

Д. В. Лапицкий^{1,2}, А. Н. Ряполов¹, Р. Ф. Ермолкевич¹, С. М. Метельский¹,
И. Б. Бутяновская¹, Н. П. Митьковская², И. А. Маничев³, В. Г. Щербицкий³

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ КАК ФАКТОР РИСКА ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ГУ «432 Главный военный клинический медицинский центр МО ВС Республики Беларусь»¹,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
3-я кафедра внутренних болезней²,
Лаборатория спирометрии УП «Унитехпром» БГУ, Республика Беларусь³

В статье приведены особенности функционирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХОБЛ: снижение давления кислорода в артериальной крови (PaO_2 , мм рт. ст.), повышение шунтирования крови в малом круге (Qs/Qt , %) и альвеоло-артериальной разницы по O_2 ($P_{A-a}O_2$, мм рт. ст.) относительно установленных для этих показателей нормальных референтных интервалов. Установлен фактор риска повреждения миокарда у пациентов с ХОБЛ – снижение содержания кислорода в артериальной крови (CaO_2 , мл/л) и патогенетический фактор, оказывающий влияние на PaO_2 и CaO_2 – увеличение шунтирования крови в малом круге кровообращения (Qs/Qt , %). Выявлена связь между повышением маркера повреждения миокарда NT-proBNP и признаками ремоделирования левых отделов сердца.

Ключевые слова: давление кислорода в артериальной крови, содержание кислорода в артериальной крови, шунтирование крови в малом круге кровообращения, NT-proBNP, ремоделирование левых отделов сердца.

D. V. Lapitski, A. N. Ryapolov, R. F. Yermolkevich, S. M. Metelski, Butyanovskaya I. B.,
N. P. Mitkovskaya, I. A. Manichev, V. G. Scherbitski

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IS A RISK FACTOR OF CARDIOVASCULAR SYSTEM DAMAGE

Functional features of cardiovascular system in patients with COPD are described in this article such as decreasing of partial oxygen arterial pressure (PaO_2 , mm Hg), increasing of blood shunt in pulmonary circulation (Qs/Qt , %) and alveolar-arterial pressure difference ($P_{A-a}O_2$, mm Hg) in comparison with standard reference ranges. Risk factor of cardiac muscle damage (oxygen arterial capacity decreasing – CO_2 , ml/l) and pathogenetic factor (pulmonary circulation blood shunt increasing – Qs/Qt , %) having affect PaO_2 and CaO_2 are ascertained. Relationship between NT-proBNP increasing (marker of myocardial damage) and left heart departments remodeling is revealed.

Key words: oxygen arterial pressure, oxygen arterial capacity, blood shunt in pulmonary circulation, NT-proBNP, left heart departments remodeling.

Спозиций достижений современной науки хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) целесообразно рассматривать как полиморбидное состояние [1, 2, 3, 4]. Установлено, что сочетание нескольких заболеваний могут иметь более отчетливое влияние на клинические исходы у пациентов с ХОБЛ, чем непосредственно нарушение бронхиальной проходимости и редукция легочной функции [5, 6, 7, 8, 9]. Большое количество исследований демонстрируют существова-

ние прямой связи между ХОБЛ и кардиоваскулярными клиническими исходами. Об этом, в частности, свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований, согласно которым основной причиной смерти пациентов с документированной ХОБЛ являются не респираторные заболевания, а кардиоваскулярная патология [10, 11, 12, 13, 14, 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, 17, 18].

Цель. Изучить возможные механизмы повреждения миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Материалы и методы. Объект исследования: 33 мужчин с ХОБЛ. Медиана возраста – 70 лет (63–75 лет). Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании изучения жалоб, анамнеза воздействия поллютантов на органы дыхания, физического осмотра, переносимости физической нагрузки в тесте с 6-минутной ходьбой (6МТ) и изучения функции внешнего дыхания после ингаляции короткодействующего бронхолитика [19]. Пациентов распределили по группам риска обострений ХОБЛ (GOLD 2011), которые в значительной степени отражают общее состояние здоровья (группа А – 3 чел., группа В – 8 чел., группа С – 3 чел., группа D – 19 чел.) и классам тяжести дыхательных нарушений (GOLD 2006) (GOLD1 – 4 чел., GOLD2 – 14 чел., GOLD3 – 12 чел., GOLD4 – 4 чел.) [19, 20]. 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 (ОФV₁ более 50% от должных величин). Классы GOLD3 и GOLD4 соответствуют значительным нарушениям внешней вентиляции (ОФV₁ менее 50% от должных величин).

В качестве маркера повреждения миокарда изучался NT-proBNP, нг/мл. За верхнюю границу нормы принимались значения: для пациентов моложе 75 лет – 125 нг/мл, старше 75 лет – 450 нг/мл [21, 22, 23, 24]. Для анализа использовалось соотношение значения данного показателя пациента к верхней границе возрастной нормы.

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

Функциональное состояние ССС в покое изучалось на отечественном спирометре MAC-1 с помощью разработанной нами методики анализа газов выдыхаемого воздуха (O₂ и CO₂): сердечный выброс (Q, л/мин), сердечный выброс относительно нормальных значений (Q/N, %), сердечный индекс (СИ, л/(м²×мин)), общее периферическое сопротивление (ОПСС, дин×с×см⁻⁵), доставка

O₂ к тканям (Δ O₂, мл/мин), содержание O₂ в артериальной крови (CaO₂, мл/л), парциальное давление O₂ в артериальной крови (PaO₂, мм рт. ст.), насыщение артериальной крови O₂ (SaO₂, %), парциальное давление CO₂ в артериальной крови (PaCO₂, мм рт. ст.), альвеоло-артериальная разница по давлению O₂ (P_{A-a}O₂, мм рт. ст.), артерио-венозная разница содержания O₂ (C_{a-v}O₂, мл/л), коэффициент утилизации O₂ (KVO₂, %), вентиляционно-перфузионное соотношение (V_A/Q), шунтирование крови в малом круге кровообращения (Qs/Qt, %) [25, 26, 27, 28].

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 10.0. Использовался дисперсионный анализ (одно- и двухфакторный), регрессионный анализ (нелинейная регрессия, общие регрессионные модели), непараметрическая статистика. Данные представлены в виде M ± m, доверительный интервал для значений показателя – M ± 2σ в случае нормального распределения переменной в изучаемых группах, при отклонениях распределения переменной от нормального закона – Me (25–75%), доверительный интервал для значений показателя – 2,5% и 97,5% процентиля [29, 30, 31, 32].

Результаты

Функциональное состояние ССС в покое у лиц с ХОБЛ.

В таблице 1 приведены показатели функционирования ССС в покое у пациентов изучаемой группы (N = 33 чел.) в сравнении с нормальными интервалами. Поскольку в литературе при указании нормальных значений показателей гемодинамики не приводятся ссылка на характер распределения данных (M ± 2σ или Me и процентиля) нами проведено сравнение медианы показателей гемодинамики полученной выборки пациентов с ХОБЛ и центральных значений установленных для этих показателей нормальных интервалов с использованием медианного одновыборочного критерия (T) [31]. Установлено, что у лиц с ХОБЛ медианы некоторых показателей достоверно отличаются от центральных значений нормальных интервалов: PaO₂ (69,8 (64,2–77,4) мм рт. ст.) и SaO₂ (95,5 (93,4–96,6)%) значительно ниже (p < 0,001) по сравнению с центральным значением интервалов принятой нормы (90 мм рт. ст. и 97,0% соответственно), повышены P_{A-a}O₂ (44,6 (37,6–52,0) мм рт. ст.), V_A/Q (1,2 (0,99–1,47)) и Qs/Qt (15,4 (9,9–15,3)%) относительно центральных значений нормальных интервалов (17,6 мм рт. ст., p < 0,001; 3,0%, p < 0,001; 0,95, p < 0,001 соответственно). Значения медианы гемоглобина пациентов с ХОБЛ (154,0 (143,0–159,0) г/л) также выше центрального значения принятой нормы для мужчин (145 г/л, p < 0,05).

Таблица 1. Показатели гемодинамики покоя у пациентов с ХОБЛ в сравнении с установленными нормальными значениями*

Показатели гемодинамики	Пациенты с ХОБЛ N = 33 чел.		Установленные показатели нормы
	M ± m, Me (25–75%)	Доверительный интервал (± 2σ), процентили (2,5–97,5%)	
Q, л/мин	6,2 ± 0,5	0,4–12,0	3,0–7,0
Q/N, %	101,8 ± 5,3	41,1–162,5	80,0–120,0
СИ, л/(м ² ×мин)	4,2 ± 0,3	0,9–7,6	2,6–4,2
ОПСС, д ин×с×см ⁻⁵	1408,9 (1013,1–1740,0)	590,3–4442,0	700,0–1500,0
Δ O ₂ , мл/мин	1083,1 (856,8–1538,3)	271,3–3040,8	850,0–1300,0

Показатели гемодинамики	Пациенты с ХОБЛ N = 33 чел.		Установленные показатели нормы
	M ± m, Me (25–75%)	Доверительный интервал (± 2σ), процентили (2,5–97,5%)	
PaCO ₂ , мм рт. ст.	38,0 (34,2–41,0)	31,2–60,5	35,0–45,0
PaO ₂ , мм рт. ст.	69,2 ± 1,6 69,8 (64,2–77,4) ¹	51,0–87,5	80,0–100,0
SaO ₂ , %	95,5 (93,4–96,6) ²	88,6–98,5	более 95,0
CaO ₂ , мл/л	195,2 ± 2,6	165,5–224,9	180,0–201,0
P _{A-a} O ₂ , мм рт. ст.	44,8 ± 1,6 44,6 (37,6–52,0) ³	26,7–62,9	рассчитывается по формуле [34]; Me (25–75%) 17,6 (16,4–18,3)
C _{a-v} O ₂ , мл/л	50,7 (38,3–59,0)	32,3–123,7	35,0–55,0
KVO ₂ , %	31,1 (25,9–36,0)	18,4–81,8	20,0–35,0
V _A /Q	1,2 (0,99–1,47) ⁴	0,67–3,8	0,8–1,1
Qs/Qt, %	15,7 ± 1,2 15,4 (9,9–15,3) ⁵	2,4–29,0	менее 5,0
гемоглобин, г/л	152,3 ± 2,1 154,0 (143,0–159,0) ⁶	128,4–176,2	130,0–160,0
NT-proBNP (по отн. к верхней границе нормы)	0,95 (0,36–1,34)	0,01–5,95	1,0
БМТ (по отн. к расчетной норме), %	79,4 ± 4,4 80,9 (59,6–100,0)	28,6–130,2	Рассчитывается в зависимости от возраста [34]; Me (25–75%) 68,9 (67,2–72,3)

* При нормальном распределении параметра выборки приведено M ± m, доверительный интервал ± 2σ относительно среднего, в случае выявленных различий с центральными значениями нормальных интервалов приводится также Me (25–75%). При распределении, отличном от нормального, указана Me (25–75%), процентили (2,5–97,5%).

Достоверность различий медиан показателей гемодинамики пациентов с ХОБЛ и центральных значений установленных для этих показателей нормальных интервалов:

¹ – T = -5,74; p < 0,001; ² – T = -5,22; p < 0,001; ³ – T = 5,74; p < 0,001; ⁴ – T = 3,31; p < 0,001; ⁵ – T = 5,74; p < 0,001; ⁶ – T = 2,47; p < 0,05.

Влияние риска обострения ХОБЛ и нарушений внешней вентиляции на функциональное состояние ССС в покое у лиц с ХОБЛ. С увеличением риска обострений ХОБЛ отмечено падение PaO₂ (76,2 ± 1,7 и 65,7 ± 1,8 мм рт. ст. в группах низкого и высокого риска обострений соответственно, p < 0,001), снижение SaO₂ (96,6 (96,1–96,8) и 94,1 (92,7–96,0)

в группах низкого и высокого риска обострений соответственно, U = 37,5; p = 0,001), нарастание P_{A-a}O₂ (40,0 ± 2,1 и 47,1 ± 1,9 мм рт. ст. в группах низкого и высокого риска обострений соответственно; p = 0,027), Qs/Qt (11,0 ± 1,0 и 18,1 ± 1,4% в группах низкого и высокого риска обострений соответственно, p = 0,002) (табл. 2).

Таблица 2. Показатели гемодинамики у пациентов с ХОБЛ различных групп риска обострения заболевания (GOLD 2011), M ± m, Me (25–75%).

Показатели гемодинамики	Низкий риск обострения (группы А и В) N = 11 чел.	Высокий риск обострений (группы С и D) N = 22 чел.
Q, л/мин	5,4 (2,3–8,4)	5,6 (4,4–7,8)
Q/N, %	99,8 ± 10,9	102,8 ± 5,9
СИ, л/(м ² ×мин)	4,0 ± 0,6	4,4 ± 0,3
ОПСС, дин×с×см ⁻⁵	1458,1 (962,5–2900,7)	1387,6 (1013,1–1698,5)
ΔO ₂ , мл/мин	961,6 (455,1–1607,4)	1093,2 (856,8–1538,3)
PaCO ₂ , мм рт. ст.	36,9 (34,4–39,5)	39,1 (34,2–42,0)
PaO ₂ , мм рт. ст.	76,2 ± 1,7	65,7 ± 1,8 ¹
SaO ₂ , %	96,6 (96,1–96,8)	94,1 (92,7–96,0) ²
CaO ₂ , мл/л	190,4 (183,9–205,1)	200,3 (191,0–206,0)
P _{A-a} O ₂ , мм рт. ст.	40,0 ± 2,1	47,1 ± 1,9 ³
C _{a-v} O ₂ , мл/л	50,7 (37,6–75,2)	51,6 (40,6–59,0)

Показатели гемодинамики	Низкий риск обострения (группы А и В) N = 11 чел.	Высокий риск обострений (группы С и D) N = 22 чел.
KVO ₂ , %	35,5 (23,3–38,9)	30,9 (25,9–35,1)
V _A /Q	1,3 (1,0–2,2)	1,2 (0,98–1,47)
Qs/Qt, %	11,0 ± 1,0	18,1 ± 1,4 ⁴
гемоглобин, г/л	149,1 ± 3,9	154,0 ± 2,4
NT-proBNP (по отн. к верхней границе нормы)	1,0 (0,7–1,3)	0,8 (0,3–1,7)
6MT (по отн. к расчетной норме), %	80,0 ± 7,8	79,1 ± 5,5

Достоверность различий показателей гемодинамики пациентов с ХОБЛ между группами с низким и высоким риском обострения ХОБЛ: ¹ – $p < 0,001$; ² – $U = 37,5$; $p = 0,001$; ³ – $p = 0,027$; ⁴ – $p = 0,002$.

Снижение ОФВ₁ сопряжено с нарастанием PaCO₂ (37,1 (33,7–38,0) и 40,7 (36,9–44,0) мм рт. ст., $U = 71,0$; $p = 0,021$), снижением PaO₂ (73,7 ± 1,6 и 63,9 ± 2,3 мм рт. ст., $p < 0,001$) и SaO₂ (96,3 (94,3–96,8) и 93,4 (91,5–95,7)%, $U = 56,0$; $p = 0,004$), нарастанием доли шунтированной крови в малом круге кровообращения – Qs/Qt (13,3 ± 1,1 и 18,5 ± 2,0 мм рт. ст., $p = 0,025$) (табл. 3).

Таблица 3. Показатели гемодинамики у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени нарушений внешней вентиляции (GOLD 2006), M ± m, Me (25–75%)

Показатели гемодинамики	ОФВ ₁ > 50% от нормы (GOLD1 и GOLD2) N = 18 чел.	ОФВ ₁ < 50% от нормы (GOLD3 и GOLD4) N = 15 чел.
Q, л/мин	5,5 (4,7–7,5)	5,8 (3,3–8,4)
Q/N, %	108,2 ± 6,9	94,2 ± 8,0
СИ, л/(м ² ×мин)	4,3 ± 0,4	4,2 ± 0,5
ОПСС, дин×с×см ⁻⁵	1412,2 (1075,9–1606,7)	1408,9 (995,3–2197,9)
Δ O ₂ , мл/мин	1065,8 (923,3–1511,3)	1159,7 (704,1–1606,3)
PaCO ₂ , мм рт. ст.	37,1 (33,7–38,0)	40,7 (36,9–44,0) ¹
PaO ₂ , мм рт. ст.	73,7 ± 1,6	63,9 ± 2,3 ²
SaO ₂ , %	96,3 (94,3–96,8)	93,4 (91,5–95,7) ³
CaO ₂ , мл/л	195,1 (183,9–205,1)	199,7 (191,0–206,0)
P _{A-a} O ₂ , мм рт. ст.	43,1 ± 2,2	46,9 ± 2,3
C _{a-v} O ₂ , мл/л	50,3 (37,6–55,8)	59,0 (40,6–73,7)
KVO ₂ , %	29,5 (23,3–34,7)	35,1 (25,9–42,2)
V _A /Q	1,3 (1,0–1,5)	1,18 (0,97–1,46)
Qs/Qt, %	13,3 ± 1,1	18,5 ± 2,0 ⁴
гемоглобин, г/л	150,7 ± 2,6	154,3 ± 3,4
NT-proBNP (по отн. к верхней границе нормы)	0,92 (0,5–1,3)	1,12 (0,3–2,0)
6MT (по отн. к расчетной норме), %	82,9 ± 6,3	75,2 ± 6,2

Достоверность различий показателей гемодинамики пациентов с ХОБЛ между группами с незначительными (ОФВ₁ > 50% от нормы) и выраженными (ОФВ₁ < 50% от нормы) нарушениями внешней вентиляции:

¹ – $U = 71,0$; $p = 0,021$; ² – $p < 0,001$; ³ – $U = 56,0$; $p = 0,004$; ⁴ – $p = 0,025$.

Убедительного влияния нарушений внешней вентиляции на переносимость физической нагрузки в тесте с 6MT не выявлено.

Поскольку риск обострения ХОБЛ и нарушения внешней вентиляции влияют на парциальное давление O₂ и насыщение гемоглобина O₂ в артериальной крови, изучена выраженность влияния риска обострения ХОБЛ и нарушения внешней вентиляции на PaO₂, SaO₂. Установлено, что коэффициент корреляции Спирмена (ρ) между PaO₂ и группами риска обострения ХОБЛ составил –0,61 ($p < 0,001$), ρ между PaO₂ и классами тяжести нарушения внешней вентиляции составил –0,57 ($p < 0,001$). При оценке связи между риском обострения ХОБЛ, тяжестью нарушений внешней вентиляции и PaO₂ с помощью построения регрессионной модели

«Главные эффекты» модуля GLM Statistica 10.0 (функция потерь оценена по методу наименьших квадратов) установлено, что 30,3% исходной дисперсии PaO₂ объясняется риском обострения ХОБЛ (коэффициент корреляции $R = 0,56$, $p < 0,001$) и на 29,9% тяжестью нарушений внешней вентиляции (коэффициент корреляции $R = 0,54$, $p < 0,001$). Действие же обоих факторов объясняет не более 43,4% исходной дисперсии PaO₂ (коэффициент множественной корреляции $R = 0,66$, $p < 0,001$).

Коэффициент корреляции Спирмена (ρ) между SaO₂ и группами риска обострения ХОБЛ составил –0,57 ($p < 0,001$), ρ между SaO₂ и классами тяжести нарушения внешней вентиляции составил –0,54 ($p = 0,001$). Группы риска обострения ХОБЛ на 28,9% связаны с исходной дисперсией SaO₂ (коэффициент корреляции

$R = 0,54, p = 0,001$), классы тяжести нарушения внешней вентиляции на 25,9% связаны с исходной дисперсией SaO_2 (коэффициент корреляции $R = 0,51, p = 0,002$). Действие обоих факторов объясняет 39,6% исходной дисперсии SaO_2 (коэффициент множественной корреляции $R = 0,63, p < 0,001$).

Сопоставимые результаты получены при построении регрессионной модели «Главные эффекты» модуля GLZ Statistica 10.0 (функция потерь оценена по методу максимума правдоподобия). Логарифм функции правдоподобия ($\log(L)$) в модели « PaO_2 -риск обострения ХОБЛ» составляет $-110,4$ ($\chi^2 = 17,8, p < 0,001$), $\log(L)$ в модели « PaO_2 -тяжесть нарушения внешней вентиляции» составляет $-111,1$ ($\chi^2 = 16,4, p < 0,001$). Логарифм функции правдоподобия ($\log(L)$) в модели « SaO_2 -риск обострения ХОБЛ» составляет $-69,7$ ($\chi^2 = 11,3, p < 0,001$), $\log(L)$ в модели « SaO_2 -тяжесть нарушения внешней вентиляции» составляет $-70,4$ ($\chi^2 = 9,9, p = 0,001$).

Таким образом, общее состояние здоровья у пациентов с ХОБЛ, связанное с риском обострения заболевания, по сравнению с выраженностью нарушений внешней вентиляции в большей степени влияет на парциальное давление O_2 и насыщение гемоглобина O_2 в артериальной крови (PaO_2, SaO_2). **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 соотношение значения данного показателя пациента к верхней границе возрастной нормы. Подгруппа пациентов с повышением NT-proBNP формировалась под контролем медианного одновыборочного критерия: медиана отношения показателя к верхней границе нормы значимо отличалась от 1,0 ($p < 0,001$). Между пациентами, разделенными на 2 группы по значениям NT-proBNP, установлено достоверное различие по содержанию O_2 в артериальной крови – CaO_2 ($201,2 \pm 2,7$ и $183,0 \pm 3,3$ мл/л при нормальных и повышенных значениях NT-proBNP соответственно, $p < 0,001$) и содержанию гемоглобина – Hb ($155,6 \pm 2,4$ и $142,0 \pm 2,6$ г/л при нормальных и повышенных значениях NT-proBNP соответственно, $p < 0,001$) (табл. 4). 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 6-минутной ходьбой.

Таблица 4. Показатели гемодинамики у пациентов с ХОБЛ в зависимости от значений NT-proBNP, $M \pm m, Me$ (25–75%)

Показатели гемодинамики	NT-proBNP в норме N = 21 чел.	NT-proBNP выше нормы N = 12 чел.
Q, л/мин	5,6 ± 0,7	5,4 ± 0,6
Q/N, %	91,7 (71,4–102,1)	66,9 (54,2–82,1)
СИ, л/(м ² ×мин)	4,5 ± 0,4	3,8 ± 0,4
ОПСС, дин×с×см ⁻⁵	1213,6 (962,5–1606,7)	1469,5 (1220,0–1860,3)
Δ O_2 , мл/мин	1348,6 ± 150,8	977,6 ± 112,5
$PaCO_2$, мм рт. ст.	38,7 (36,8–42,0)	35,6 (32,7–39,6)
PaO_2 , мм рт. ст.	68,9 ± 2,0	69,7 ± 2,7
SaO_2 , %	95,5 (93,7–96,8)	95,1 (92,9–96,4)
CaO_2 , мл/л	201,2 ± 2,7	183,0 ± 3,3 ¹
$P_{a-a}O_2$, мм рт. ст.	43,5 ± 1,8	47,0 ± 3,0
$C_{a-a}O_2$, мл/л	50,7 (36,9–66,4)	51,6 (41,1–56,0)
KVO_2 , %	29,6 (22,3–39,2)	31,2 (27,9–35,7)
V_A/Q	1,1 (0,97–1,34)	1,4 (1,25–1,59)
Qs/Qt, %	15,9 ± 1,3	14,5 ± 2,3
гемоглобин, г/л	155,6 ± 2,4	142,0 ± 2,6 ²
NT-proBNP (по отн. к верхней границе нормы)	0,4 (0,2–0,9)	1,9 (1,5–2,7) ³
6МТ (по отн. к расчетной норме), %	84,5 ± 5,4	71,0 ± 7,3

Достоверность различий показателей гемодинамики пациентов с ХОБЛ между группами с нормальными и повышенными значениями NT-proBNP: ^{1, 2, 3} – $p < 0,001$.

При анализе ЭХО-кардиографических показателей установлено только расширение размеров левого предсердия в группе пациентов с повышением NT-proBNP ($33,2 \pm 1,9$ ($0,8 \pm 0,05\%$ от нормы) и $43,3 \pm 5,4$ ($1,1 \pm 0,1\%$ от нормы) мл при нормальных и повышенных значениях NT-proBNP соответственно, $p = 0,039$). Для того, чтобы выявить факторы и выраженность их влияния на уровень NT-proBNP у пациентов с ХОБЛ, проведен регрессионный анализ в рамках мо-

дуля GLZ программы Statistica 10.0. Установлено, что повышение уровня NT-proBNP в исследуемой группе наиболее значимо определяется снижением содержания O_2 в артериальной крови – CaO_2 ($W = 61,1; p < 0,001$), утолщением межжелудочковой перегородки в диастолу – МЖПд ($W = 6,17; p = 0,01$), увеличением конечно-диастолического размера левого желудочка – КДР ЛЖ ($W = 4,67; p = 0,03$), нарастанием индекса массы миокарда левого желудочка – ИММ ЛЖ ($W = 4,5; p = 0,03$),

нарушением расслабления левого желудочка – IVRT ($W = 4,0$; $p = 0,03$) (рис. 1).

По данным ЭхоКГ проводилась диагностика диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ). Критериями ДД ЛЖ считались: увеличение времени изоволюмического расслабления (IVRT) более 100 мс, снижение соотношения амплитуд потоков Е/А на митральном клапане менее 1,0 и повышение времени замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка (DT) более 220 мс [35]. Критерии ДД ЛЖ установлены у 28 пациентов (84,8%). В связи с тем, что пациенты с ХОБЛ находились в старшей возрастной категории (медиана возраста 70 лет (63–75 лет)), выявить причину развития ДД ЛЖ (влияние болезни или процессов естественного старения) не представляется возможным. Развитие ДД ЛЖ у пациентов с ХОБЛ не ассоциировалось с какими-либо изменениями системной и внутрисердечной гемодинамики. Поэтому проведено изучение внутрисердечной гемодинамики у пациентов при разделении их на группы по размерам правого и левого предсердий (табл. 5, табл. 6).

Карта Парето статистики Вальда (W)
Переменная: NT-proBNP

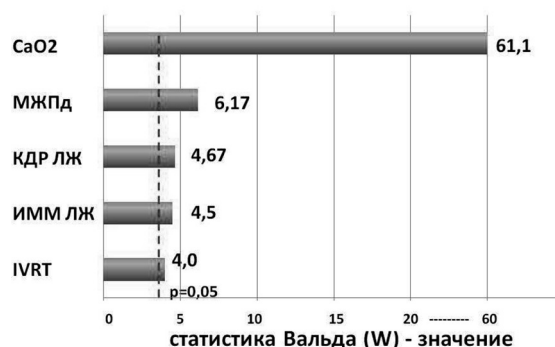


Рис. 1. Гистограмма, показывающая выраженность влияния содержания O_2 в артериальной крови (CaO_2), толщины межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд), конечнодиастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), времени изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT) на значения NT-proBNP относительно возрастной нормы

Таблица 5. Значения некоторых структурных и функциональных показателей работы правых отделов сердца, полученных при выполнении ЭхоКГ, у пациентов с ХОБЛ в зависимости от размеров правого предсердия, $M \pm m$

Показатели ЭХО-КГ	Объем правого предсердия в норме N = 18 чел.	Объем правого предсердия выше нормы N = 15 чел.
Объем правого предсердия (мл) (VПП)	28,1 ± 1,1	42,3 ± 1,2 ¹
Скорость регургитации на ТКК, м/с (vрегТКК)	2,3 ± 0,1	2,7 ± 0,2 ²
Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), мм рт. ст.	27,4 ± 2,0	35,9 ± 3,8 ³
Четырехкамерная позиция: Правый желудочек: размер 1, мм (ПЖ 1)	33,9 ± 0,7	37,0 ± 1,0 ⁴
Четырехкамерная позиция: Правый желудочек: размер 2, мм (ПЖ 2)	65,7 ± 1,9	60,3 ± 2,2

Достоверность различий некоторых структурных и функциональных показателей работы сердца пациентов с ХОБЛ между группами с нормальными и повышенными размерами правого предсердия:

¹ – $p < 0,001$; ² – $p = 0,047$; ³ – $p = 0,048$; ⁴ – $p = 0,016$.

Таблица 6. Значения некоторых структурных и функциональных показателей работы левых отделов сердца, полученных при выполнении ЭхоКГ, у пациентов с ХОБЛ в зависимости от размеров левого предсердия, $M \pm m$, Me (25–75%)

Показатели ЭХО-КГ	Объем правого предсердия в норме N = 27 чел.	Объем правого предсердия выше нормы N = 6 чел.
Объем левого предсердия (мл) (VЛП)	33,5 (27,2–38,2)	53,4 (47,1–57,2) ¹
Конечнодиастолический размер ЛЖ (КДР), см	4,7 ± 0,04	5,0 ± 0,05 ²
Конечносистолический размер ЛЖ (КСР), см	2,9 (2,7–3,0)	3,4 (3,1–3,5) ³
Конечнодиастолический объем ЛЖ (КДО), мл	100,9 ± 2,1	115,5 ± 3,1 ⁴
Конечносистолический объем ЛЖ (КСО), мл	32,0 (27,0–35,0)	46,0 (38,0–51,0) ⁵
Фракция выброса ЛЖ, %	69,5 ± 0,9	62,0 ± 3,6 ⁶
Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ), г/м ²	118,3 ± 4,2	149,1 ± 11,6 ⁷
Четырехкамерная позиция: Левый желудочек: размер 1, мм (ЛЖ 1)	46,0 (45,0–49,0)	48,0 (45,0–51,0)
Четырехкамерная позиция: Левый желудочек: размер 2, мм (ЛЖ 2)	65,8 ± 0,9	72,9 ± 1,4 ⁸

Достоверность различий некоторых структурных и функциональных показателей работы сердца пациентов с ХОБЛ между группами с нормальными и повышенными размерами левого предсердия: ¹ – $U = 0,0$; $p < 0,001$; ² – $p = 0,002$; ³ – $U = 24,5$; $p = 0,006$; ⁴ – $p = 0,004$; ⁵ – $U = 24,5$; $p = 0,006$; ⁶ – $p = 0,006$; ⁷ – $p = 0,005$; ⁸ – $p = 0,027$.

У пациентов с увеличенными размерами правого предсердия ассоциируется повышение скорости регургитации на ТКК ($2,3 \pm 0,1/2,7 \pm 0,2$ м/с у лиц с нормальными и увеличенными размерами предсердия соответственно, $p = 0,047$), повышение СДЛА ($27,4 \pm 2,0/35,9 \pm 3,8$ мм рт. ст. у лиц с нормальными и увеличенными размерами предсердия соответственно, $p = 0,048$), расширение правого желудочка ($33,9 \pm 0,7/37,0 \pm 1,0$ мм у лиц с нормальными и увеличенными размерами предсердия соответственно, $p = 0,016$). Таким образом, повышение давления в легочной артерии приводит к расширению правого желудочка и правого предсердия у пациентов с ХОБЛ. Однако в данном исследовании не удалось выявить связь изменений со стороны правых отделов сердца с изменениями NT-proBNP в крови.

У лиц с ХОБЛ расширение левого предсердия ассоциируется с увеличением размеров и объемов левого желудочка (КДР $4,7 \pm 0,04/5,0 \pm 0,05$ см у лиц с нормальными и увеличенными размерами ЛП соответственно, $p = 0,002$; КСР $2,9 (2,7-3,0)/3,4 (3,1-3,5)$ см у лиц с нормальными и увеличенными размерами ЛП соответственно, $p = 0,006$; КДО $100,9 \pm 2,1/115,5 \pm 3,1$ мл у лиц с нормальными и увеличенными размерами ЛП соответственно, $p = 0,004$; КСО $32,0 (27,0-35,0)/46,0 (38,0-51,0)$ мл у лиц с нормальными и увеличенными размерами ЛП соответственно, $p = 0,006$), повышением индекса массы миокарда (у пациентов с нормальными размерами ЛП $118,3 \pm 4,2$ г/м², у пациентов с увеличенными размерами ЛП $149,1 \pm 11,6$ г/м², $p = 0,05$), снижением фракции выброса (у пациентов с нормальными размерами ЛП $69,5 \pm 0,9\%$, у пациентов с увеличенными размерами ЛП $62,0 \pm 3,6\%$, $p = 0,006$). Таким образом, у части пациентов с ХОБЛ прослеживается процесс ремоделирования левого желудочка, **который ассоциируется с увеличением уровня NT-proBNP в крови** (рис. 1).

Влияние некоторых патогенетических факторов на параметры функционирования ССС у лиц с ХОБЛ. На рис. 2 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 основными причинами снижения PaO_2 являются нарастание шунтирование крови в малом круге

(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 шунтирования крови в малом круге (Qs/Qt , $p < 0,001$) и уменьшение связанного с этим V_d/Q ($p = 0,01$), повышение функционально мертвого пространства V_d/V_t , $p = 0,02$ (влияние эмфиземы легких на процесс насыщения артериальной крови O_2). Повышение коэффициента утилизации O_2 периферическими тканями – KVO_2 ($p < 0,001$) является проявлением компенсации на снижение содержания O_2 в артериальной крови.

На рис. 3 приведены результаты изучения факторов, влияющих на содержание O_2 в артериальной крови (SaO_2) и шунтирование крови в малом круге кровообращения (Qs/Qt). SaO_2 определяется, главным образом, уровнем гемоглобина в крови ($p < 0,001$) и насыщением гемоглобина артериальной крови кислородом – SaO_2 ($p = 0,041$). На SaO_2 также оказывает влияние Qs/Qt ($p < 0,001$). Коэффициент утилизации O_2 ($p < 0,001$) связан с SaO_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 систолическим давлением в легочной артерии (СДЛА) ($p = 0,014$).

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ отмечается снижение давления (PaO_2) и содержания O_2 (SaO_2) в артериальной крови, а также повышение шунтирования крови в малом круге (Qs/Qt) и альвеоло-артериальной разницы по O_2 ($P_{A-a}O_2$) относительно установленных для этих показателей нормальных референтных интервалов. Снижение показателей оксигенации артериальной крови (SaO_2 , PaO_2) у пациентов с ХОБЛ ассоциировано главным образом с нарастанием риска обострения заболевания и 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 ($PaCO_2$).

Определенно можно утверждать, что у пациентов с ХОБЛ существенным фактором риска поражения миокарда является снижение содержания O_2 в артериальной крови (SaO_2 , мл/л). Повышенные значения NT-proBNP у этих лиц ассоциируются также с признаками ремоделирования левого желудочка. Значения NT-proBNP не связаны с переносимостью физической нагрузки.

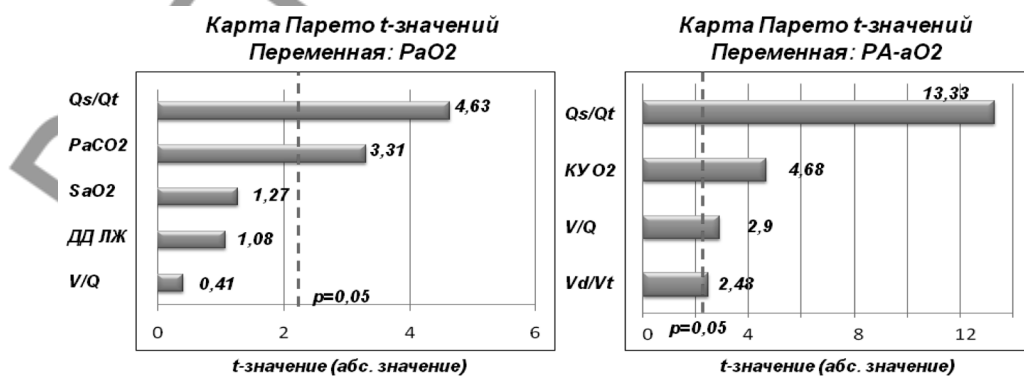


Рис. 2. Гистограммы, показывающие выраженность влияния патогенетических факторов на PaO_2 и $P_{A-a}O_2$ у пациентов с ХОБЛ

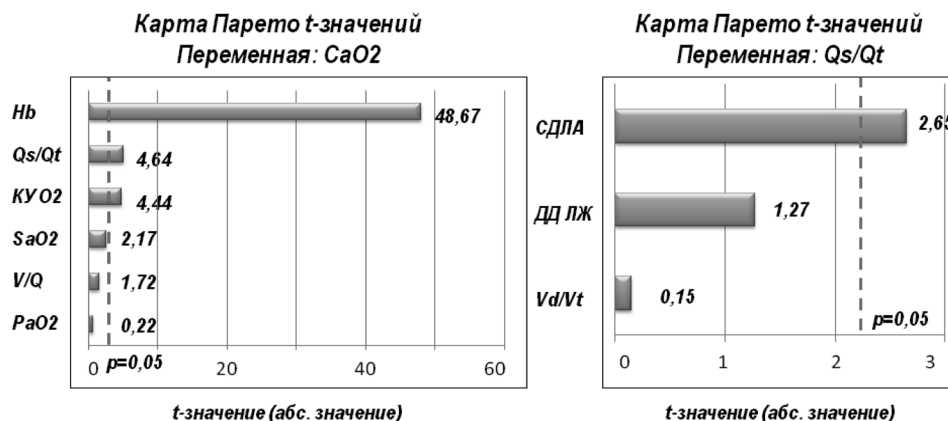


Рис. 3. Гистограммы, показывающие выраженность влияния патогенетических факторов на CaO_2 и Qs/Qt у пациентов с ХОБЛ

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 ($\text{P}_{\text{A-a}}\text{O}_2$) и систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) у пациентов с ХОБЛ, является шунтирование крови в малом круге кровообращения (Qs/Qt).

Литература

1. Can disease management target patients most likely to generate high costs? The impact of comorbidity / Charlson M., Charlson R. E., Briggs W. et al. // J. Gen. Intern. Med. – 2007. – № 4. – P. 464–469.
2. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance / Boyd C. M., Darer J., Boult C. et al. // JAMA. – 2005. – № 6. – P. 716–724.
3. Fabbri, L. M., Ferrari R. Chronic disease in the elderly: back to the future of internal medicine / Breathe. – 2006. – № 1. – P. 40–49.
4. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001 / Holguin F., Folch E., Redd S. C. et al. // Chest. – 2005. – № 4. – P. 2005–2011.
5. Mortality in COPD: role of comorbidities / Sin D. D., Anthonisen N. R., Soriano J. B. et al. // Eur. Respir. J. – 2006. – № 28. – P. 1245–1257.
6. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease / Antonelli-Incalzi R., Fuso L., De Rosa M. et al. // Eur. Respir. J. – 1997. – № 10. – P. 2794–2800.
7. Brody, J. S. State of the art. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, and lung cancer / Proc. Am. Thorac. Soc. – 2006. – №6. – P. 535–537.
8. The influence of chronic respiratory conditions on health status and work disability / Eisner M. D., Yelin E. H., Trupin L. et al. // Am. J. Public Health. – 2002. – № 9. – P. 1506–1513.
9. Agustí A. G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / Proc. Am. Thorac. – 2005. – №4. – P. 367–370.
10. Sin D. D., Man S. F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality / Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – 1. – P. 8–11.
11. Increased incidence of myocardial infarction and stroke in hypertensive men with reduced lung function / Engström G., Hedblad B., Valind S. et al. // J. Hypertens. – 2001. – № 2. – P. 295–301.
12. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD / Donaldson G. C., Hurst J. R., Smith C. J. // Chest. – 2010. – № 5. – P. 1091–7.
13. Cardiovascular Comorbidity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Literature Review / Müllerova H., Agustí A., Erqou S. et al. // Chest. – 2013. – № 10. – P. 1378–1384.
14. The impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST Trial / Mentz R. J., Schmidt P. H., Kwasny M. J., Ambrosy A. P. et al. // J. Card. Fail. – 2012. – № 7. – P. 515–23.
15. 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. – № 4. – P. 337–49.
16. Kawut, S. M. COPD: Cardiopulmonary Disease? // Eur. Respir. J. – 2013. – № 41. – P. 1241–1243.
17. 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. – № 4. – P. 337–349.
18. Potential Mechanisms Linking Atherosclerosis and Increased Cardiovascular Risk in COPD: Focus On Sirtuins / Corbi G., Bianco A., Turchiarelli V. et al. // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – № 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.: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.
20. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2006) - MCR VISION, Inc., 2006–88 с.
21. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure / Yoshihiko S., Ogawa A., Yamashita T. et al. // European Journal of Heart Failure. – 2004. – №6. – P. 295–300.
22. NT-proBNP independently predicts long term mortality after acute exacerbation of COPD – a prospective cohort study / Didrik A., Høiseith J., Omland T. et al. // Respiratory Research. – 2012. – № 13. – P. 97.
23. NT-proBNP: a new diagnostic screening differentiate between patients with normal left ventricular systolic function / Bay M., Kirk V., Parner J. et al. // Heart. – 2003. – № 89. – P. 150–154.
24. Utility of NT-proBNP for Identifying LV Failure in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis / Qing-ping W., Xiao-zhi C., Xue-dong W. et al. // PLOS ONE. – 2013. – № 1. – P. 1–8.
25. Ермолкевич, Р. Ф., Лапицкий Д. В., Метельский С. М., Ряполов А. Н. Способ оценки функции органов дыхания с использованием анализа газов (CO_2 и O_2) выдыхаемого воздуха и пульсоксиметрии / Рационализаторское предложение, 2014 г.
26. Возможности капнометрии в скрининге заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы / Лапицкий Д. В., Ермолкевич Р. Ф., Метельский С. М. и др. // Военная медицина. № 1. – 2014. – С. 54–57.
27. Методика физиологической оценки функционирования органов дыхания (на основе изучения кислородного ста-

☆ Оригинальные научные публикации Лечебно-профилактические вопросы

туса артериальной крови и газов выдыхаемого воздуха – O₂, CO₂) / Лапицкий Д. В., Ермолкевич Р. Ф., Метельский и др. // Актуальные вопросы функциональной диагностики. Диагностические возможности в практике лечащего врача: материалы науч.-практ. конференции с межд. участием (25–26 сентября 2013 г.). – Заречный, 2013. – С. 136–138.

28. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у лиц с ХОБЛ / Лапицкий Д. В., Ряполов А. Н. Ермолкевич Р. Ф. и др. // VI Всероссийская конференция «Функциональная диагностика – 2014», 28–30 мая 2014 г., – Реал Тайм, – 2014. – С. 154–155.

29. Халафян, А. А. Statistica 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. – М.: Бином, – 2010. – 496 с.

30. Петри, А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика / пер. с англ. Леонова В. П. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 168 с.

31. Лапач, С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – Киев: Морион, 2001. – 408 с.

32. Фирменное руководство по программе STATISTICA – <http://www.statsoft.ru>.

33. Гриппи, М. А. Патофизиология легких. – М.: Бином, 1997. – 327 с.

34. Пульмонология. Национальное руководство / Российское респираторное общество // под ред. А. Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 960 с.

35. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине / под ред. П. Либби и др.; пер. с англ. Под ред. Р. Г. Оганова. – М.: Рид Элсивер, 2010. – Т. 1. – Гл. 14. – С. 261–363.

Поступила 5.06.2014 г.