 ± 1,6 и 18,3 ± 1,7 мм рт. ст., p = 0,069) (табл. 3).

Поскольку риск обострения ХОБЛ и нарушения внешней вентиляции влияют на парциальное давление O_2 и насыщение гемоглобина O_2 в артериальной крови, изучена выраженность влияния риска обострения ХОБЛ и нарушения внешней вентиляции на PaO_2, SaO_2 (рис. 1). Установлено, что коэффициент корреляции Спирмена (ρ) между уровнем PaO_2 и риском обострения ХОБЛ составил –0,63 (p < 0,001), а между уровнем PaO_2 и степенью тяжести нарушения внешней вентиляции –0,56 (p = 0,002). При оценке связи между риском обострения ХОБЛ, тяжестью нарушений внешней вентиляции и величиной PaO_2 с помощью построения логит-регрессии установлено, что функция максимального правдоподобия (L = 22,9; χ^2 = 10,6, p = 0,001) для модели «риск обострения ХОБЛ – PaO_2» меньше, чем для модели «тяжесть нарушений внешней вентиляции – PaO_2» (L = 31,2; χ^2 = 7,6, p = 0,006). Отношение шансов (ОШ) для PaO_2 в модели «риск обострения ХОБЛ – PaO_2» (ОШ = 1,25 (1,03–1,5), p = 0,02) выше, чем в модели «тяжесть нарушений внешней вентиляции – PaO_2» (ОШ = 1,15 (1,01–1,3), p = 0,03).

Т а б л и ц а 1. **Показатели гемодинамики покоя у пациентов с ХОБЛ в сравнении с установленными нормальным значениями, M ± m, Me (25–75 %)**

Показатель гемодинамики	Пациенты с ХОБЛ (n = 28)	Установленные показатели нормы
Q, л/мин	5,5 (4,0–6,46)	3,0–7,0
Q/N, %	97,9 ± 4,8	80,0–120,0
СИ, л/(м^2·мин)	3,8 ± 0,21	>2,2
ОПСС, дин·с·см$^{-5}$	1469,4 (1192,2–1822,9)	700,0–1500,0
Д O_2, мл/мин	1032,1 ± 54,1	850,0–1300,0
$PaCO_2$, мм рт. ст.	38 (34,3–40,9)	35,0–45,0
PaO_2, мм рт. ст.	68,2 ± 1,7[1]	80,0–100,0
SaO_2, %	94,6 ± 0,5	>95,0
CaO_2, мл/л	195,1 ± 2,8	180,0–201,0
$P_{A\text{-}a}O_2$, мм рт. ст.	45,5 ± 1,7[2]	<20,0
$C_{a\text{-}в}O_2$, мл/л	53,9 (44,5–60,8)	35,0–55,0
$КУO_2$, %	32,8 (29,0–36,4)	20,0–35,0
V_A/Q	1,3 (1,15–1,48)[3]	0,8–1,1
Qs/Qt, %	15,5 ± 1,3[4]	<5,0
Гемоглобин, г/л	152,6 ± 2,3	130,0–160,0
NT-proBNP (по отн. к верхней границе нормы)	0,83 (0,31–1,56)	1,0
6МТ (по отн. к расчетной норме), %	82,4 ± 4,7	Рассчитывается в зависимости от возраста (более 70,0–75,0 %)

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий показателей гемодинамики пациентов с ХОБЛ и установленными для этих показателей нормальными интервалами: [1] – p = 0,003; [2] – p < 0,001; [3] – Т = 4,8, p < 0,001; [4] – p < 0,001.

Т а б л и ц а 2. **Показатели гемодинамики у пациентов с ХОБЛ различных групп риска обострения заболевания (GOLD, 2011), M ± m, Me (25–75 %)**

Показатель гемодинамики	Низкий риск обострения (группы A и B) (n = 8 чел.)	Высокий риск обострения (группы C и D) (n = 20 чел.)
Q, л/мин	5,2 (3,7–6,4)	5,5 (4,2–6,7)
Q/N, %	101,9 ± 5,7	96,3 ± 6,4
СИ, л/(м^2·мин)	3,5 ± 0,3	3,9 ± 0,3
ОПСС, дин·с·см$^{-5}$	1574,2 (1222,0–1910,8)	1442,5 (1177,7–1729,6)
Д O_2, мл/мин	986,3 ± 105,8	1050,4 ± 64,2
$PaCO_2$, мм рт. ст.	36,9 (34,8–38,4)	39,1 (34,2–42,6)
PaO_2, мм рт. ст.	77,8 (72,8–79,6)	65,8 (59,9–71,6)[1]
SaO_2, %	96,7 (96,2–96,8)	94,1 (92,4–95,9)[2]
CaO_2, мл/л	194,9 ± 5,9	195,1 ± 3,2
$P_{A\text{-}a}O_2$, мм рт. ст.	41,1 ± 2,4	47,3 ± 2,1
$C_{a\text{-}в}O_2$, мл/л	49,0 (44,5–55,9)	55,2 (43,3–63,1)
$КУ_{O2}$, %	30,0 (29,0–33,0)	34,3 (28,6–37,4)
V_A/Q	1,4 (1,2–1,5)	1,3 (1,2–1,5)
Qs/Qt, %	12,1 ± 1,26	17,6 ± 1,5[3]
Гемоглобин, г/л	149,6 ± 4,5	153,8 ± 2,6
NT-proBNP (по отн. к верхней границе нормы)	1,0 (0,6–1,5)	0,6 (0,24–1,56)
6МТ (по отн. к расчетной норме), %	89,6 ± 7,9	79,4 ± 5,8

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий показателей гемодинамики пациентов с ХОБЛ между группами с низким и высоким риском обострения ХОБЛ: [1] – U = 22,0, p = 0,003; [2] – U = 20,0, p = 0,002; [3] – p = 0,04.

Т а б л и ц а 3. **Показатели гемодинамики у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени нарушений внешней вентиляции (GOLD, 2006), M ± m, Me (25–75 %)**

Показатель гемодинамики	$ОФВ_1$ > 50 % от нормы (GOLD1 и GOLD2) (*n* = 14 чел.)	$ОФВ_1$ < 50 % от нормы (GOLD3 и GOLD4) (*n* = 14 чел.)
Q, л/мин	5,5 (4,0–6,4)	5,4 (4,0–6,8)
Q/N, %	102,2 ± 7,5	93,7 ± 6,1
СИ, л/(м^2·мин)	3,6 ± 0,3	4,0 ± 0,3
ОПСС, дин·с·см$^{-5}$	1468,4 (1194,2–1738,3)	1473,7 (1165,1–1916,5)
Д O_2, мл/мин	1032,7 ± 79,9	1031,5 ± 76,2
$PaCO_2$, мм рт. ст.	37,1 (33,7–38,0)	40,1 (36,9–44,0)[1]
PaO_2, мм рт. ст.	72,6 ± 1,8	63,8 ± 2,5
SaO_2, %	96,2 (94,5–96,8)	93,6 (91,5–95,7)[2]
CaO_2, мл/л	196,5 ± 3,8	193,6 ± 4,2
$P_{A-a}O_2$, мм рт. ст.	44,6 ± 2,5	46,5 ± 2,4
$C_{a-в}O_2$, мл/л	52,1 (41,5–59,6)	54,7 (47,9–62,0)
$КУО_2$, %	31,6 (27,5–36,2)	34,3 (29,6–37,6)
V_A/Q	1,46 (1,2–1,5)	1,26 (1,1–1,4)
Qs/Qt, %	13,8 ± 1,6	18,3 ± 1,7[3]
Гемоглобин, г/л	151,5 ± 2,9	153,7 ± 3,6
NT-proBNP (по отн. к верхней границе нормы)	0,83 (0,32–1,05)	0,9 (0,3–2,0)
6МТ (по отн. к расчетной норме), %	91,4 ± 6,3	73,4 ± 6,3[4]

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий показателей гемодинамики пациентов с ХОБЛ между группами с незначительными ($ОФВ_1$ > 50 % от нормы) и выраженными ($ОФВ_1$ < 50 % от нормы) нарушениями внешней вентиляции: [1] – $U = 53{,}0$, $p = 0{,}038$; [2] – $U = 47{,}0$, $p = 0{,}019$; [3] – $p = 0{,}069$; [4] – $p = 0{,}05$.

Между уровнем SaO_2 и риском обострения ХОБЛ ρ составил –0,61 ($p < 0{,}001$), а между уровнем SaO_2 и степенью тяжести нарушения внешней вентиляции –0,53 ($p = 0{,}003$). При оценке связи между риском обострения ХОБЛ, тяжестью нарушений внешней вентиляции и величиной SaO_2 с помощью построения логит-регрессии установлено, что функция максимального правдоподобия для модели «риск обострения ХОБЛ – SaO_2» меньше (L = 19,8; $\chi^2 = 13{,}7$, $p < 0{,}001$), чем для модели «тяжесть нарушений внешней вентиляции – SaO_2» (L = 32,2; $\chi^2 = 6{,}6$, $p = 0{,}01$). ОШ для SaO_2 в модели «риск обострения ХОБЛ – SaO_2» (ОШ = 4,39 (2,25–6,53), $p = 0{,}003$) выше, чем в модели «тяжесть нарушений внешней вентиляции – SaO_2» (ОШ = 1,62 (0,99–2,64), $p > 0{,}05$).

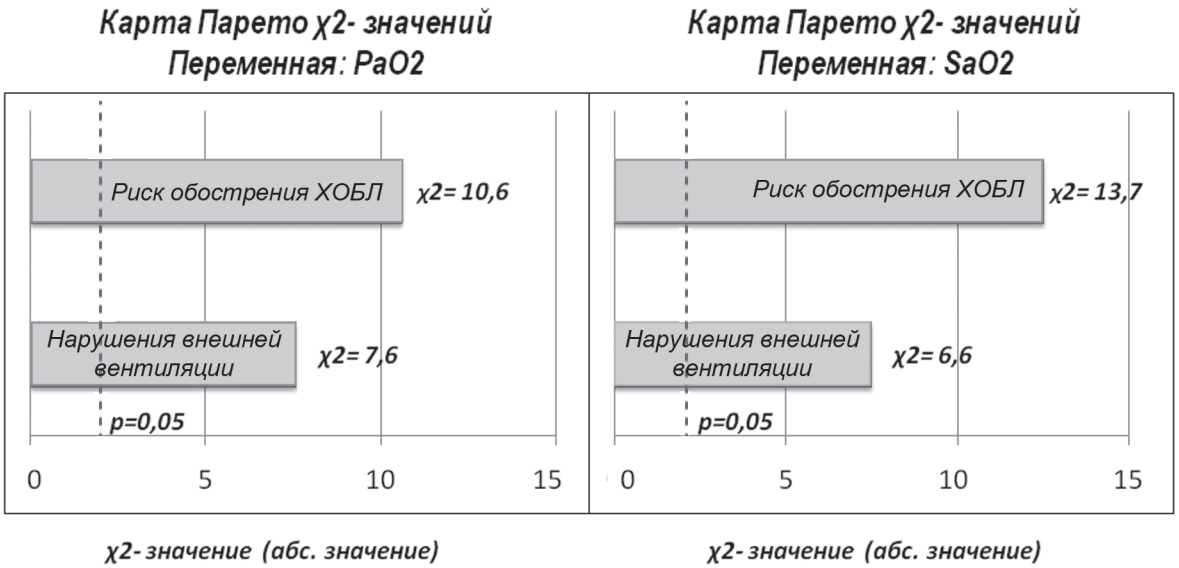

Рис. 1. Гистограмма, отражающая выраженность влияния риска обострения ХОБЛ и нарушений внешней вентиляции на PaO_2 и SaO_2

Таким образом, общее состояние здоровья у пациентов с ХОБЛ, связанное с риском обострения заболевания, в большей степени влияет на парциальное давление O_2 и насыщение гемоглобина O_2 в артериальной крови (PaO_2, SaO_2), чем выраженность нарушений внешней вентиляции. *Методика распределения пациентов на группы риска обострения ХОБЛ является более информативной по сравнению с использованием только значений ОФВ$_1$.*

Особенности поражения миокарда у пациентов с ХОБЛ. В качестве маркера повреждения миокарда изучался NT-proBNP. Поскольку в разных возрастных группах (моложе и старше 75 лет) значения NT-proBNP отличаются, для анализа использовалось отношение значения данного показателя к верхней границе возрастной нормы пациента. Подгруппу пациентов с повышенным значением NT-proBNP формировали под контролем медианного одновыборочного критерия: медиана отношения показателя к верхней границе нормы значимо отличалась от 1,0 ($p < 0{,}001$). В группах пациентов, разделенных по значениям NT-proBNP, установлено достоверное различие по содержанию O_2 в артериальной крови – CaO_2 (199,8 ± 2,7 мл/л при нормальных и 189,6 ± 3,8 мл/л при повышенных значениях NT-proBNP, $p = 0{,}034$) (табл. 4). При сравнении значений CaO_2 пациентов с повышенным значением NT-proBNP (189,6 ± 3,8 мл/л) и максимальным значением кислородной емкости артериальной крови (201 мл/л) при помощи одновыборочного *t*-критерия установлено статистически значимое различие ($p = 0{,}036$). Таким образом, можно предположить, что *уменьшение CaO_2 (мл/л) является фактором риска поражения миокарда*. Следует также отметить, что значения NT-proBNP не связаны с переносимостью нагрузки в тесте с 6МТ.

Т а б л и ц а 4. **Показатели гемодинамики у пациентов с ХОБЛ в зависимости от значений NT-proBNP, M ± m, Me (25–75 %)**

Показатель гемодинамики	NT-proBNP в норме (n = 15 чел.)	NT-proBNP выше нормы (n = 13 чел.)
Q, л/мин	4,7 (4,0–6,5)	6,0 (3,8–6,3)
Q/N, %	93,8 ± 7,8	102,7 ± 5,1
СИ, л/(м^2·мин)	3,7 ± 0,3	3,2 ± 0,3
ОПСС, дин·с·см$^{-5}$	1606,4 (1152,6–1916,5)	1410,1 (1249,7–1738,3)
Д O_2, мл/мин	1050,7 ± 73,3	1010,6 ± 83,1
$PaCO_2$, мм рт. ст.	38,0 (33,7–44,0)	38,0 (36,8–40,7)
PaO_2, мм рт. ст.	69,2 ± 2,0	67,1 ± 2,9
SaO_2, %	95,7 (93,7–96,8)	94,5 (92,7–96,3)
CaO_2, мл/л	199,8 ± 2,7	189,6 ± 3,8[1]
$P_{A\text{-}a}O_2$, мм рт. ст.	44,5 ± 2,2	46,8 ± 2,8
$C_{a\text{-}в}O_2$, мл/л	54,6 (44,5–65,6)	50,1 (44,6–56,8)
КУO_2, %	32,2 (28,5–37,6)	33,4 (29,4–34,3)
V_A/Q	1,37 (1,26–1,50)	1,20 (1,10–1,50)
Qs/Qt, %	14,6 ± 1,3	17,7 ± 2,2
Гемоглобин, г/л	155,8 ± 2,5	148,9 ± 3,7
NT-proBNP (по отн. к верхней границе нормы)	0,32 (0,06–0,54)	1,8 (1,2–2,0)[2]
6МТ (по отн. к расчетной норме), %	86,5 ± 5,6	77,6 ± 7,9

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий показателей гемодинамики пациентов с ХОБЛ между группами с нормальными и повышенными значениями NT-proBNP: [1] – $p = 0{,}034$; [2] – $p < 0{,}001$.

У пациентов, разделенных на подгруппы по значениям NT-proBNP относительно нормальных значений, установлены различия по параметрам ЭхоКГ (табл. 5). У лиц с повышенным значением NT-proBNP выявлено расширение правых отделов сердца (при нормальных значениях NT-proBNP объем правого предсердия 29,6 ± 1,9 мл (0,85 ± 0,05 % от нормы), при повышенных – 37,9 ± 2,0 мл (1,1 ± 0,06 % от нормы), $p = 0{,}005$; при нормальных значениях NT-proBNP размеры правого желудочка 33,9 ± 0,8/59,4 ± 2,1 мм, при повышенных – 59,4 ± 2,1/65,9 ± 2,4 мм ($p = 0{,}049$ и $p = 0{,}05$ соответственно), повышение скорости регургитации на трикуспидальном клапане – v reg ТКК (при нормальных значениях NT-proBNP – 2,2 ± 0,15 м/с, при повышенных – 2,7 ± 0,16 м/с;

p = 0,03), повышение систолического давления в легочной артерии – СДЛА (при нормальных значениях NT-proBNP – 24,4 (16,6–36,4) мм рт. ст., при повышенных – 34,0 (26,2–41,0) мм рт. ст.; p = 0,038). Таким образом, у пациентов с ХОБЛ развитие легочной гипертензии приводит к расширению правых отделов сердца, что, вероятно, способствует повышению выработки NT-proBNP.

Таблица 5. **Значения некоторых структурных и функциональных показателей работы сердца, полученных при выполнении ЭхоКГ, у пациентов с ХОБЛ в зависимости от уровня NT-proBNP, M ± m, Me (25–75 %)**

Показатель ЭхоКГ	NT-proBNP в норме (n = 15 чел.)	NT-proBNP выше нормы (n = 13 чел.)
Четырехкамерная позиция: правое предсердие: размер 1 (ПП 1), мм	36 (34,0–38,0)	40 (37,0–42,0)[1]
Четырехкамерная позиция: правое предсердие: размер 2 (ПП 2), мм	43,5 ± 1,1	46,6 ± 1,1[2]
Четырехкамерная позиция: правый желудочек: размер 1 (ПЖ 1), мм	33,9 ± 0,8	36,6 ± 1,1[3]
Четырехкамерная позиция: правый желудочек: размер 2 (ПЖ 2), мм	59,4 ± 2,1	65,9 ± 2,4[4]
Объем правого предсердия (V ПП), мл	29,6 ± 1,9	37,9 ± 2,0[5]
Объем правого предсердия (по отн. к нормальному) (V ПП/% N), %	0,85 ± 0,05	1,1 ± 0,06[6]
Скорость регургитации на ТКК (v reg ТКК), м/с	2,2 ± 0,15	2,7 ± 0,16[7]
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	24,4 (16,6–36,4)	34,0 (26,2–41,0)[8]
NT-proBNP (по отн. к верхней границе нормы)	0,32 (0,06–0,54)	1,8 (1,2–2,0)[9]

Примечание. Достоверность различий некоторых структурных и функциональных показателей работы сердца пациентов с ХОБЛ между группами с нормальными и повышенными значениями NT-proBNP: [1] – U = 41,0, p = 0,01; [2] – p = 0,05; [3] – p = 0,049; [4] – p = 0,05; [5] – p = 0,005; [6] – p = 0,005; [7] – p = 0,03; [8] – U = 52,0, p = 0,036; [9] – p < 0,001.

Для определения выраженности влияния уровня кислорода в артериальной крови, легочной гипертензии и размеров правых отделов сердца на уровень NT-proBNP у пациентов с ХОБЛ проведен регрессионный анализ в рамках модуля «общие регрессионные модели» программы Statistica 10.0. Установлено, что 34,6 % исходной дисперсии отношения NT-proBNP к верхнему значению нормы объясняется колебаниями CaO_2 (коэффициент регрессии R = 0,59, p < 0,001), на 2,7 % – изменением СДЛА (R = 0,16, p > 0,05) и на 10 % – размерами правых отделов сердца (R = 0,32, p > 0,05). Действие же всех факторов объясняет 44,4 % от исходной дисперсии отношения NT-proBNP к верхнему значению нормы (R = 0,66, p > 0,05) (рис. 2). Таким образом, *содержание кислорода в артериальной крови (CaO_2, мл/л) является фактором, влияющим на уровень NT-proBNP в крови пациентов с ХОБЛ.*

По данным ЭхоКГ проводилась диагностика диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ). У пациентов с ДД ЛЖ (n = 10 чел.) установлено повышение скорости регургитации на трикуспидальном клапане и систолического давления в легочной артерии по сравнению с аналогичными показателями у лиц без ДД ЛЖ (n = 18 чел.): 2,83 ± 0,22 и 2,24 ± 0,12 м/с, p = 0,016; 39,5 ± 5,0 и 26,2 ± 2,0 мм рт. ст., p = 0,008, соответственно (рис. 3).

Развитие ДД ЛЖ, выявленной при проведении ЭхоКГ у пациентов с ХОБЛ, сопровождается снижением переносимости физической нагрузки в тесте с 6МТ (у лиц без ДД ЛЖ – 95,6 ± 3,7 %, у лиц с ДД ЛЖ – 58,6 ± 7,9 %, p < 0,001), нарастанием Qs/Qt (13,8 ± 1,3 и 20,1 ± 1,8 мм рт. ст. соответственно, p = 0,01) и $P_{A\text{-}a}O_2$ (42,6 ± 1,8 и 50,8 ± 2,6 мм рт. ст. соответственно, p = 0,02), тенденцией к снижению PaO_2 (70,9 ± 1,9 и 64,7 ± 2,9 мм рт. ст. соответственно, p = 0,09) (табл. 6). Следует также отметить, что развитие ДД ЛЖ не влияет на значения NT-proBNP.

При исследовании взаимосвязи между ДД ЛЖ и переносимостью нагрузки в тесте с 6МТ установлено, что среди пациентов с ХОБЛ не оказалось лиц, у которых при отсутствии ДД ЛЖ на ЭхоКГ отмечалась бы плохая переносимость физической нагрузки. Только у 1 пациента вы-

явлена ДД ЛЖ при хорошей переносимости нагрузки в тесте с 6МТ. Основную группу пациентов с ДД ЛЖ (n = 9) составили лица со снижением переносимости физической нагрузки (53,8 ± 5,0 % против 95,6 ± 3,8 % у пациентов без ДД ЛЖ, $p < 0{,}001$). Следует также отметить, что у лиц с ДД ЛЖ и плохой переносимостью нагрузки значения $P_{A\text{-}a}O_2$ (50,6 ± 2,8 мм рт. ст.), Qs/Qt (20,4 ± 1,9 %) хуже, чем у пациентов без ДД ЛЖ (42,6 ± 2,1 мм рт. ст., p = 0,03; 13,8 ± 1,4 %, p = 0,01, соответственно). Уровни NT-proBNP в зависимости от переносимости физической нагрузки и наличии ДД ЛЖ не изменялись (табл. 7). Таким образом, *у пациентов с ХОБЛ клиническое значение ДД ЛЖ, выявленной при проведении ЭхоКГ, целесообразно оценивать по переносимости физической нагрузки в тесте с 6МТ.*

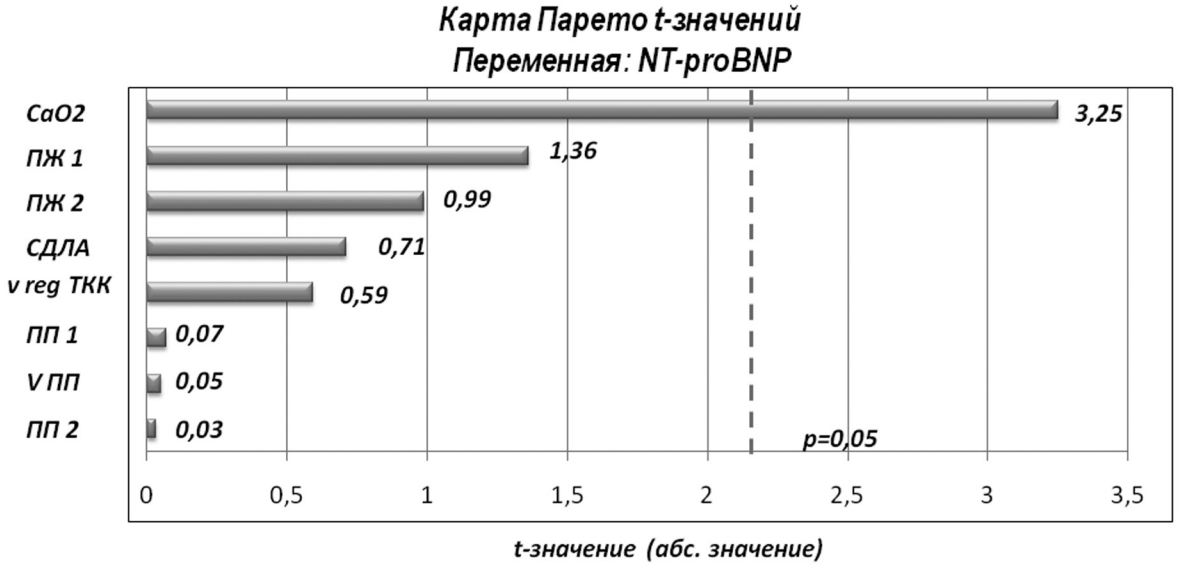

Рис. 2. Гистограмма, показывающая влияние содержания O_2 в артериальной крови (CaO_2), систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и размеров правых отделов сердца (ПП1, ПП2, V ПП, ПЖ1, ПЖ2) на значения NT-proBNP относительно возрастной нормы

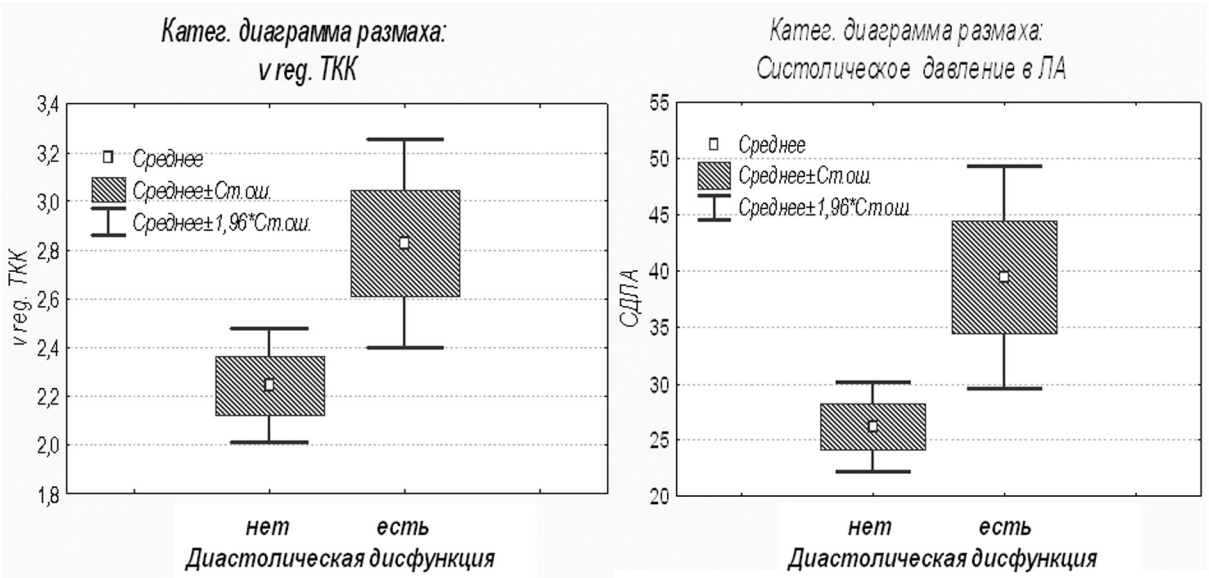

Рис. 3. Графики категориального размаха скорости регургитации на ТКК (v reg ТКК) и систолического давления в ЛА (СДЛА) у пациентов с ХОБЛ, разделенных на подгруппы по наличию (отсутствию) диастолической дисфункции ЛЖ

Т а б л и ц а 6. **Показатели гемодинамики у пациентов с ХОБЛ в зависимости от наличия (отсутствия) диастолической дисфункции левого желудочка, M ± m, Me (25–75 %)**

Показатель гемодинамики	Диастолической дисфункции нет (n = 18 чел.)	Диастолическая дисфункция есть (n = 10 чел.)
Q, л/мин	5,5 (4,0–6,5)	5,2 (3,7–6,4)
Q/N, %	90,7 ± 4,6	107,6 ± 8,9
СИ, л/(м^2·мин)	3,7 ± 0,2	4,0 ± 0,4
ОПСС, дин·с·см$^{-5}$	1469,4 (1194,2–1738,3)	1476,5 (1190,2–1972,5)
Д O_2, мл/мин	1062,3 ± 81,7	991,9 ± 66,3
$PaCO_2$, мм рт. ст.	38,0 (35,1–40,8)	38,2 (34,2–41,2)
PaO_2, мм рт. ст.	70,9 ± 1,9	64,7 ± 2,9[1]
SaO_2, %	95,4 (94,0–96,8)	94,2 (91,5–96,3)
CaO_2, мл/л	198,7 ± 3,3	190,0 ± 4,6
$P_{A\text{-}a}O_2$, мм рт. ст.	42,6 ± 1,8	50,8 ± 2,6[2]
$C_{a\text{-}в}O_2$, мл/л	54,4 (45,1–62,0)	50,0 (38,6–59,6)
КУO_2, %	33,5 (29,6–36,5)	30,3 (25,5–36,2)
V_A/Q	1,3 (1,2–1,5)	1,3 (1,1–1,5)
Qs/Qt, %	13,8 ± 1,3	20,1 ± 1,8[3]
Гемоглобин, г/л	154,2 ± 2,5	150,5 ± 4,1
NT-proBNP (по отн. к верхней границе нормы)	0,83 (0,32–1,3)	0,86 (0,3–1,8)
6МТ (по отн. к расчетной норме), %	95,6 ± 3,7	58,6 ± 7,9[4]

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий показателей гемодинамики пациентов с ХОБЛ между группами с нормальной диастолической функцией левого желудочка и диастолической дисфункцией левого желудочка I типа: [1] – p = 0,009; [2] – p < 0,02; [3] – p = 0,01; [4] – p < 0,001.

Т а б л и ц а 7. **Показатели гемодинамики у пациентов с ХОБЛ в зависимости от переносимости физической нагрузки в тесте с 6МТ и наличия (отсутствия) диастолической дисфункции левого желудочка, M ± m, Me (25–75 %)**

Показатель гемодинамики	ДД ЛЖ нет (n = 18 чел.)	ДД ЛЖ есть (n = 10 чел.)
	Переносимость нагрузки хорошая (n = 18 чел.)	Переносимость нагрузки плохая (n = 9 чел.)
Q, л/мин	5,5 (4,0–6,5)	4,4 (3,7–6,2)
Q/N, %	90,7 ± 6,1	103,5 ± 8,2
СИ, л/(м^2·мин)	3,7 ± 0,3	3,9 ± 0,4
ОПСС, дин·с·см$^{-5}$	1469,4 (1194,2–1738,3)	1606,4 (1219,3–1973,5)
Д O_2, мл/мин	1088,7 ± 94,9	1004,2 ± 113,4
$PaCO_2$, мм рт. ст.	38,0 (35,1–40,8)	39,5 (34,2–41,2)
PaO_2, мм рт. ст.	70,4 ± 2,2	64,2 ± 2,9
SaO_2, %	95,4 (94,0–96,8)	93,1 (91,5–96,3)
CaO_2, мл/л	198,9 ± 3,1	196,4 ± 4,2
$P_{A\text{-}a}O_2$, мм рт. ст.	42,6 ± 2,1	50,6 ± 2,8[1]
$C_{a\text{-}в}O_2$, мл/л	54,4 (45,1–62,0)	50,0 (38,6–59,9)
КУO_2, %	33,5 (29,6–36,5)	31,0 (25,5–36,2)
V_A/Q	1,3 (1,2–1,5)	1,4 (1,2–1,5)
Qs/Qt, %	13,8 ± 1,4	20,4 ± 1,9[2]
Гемоглобин, г/л	154,2 ± 2,6	156,1 ± 3,4
NT-proBNP (по отн. к верхней границе нормы)	0,83 (0,32–1,3)	0,23 (0,14–0,4)
6МТ (по отн. к расчетной норме), %	95,6 ± 3,8	53,8 ± 5,0[3]

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий показателей гемодинамики пациентов с ХОБЛ между группами с нормальной и сниженной переносимостью физической нагрузки в тесте с 6МТ и наличием (отсутствием) диастолической дисфункции левого желудочка: [1] – p = 0,03; [2] – p < 0,01; [3] – p < 0,001.

В связи с тем что класс тяжести нарушений внешней вентиляции и наличие ДД ЛЖ оказывают влияние на переносимость физической нагрузки в тесте с 6МТ, изучена выраженность этого влияния (рис. 4). Установлено, что коэффициент корреляции ρ между переменными 6МТ и нарушением диастолической функции ЛЖ составил –0,73 ($p < 0,001$), а между переменными 6МТ и степенью тяжести нарушения внешней вентиляции –0,4 ($p = 0,03$). При оценке связи между нарушением диастолической функции ЛЖ, тяжестью нарушений внешней вентиляции и 6МТ с помощью построения логит-регрессии установлено, что функция максимального правдоподобия для модели «диастолическая функция ЛЖ – 6МТ» меньше (L = 16,9; $\chi^2 = 19,6$, $p < 0,001$), чем для модели «внешняя вентиляция – 6МТ» (L = 34,8; $\chi^2 = 4,0$, $p = 0,046$). ОШ для 6МТ в модели «диастолическая функция ЛЖ – 6МТ» выше (ОШ = 1,14 (1,02–1,26), $p = 0,01$), чем в модели «внешняя вентиляция – 6МТ» (ОШ = 1,03 (0,99–1,07), $p > 0,05$).

Таким образом, ухудшение показателей внешней вентиляции уменьшает переносимость физической нагрузки в 6МТ, однако это влияние незначительно по сравнению с воздействием на данный параметр ДД ЛЖ. *Переносимость физической нагрузки в тесте с 6МТ у пациентов с ХОБЛ определяется главным образом наличием ДД ЛЖ.*

Влияние некоторых патогенетических факторов на параметры функционирования ССС у лиц с ХОБЛ. На рис. 5 показаны результаты регрессионного анализа, с помощью которого были выявлены патофизиологические факторы, оказывающие значимое влияние на PaO_2 и $P_{A-a}O_2$ у пациентов изучаемой группы. Следует отметить, что основные причины снижения PaO_2 – нарастание Qs/Qt ($p < 0,001$) и повышение $PaCO_2$ как проявление эффектов Бора, Холдейна ($p = 0,003$) [33]. Факторами, увеличивающими $P_{A-a}O_2$, являются повышение Qs/Qt ($p < 0,001$), уменьшение связанного с этим V_A/Q ($p = 0,01$) и повышение функционально мертвого пространства Vd/Vt ($p = 0,02$) (влияние эмфиземы легких на процесс насыщения артериальной крови O_2). Повышение $КУО_2$ периферическими тканями ($p < 0,001$) является проявлением компенсации на снижение содержания O_2 в артериальной крови.

На рис. 6 приведены результаты изучения факторов, влияющих на содержание O_2 в артериальной крови (CaO_2) и шунтирование крови в малом круге кровообращения (Qs/Qt). CaO_2 определяется главным образом уровнем гемоглобина в крови ($p < 0,001$) и насыщением гемоглобина артериальной крови кислородом – SaO_2 ($p = 0,041$). На CaO_2 оказывает влияние также

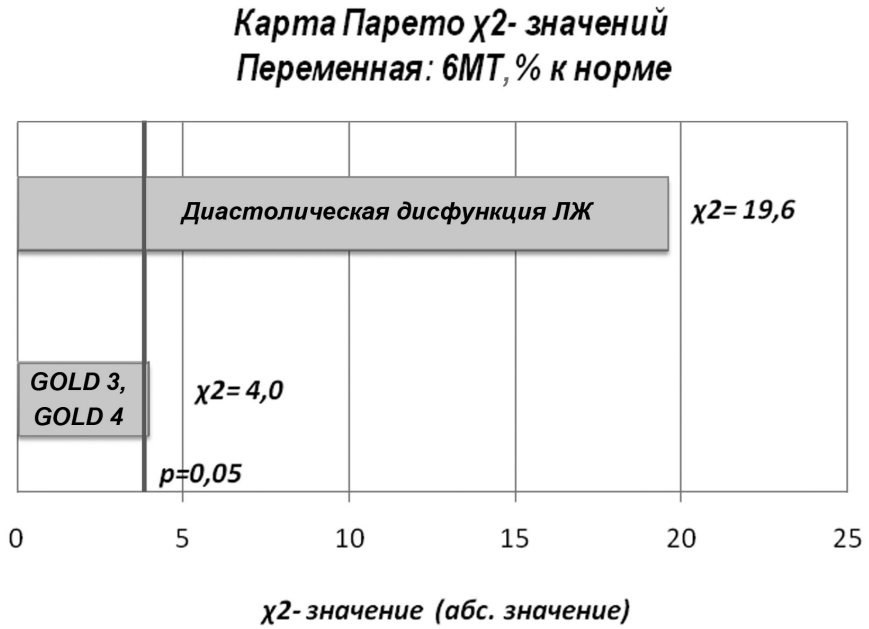

Рис. 4. Гистограмма, показывающая влияние нарушения диастолической функции левого желудочка и выраженных нарушений внешней вентиляции на переносимость физической нагрузки в тесте с 6МТ

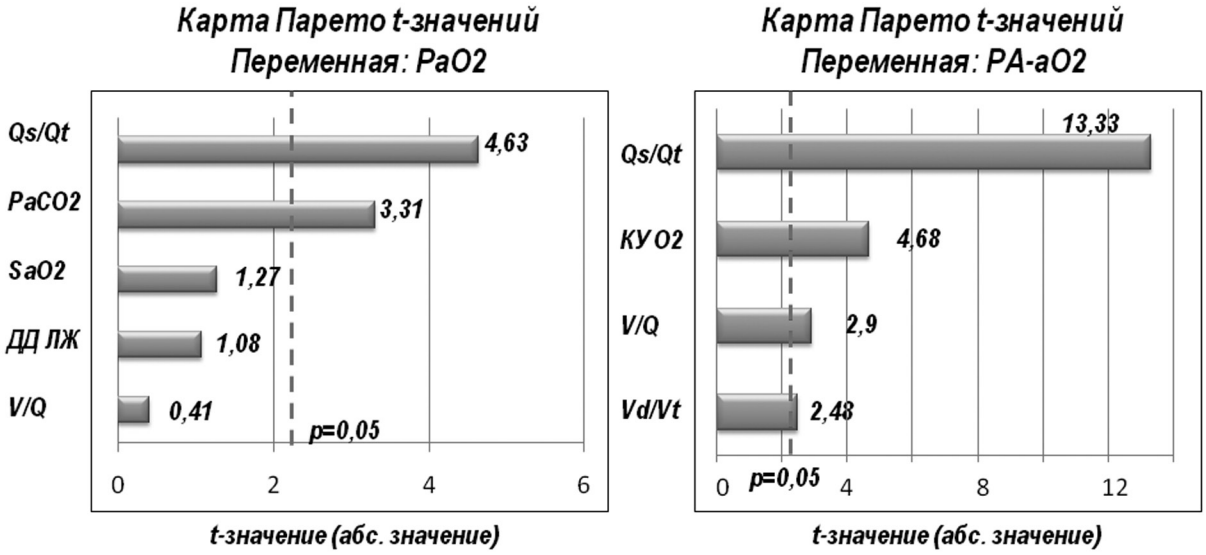

Рис. 5. Гистограммы, показывающие выраженность влияния патогенетических факторов на PaO_2 и $P_{A-a}O_2$ у пациентов с ХОБЛ

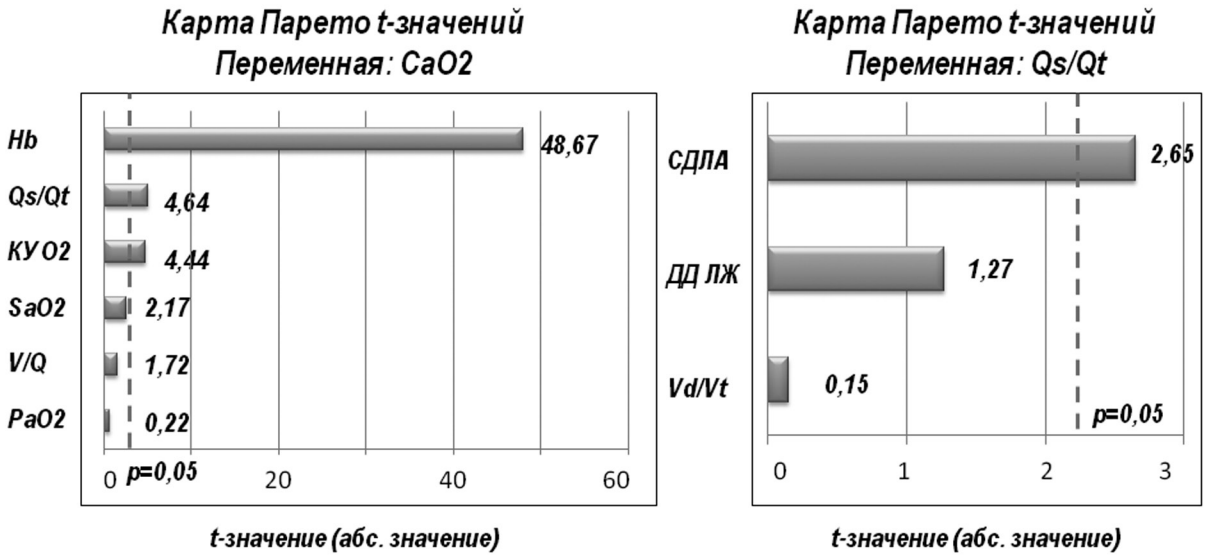

Рис. 6. Гистограммы, показывающие выраженность влияния патогенетических факторов на CaO_2 и Qs/Qt у пациентов с ХОБЛ

Qs/Qt ($p < 0{,}001$). Коэффициент утилизации O_2 ($p < 0{,}001$) связан с CaO_2 как проявление компенсации кровообращения на снижение содержания O_2 в артериальной крови. Qs/Qt является самостоятельным патогенетическим фактором. Удалось установить его связь только с СДЛА ($p = 0{,}014$). Диастолическая дисфункция левого желудочка не увеличивает шунтирование крови, как предполагалось ранее, и, вероятно, влияет на этот показатель посредством воздействия на СДЛА.

Выводы

1. У пациентов с ХОБЛ отмечается снижение давления (PaO_2) и содержания O_2 (CaO_2) в артериальной крови, а также повышение шунтирования крови в малом круге (Qs/Qt) и альвеоло-артериальное различие по O_2 ($P_{A-a}O_2$) относительно установленных для этих показателей нормальных референтных интервалов.

2. Снижение показателей оксигенации артериальной крови (SaO_2, PaO_2) у пациентов с ХОБЛ ассоциировано главным образом с нарастанием риска обострения заболевания, в меньшей степени – с развитием тяжелых нарушений внешней вентиляции. Ухудшение показателей внешней вентиляции у пациентов с ХОБЛ также способствует повышению в артериальной крови парциального давления CO_2 ($PaCO_2$).

3. У пациентов с ХОБЛ повышенные значения NT-proBNP ассоциируются с расширением правых отделов сердца и высоким систолическим давлением в легочной артерии. Однако определенно можно утверждать, что существенным фактором риска поражения миокарда у этих пациентов является снижение содержания O_2 в артериальной крови (CaO_2, мл/л). Значения NT-proBNP не связаны с переносимостью физической нагрузки.

4. Развитие у пациентов с ХОБЛ диастолической дисфункции ЛЖ, определяемой по ЭхоКГ, способствует нарастанию легочной гипертензии. Клиническое значение диастолической дисфункции ЛЖ целесообразно оценивать по переносимости физической нагрузки в тесте с 6МТ.

5. Патогенетическим фактором, оказывающим влияние на давление и содержание O_2 в артериальной крови (PaO_2, CaO_2), на величину альвеоло-артериальной разницы по O_2 ($P_{A-a}O_2$) и систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) у пациентов с ХОБЛ, является шунтирование крови в малом круге кровообращения (Qs/Qt).

Литература

1. *Charlson M., Charlson R. E., Briggs W.* et al. // J. Gen. Intern. Med. 2007. N 4. P. 464–469.
2. *Boyd C. M., Darer J., Boult C.* et al. // JAMA. 2005. N 6. P. 716–724.
3. *Fabbri L. M., Ferrari R.* // Breathe. 2006. N 1. P. 40–49.
4. *Holguin F., Folch E., Redd S. C.* et al. // Chest. 2005. N 4. P. 2005–2011.
5. *Sin D. D., Anthonisen N. R., Soriano J. B.* et al. // Eur. Resp. J. 2006. N 28. P. 1245–1257.
6. *Antonelli-Incalzi R., Fuso L., De Rosa M.* et al. // Eur. Resp. J. 1997. N 10. P. 2794–2800.
7. *Brody J. S.* // Proc. Am. Thorac. Soc. 2006. N 6. P. 535–537.
8. *Eisner M. D., Yelin E. H., Trupin L.* et al. // Am. J. Public Health. 2002. N 9. P. 1506–1513.
9. *Agustí A. G.* // Proc. Am. Thorac. 2005. N 4. P. 367–370.
10. *Sin D. D., Man S. F.* // Proc. Am. Thorac. Soc. 2005. N 1. P. 8–11.
11. *Engström G., Hedblad B., Valind S.* et al. // J. Hypertens. 2001. N 2. P. 295–301.
12. *Donaldson G. C., Hurst J. R., Smith C. J.* // Chest. 2010. N 5. P. 1091–1097.
13. *Müllerova H., Agusti A., Erqou S.* et al. // Chest. 2013. N 10. P. 1378–1384.
14. *Mentz R. J., Schmidt P. H., Kwasny M. J.* et al. // J. Card. Fail. 2012. N 7. P. 515–523.
15. *Finkelstein J., Cha E., Scharf S. M.* // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2009. N 4. P. 337–349.
16. *Kawut S. M.* // Eur. Respir. J. 2013. N 41. P. 1241–1243.
17. *Finkelstein J., Cha E., Scharf S. M.* // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2009. Vol. 4. P. 337–349.
18. *Corbi G., Bianco A., Turchiarelli V.* et al. // Int. J. Mol. Sci. 2013. N 6. P. 12696–12713.
19. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / пер. с англ.; под ред. А. С. Белевского. М., 2012. – 80 с.
20. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2006). – MCR VISION, Inc., 2006 – 88 c.
21. *Yoshihiko S., Ogawa A., Yamashita T.* et al. // Eur. J. of Heart Failure. 2004. N 6. P. 295–300.
22. *Didrik A., Høiseth J., Omland T.* et al. // Resp. Res. 2012. N 13. P. 97.
23. *Bay M., Kirk V., Parner J.* et al. // Heart. 2003. N 89. P. 150–154.
24. *Qing-ping W., Xiao-zhi C., Xue-dong W.* et al. // PLOS ONE. 2013. N 1. P. 1–8.
25. *Ермолкевич Р. Ф., Лапицкий Д. В., Метельский С. М., Ряполов А. Н.* // Рац. предложение. 2014. № 1.
26. *Лапицкий Д. В., Ермолкевич Р. Ф., Метельский С. М.* и др. // Воен. медицина. 2014. № 1. С. 54–57.
27. *Лапицкий Д. В., Ермолкевич Р. Ф., Метельский С. М.* и др. // Актуальные вопросы функциональной диагностики. Диагностические возможности в практике лечащего врача: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, 25–26 сентября 2013 г. Заречный, 2013. С. 136–138.
28. *Лапицкий Д. В., Ряполов А. Н., Ермолкевич Р. Ф.* и др. // Функциональная диагностика – 2014: материалы VI Всерос. конф., 28–30 мая 2014 г. М., 2014. С. 154–155.
29. *Халафян А. А.* Statistica 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. М., 2010. – 496 с.
30. *Петри А., Сэбин К.* Наглядная медицинская статистика / пер. с англ. В. П. Леонова. М., 2009. – 168 с.
31. *Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев, 2001. – 408 с.
32. Фирменное руководство по программе STATISTICA // http://www.statsoft.ru.
33. *Гриппи М. А.* Патофизиология легких. М., 1997. – 327 с.

D. V. LAPITSKI, A. N. RYAPOLOV, R. F. YERMOLKEVICH, S. M. METELSKI, I. A. MANICHEV,
V. G. SCHERBITSKI, N. P. MITKOVSKAYA

FUNCTIONAL CONDITION OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS SUFFERING FROM A CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Summary

In this article, the functional features of the cardiovascular system in patients with COPD are described such as a decrease of a partial oxygen arterial pressure (PaO_2, mm Hg), an increase of blood shunt in pulmonary circulation (Qs/Qt, %) and an alveolar-arterial pressure difference ($P_{A\text{-}a}O_2$, mm Hg) in comparison with standard reference ranges. The risk factor of cardiac muscle damage (oxygen arterial capacity decrease – CO_2, ml/l) and the pathogenetic factor (pulmonary circulation blood shunt increase – Qs/Qt, %) affecting PaO_2 and CaO_2 are ascertained. The expedience of the clinical value of the left ventricle diastolic disorder with respect to the physical activity tolerance in a six-minute walk test is justified.