

## ВЛИЯНИЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Авдеев С. Н.<sup>1,2</sup>, Гайнитдинова В. В.<sup>1</sup>, Царева Н. А.<sup>1,2</sup>, Мерзоева З. М.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Изучить особенности клинического течения, предикторы повторных госпитализаций и летальности у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от наличия и степени тяжести легочной гипертензии (ЛГ).

**Материал и методы.** В исследование было включено 288 пациентов ХОБЛ (II-IV степени тяжести, GOLD 2016; мужчин 276, женщин 12; средний возраст 59,5±9,27 лет; стаж курения 23,1±11,42 пачка/лет; 2,4±0,89 обострений в течение года; индекс массы тела (ИМТ) 27,2±12,06 кг/м<sup>2</sup>). В зависимости от наличия и степени повышения систолического давления в легочной артерии (СДЛА) пациенты были разделены на три группы: 1-я — без ЛГ (СДЛА <40 мм рт.ст., n=168), 2-я — с умеренной ЛГ (СДЛА 40-55 мм рт.ст., n=101), 3-я группа — с тяжелой ЛГ (СДЛА >55 мм рт.ст., n=19).

**Результаты.** Повышение СДЛА выявлено у 120 (41,7%) пациентов: умеренная ЛГ — у 101 (35,1%) пациента, тяжелая ЛГ — у 19 (6,6%) пациентов. Показано, что наличие и степень тяжести ЛГ увеличивают выраженность клинических проявлений ХОБЛ, гемодинамических нарушений, повышают частоту повторных госпитализаций и риск летальности. Предикторами повторных госпитализаций у больных ХОБЛ являются повышенный уровень СДЛА и концентрация С-реактивного белка (СРБ); предикторами летальности — выраженность симптомов по шкале САТ, одышки по шкале Borg, частота обострений в течение года, размеры правого предсердия, степень повышения СДЛА, концентрация СРБ, фибриногена, N-концевые предшественники натрийуретического пептида С типа (NT-proCNP) и мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови.

**Заключение.** ЛГ у больных ХОБЛ в большинстве случаев — умеренная, усиливает выраженность клинических проявлений, гемодинамических нарушений, имеет лишь умеренные корреляционные взаимосвязи с нарушением функции внешнего дыхания, увеличивает частоту госпитализаций и риск летальности. Выживаемость больных ХОБЛ с ЛГ зависит от степени ее тяжести.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):173–178

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-173-178>

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия, гемодинамические нарушения, клинические проявления, предикторы повторных госпитализаций, летальности, выживаемость.

## INFLUENCE OF PULMONARY HYPERTENSION ON CLINICAL COURSE AND PROGNOSIS OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Avdeev S. N.<sup>1,2</sup>, Gajnitdinova V. V.<sup>1</sup>, Tsareva N. A.<sup>1,2</sup>, Merzhoeva Z. M.<sup>1,2</sup>

**Aim.** Evaluation of clinical specifics, predictors of repeat hospitalizations and mortality in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients according to pulmonary hypertension (PH) severity grade.

**Material and methods.** To the study, 288 COPD patients included (II-IV severity grade, GOLD 2016; males 276, females 12; mean age 59,5±9,27 y.o., smoking 23,1±11,42 pack/years; 2,4±0,89 exacerbations annually, body mass index (BMI) 27,2±12,06 kg/m<sup>2</sup>). According to the presence and grade of systolic pressure increase in pulmonary artery (SPPA) the patients were selected to three groups: 1st — with no PH (SPPA <40 mmHg, n=168), 2nd — with moderate PH (SPPA 40-55 mmHg, n=101), 3rd — with severe PH (SPPA >55 mmHg, n=19).

**Results.** Increase of SPPA was found in 120 (41,7%) patients: moderate PA — in 101 (35,1%), severe PH — 19 (6,6%). It was shown that the presence and severity of PH do increase the severity of clinical signs of COPD, hemodynamic disorders, increase the rate of repeat hospitalizations and mortality rate. The predictors of repeat hospitalizations in COPD patients are increased SPPA and C-reactive protein concentration (CRP); mortality predictors are severity of symptoms by САТ, Borg dyspnea, number of exacerbations during one year, size of the right

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия.

Авдеев С. Н. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии лечебного факультета, руководитель клинического отдела, Гайнитдинова В. В.\* — д.м.н., профессор кафедры пульмонологии лечебного факультета, Царева Н. А. — к.м.н., доцент кафедры пульмонологии лечебного факультета, зав. лабораторией дыхательной недостаточности, Мерзоева З. М. — к.м.н., ассистент кафедры пульмонологии лечебного факультета, н.с. лаборатории дыхательной недостаточности.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
ivv\_08@mail.ru

АВ — альвеолярная вентиляция, ДСЛ — диффузионная способность легких, ИМТ — индекс массы тела, ЛГ — легочная гипертензия, ОЕЛ — общая емкость легких, ООЛ — остаточный объем легких, ОР — отношение рисков, ОФV<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1 секунду, ОФV<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — модифицированный индекс Тиффно, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СРБ — С-реактивный белок, ФДВ — функция внешнего дыхания, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, 6МШП — 6-минутная шаговая проба, САТ — тест оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test), GOLD — глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких, mMRC — модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council questionnaire), NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, NT-proCNP — N-концевой предшественник натрийуретического пептида С типа.

Рукопись получена 21.02.2018

Рецензия получена 07.03.2018

Принята к публикации 14.03.2018

Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):173–178

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-173-178>

## INFLUENCE OF PULMONARY HYPERTENSION ON CLINICAL COURSE AND PROGNOSIS OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Avdeev S. N.<sup>1,2</sup>, Gajnitdinova V. V.<sup>1</sup>, Tsareva N. A.<sup>1,2</sup>, Merzhoeva Z. M.<sup>1,2</sup>

**Aim.** Evaluation of clinical specifics, predictors of repeat hospitalizations and mortality in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients according to pulmonary hypertension (PH) severity grade.

**Material and methods.** To the study, 288 COPD patients included (II-IV severity grade, GOLD 2016; males 276, females 12; mean age 59,5±9,27 y.o., smoking 23,1±11,42 pack/years; 2,4±0,89 exacerbations annually, body mass index (BMI) 27,2±12,06 kg/m<sup>2</sup>). According to the presence and grade of systolic pressure increase in pulmonary artery (SPPA) the patients were selected to three groups: 1st — with no PH (SPPA <40 mmHg, n=168), 2nd — with moderate PH (SPPA 40-55 mmHg, n=101), 3rd — with severe PH (SPPA >55 mmHg, n=19).

**Results.** Increase of SPPA was found in 120 (41,7%) patients: moderate PA — in 101 (35,1%), severe PH — 19 (6,6%). It was shown that the presence and severity of PH do increase the severity of clinical signs of COPD, hemodynamic disorders, increase the rate of repeat hospitalizations and mortality rate. The predictors of repeat hospitalizations in COPD patients are increased SPPA and C-reactive protein concentration (CRP); mortality predictors are severity of symptoms by САТ, Borg dyspnea, number of exacerbations during one year, size of the right atrium, grade of SPPA increase, CRP concentration, fibrinogen, N-terminal precursors of C-natriuretic peptide (NT-proCNP) and brain peptide (NT-proBNP) in the blood.

**Conclusion.** PH in COPD patients in most cases is moderate, and it worsens the clinical picture, hemodynamic disorders, shows only moderate correlation with breathing disorders, increases the rate of rehospitalizations and mortality risk. The survival rate of COPD and PH patients depends on the severity.

**Russ J Cardiol.** 2018;23(6):173–178  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-173-178>

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, hemodynamic disorders, clinical presentation, rehospitalization predictors, mortality, survival rate.

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (The Sechenov University) of the Ministry of Health, Moscow; <sup>2</sup>SRI of Pulmonology of FMBA, Moscow, Russia.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин хронической заболеваемости и смертности во всем мире [1, 2]. Наличие легочной гипертензии (ЛГ) при ХОБЛ ассоциируется с повышением летальности, риска повторных госпитализаций, увеличением затрат здравоохранения на лечение данной категории пациентов [3, 4]. ЛГ при ХОБЛ чаще бывает легкой и умеренной [5, 6], однако у некоторых больных встречается тяжелая ЛГ, “непропорциональная” степени ограничения воздушного потока [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей клинического течения, предикторов повторных госпитализаций и летальности у больных ХОБЛ в зависимости от наличия и степени ЛГ.

### Материал и методы

В исследование было включено 288 пациентов ХОБЛ (II-IV степени тяжести по спирометрической классификации GOLD [1]; мужчин — 276, женщин — 12; средний возраст  $59,5 \pm 9,27$  лет; стаж курения  $23,1 \pm 11,42$  пачка/лет; частота обострений в течение года  $2,4 \pm 0,89$ ; ИМТ  $27,2 \pm 12,06$  кг/м<sup>2</sup>). Критерием ЛГ с учетом параметров доплер-эхокардиографии было повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА)  $>40$  мм рт.ст. в покое [7]. В зависимости от наличия и степени повышения СДЛА пациенты были разделены на три группы: 1-я — без ЛГ (СДЛА  $<40$  мм рт.ст.,  $n=168$ ), 2-я — с умеренной ЛГ (СДЛА 40-55 мм рт.ст.,  $n=101$ ), 3-я группа — с тяжелой ЛГ (СДЛА  $>55$  мм рт.ст.,  $n=19$ ). Критериями исключения из исследования были: хроническая сердечная недостаточность (с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка  $<50\%$ ), портальная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии, заболевания соединительной ткани, ВИЧ-инфекция.

Пациенты включались в исследование только после подписания информированного согласия. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с рекомендациями GOLD [1]. У всех больных оценивались демографические показатели, интенсивность курения, индекс массы тела, симптомы, данные объективного, лабораторно-инструментального обследования, определялись сопутствующие заболевания, число обострений в течение последнего года. Для оценки питательного статуса пациентов использовался индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывался по общепринятой формуле:  $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . Для оценки выраженности симптомов использовался модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council (mMRC) questionnaire) и тест оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test (CAT)), переносимость физической нагрузки оценивалась с помощью 6-минутной шаговой пробы (6МШП) с последующим определением тяжести

одышки по шкале Borg [1]. Пульсоксиметрия ( $\text{SpO}_2$ ) проводилась с помощью пульсоксиметра Onyx 9500 (Nonin Nonin Medical, Inc., США) до и после 6-минутной шаговой пробы.

Комплексная оценка функции внешнего дыхания (ФВД) включала компьютерную спирометрию с определением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 секунду ( $\text{ОФВ}_1$ ), отношения  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ ; бодиплетизмографию с определением общей емкости легких (ОЕЛ), остаточного объема легких (ООЛ), внутригрудного объема (ВГО), отношения  $\text{ООЛ}/\text{ОЕЛ}$ ; исследования диффузионной способности легких (ДСЛ) методом одиночного вдоха, определения отношения  $\text{ДСЛ}/\text{альвеолярная вентиляция (АВ)}$ . Измерения проводились на оборудовании “Master Screen Body” (Erich Jaeger, Германия).

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) сердца проводилось на аппарате Philips En Visor CHD (Голландия) с применением стандартных доступов, изучались стандартные параметры гемодинамики. Оценка диастолической функции желудочков проводилась с помощью импульсно-волновой доплерографии. Контрольный объем устанавливался в полости левого желудочков на уровне концов створок митрального (МК) и трикуспидального (ТК) клапанов. Измерялись скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения желудочков и отношение  $\text{Е}/\text{А}$ . Определение максимального систолического давления в легочной артерии (СДЛА) проводилось с помощью непрерывно-волновой доплерографии. Систолический градиент давления между правым желудочком (ПЖ) и правым предсердием (ПП) рассчитывался по уравнению Бернулли с использованием пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации. Сумма транстрикуспидального градиента и давления в ПП принималась равной СДЛА (в отсутствие стеноза клапана легочной артерии). Согласно рекомендациям ESC/ERS (2016), критерием ЛГ считали СДЛА  $\geq 40$  мм рт.ст. [7].

Проводилось количественное определение С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови латексным иммунотурбидиметрическим методом (анализатор “Beckman Coulter” серии AU с использованием реагентов “CRP Latex”, Россия); фибриногена в плазме крови (анализатор АСК 2-01 — “Астра” с использованием наборов НПО “Ренам”, Россия). Плазменный уровень N-концевого натрийуретического пептида С типа (NTpro-CNP) и N-концевого мозгового натрийуретического пептида (NTpro-BNP) определяли иммуноферментным методом с помощью набора Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co KG, A-1210 (Австрия).

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ Statistica V.7.0 (Statsoft Inc, США). Для всех имеющихся выборок проводился анализ соответствия вида

распределения количественных признаков закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае, если распределение признаков в группах соответствовало нормальному закону распределения, для сравнения групповых средних использовался параметрический t-критерий Стьюдента. В противном случае сравнительный анализ групп проводился с помощью непараметрических методов. Для сравнения 3 групп использовался ранговый анализ вариаций по Краскеллу-Уоллису. В случае, если нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, проводилось парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна-Уитни. Количественные данные представлены в виде среднего ( $M$ )±SD или медианы ( $M$ ) с 25-75% интерквартильным размахом (IQR) и в абсолютных числах с указанием процентов. Для определения предикторов госпитальной летальности рассчитывалась модель пропорциональных рисков (Cox regression). Для оценки выживаемости пациентов в зависимости от признака использовался анализ Каплана-Майера. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Зависимость количественных показателей оценивалась с помощью корреляционного анализа.

### Результаты

Повышение СДЛА отмечалось у 120 пациентов (41,7%); умеренная ЛГ регистрировалась у 101 (35,1%) пациентов, тяжелая ЛГ — у 19 (6,6%) пациентов (рис. 1). Группы пациентов не различались по возрасту, длительности заболевания. Однако интенсивность курения и частота обострений заболевания в течение года были статистически значительно выше у пациентов с тяжелой ЛГ по сравнению с пациентами без ЛГ и умеренной ЛГ.

Тяжелая ЛГ отмечалась, в основном, у пациентов с IV функциональной степенью по GOLD, в то время как умеренная ЛГ наблюдалась в половине случаев у пациентов как с III, так и с IV степенью ХОБЛ. В зави-

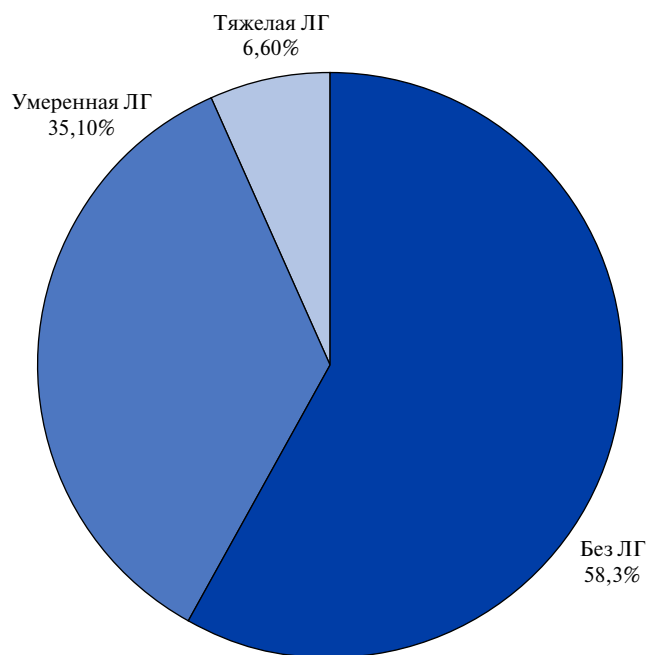


Рис. 1. Распространенность ЛГ у больных ХОБЛ.

симости от степени ХОБЛ уровень СДЛА у исследуемых больных распределился следующим образом: у пациентов со II степенью среднее СДЛА составляло  $33,5 \pm 10,37$  мм рт.ст., с III степенью —  $35,8 \pm 10,23$  мм рт.ст., с IV степенью —  $45,7 \pm 9,48$  мм рт.ст.

Жалобы на кашель отмечались практически у всех пациентов исследуемых групп, кровохарканье наблюдалось только в группе больных с тяжелой ЛГ. Одышка различной степени тяжести наблюдалась у всех больных.

Также пациенты жаловались на боль и чувство дискомфорта, стеснения в области сердца (табл. 1), снижение переносимости физической нагрузки и появление отеков нижних конечностей.

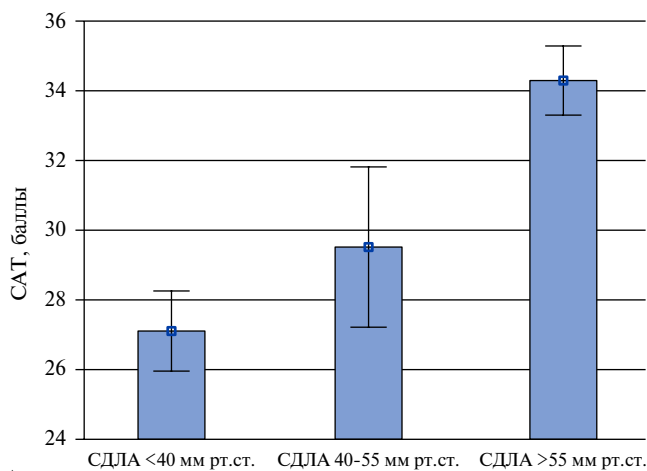
Явления изменения фаланг пальцев по типу “барабанных палочек” и грудной клетки по типу

Таблица 1

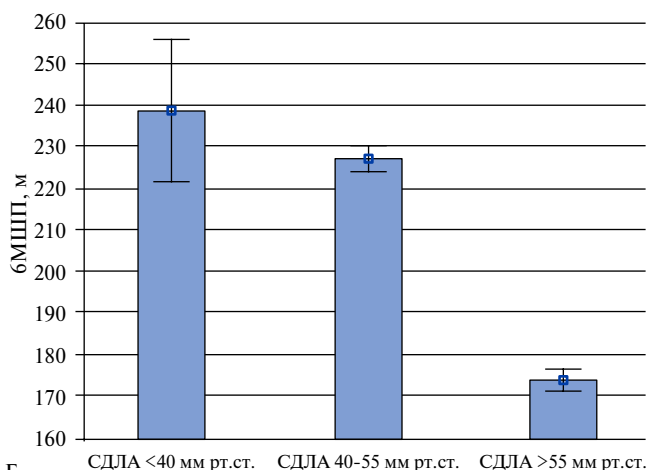
### Клинические признаки и симптомы, указывающие на наличие ЛГ у больных ХОБЛ

Жалобы и симптомы	СДЛА <40 мм рт.ст. n=168		СДЛА 40-55 мм рт.ст. n=101		СДЛА >55 мм рт.ст. n=19	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Кашель	156	92,8	96	95,0	17	89,5
Кровохарканье	-	-	-	-	1	5,3
• одышка при умеренной физической нагрузке	121	72,0	26	25,7	-	-
• одышка при незначительной физической нагрузке	94	55,9	41	40,6	11	57,9
• одышка в покое	16	9,5	33	32,7	8	42,1
Боль, стеснение в груди	29	17,3	64	63,4	18	94,7
Акроцианоз	23	13,7	53	56,4	19	100
Бочкообразная грудная клетка	52	30,9	69	68,3	19	100
Набухание шейных вен	-	-	62	61,4	19	100

Примечание: СДЛА (систолическое давление в легочной артерии) <40 мм рт.ст. — нет ЛГ; СДЛА 40-55 мм рт.ст. — умеренная ЛГ, СДЛА >55 мм рт.ст. — тяжелая ЛГ.



А  
 Mean  
 Mean ± SE



Б  
 Mean  
 Mean ± SE

Рис. 2 (А, Б). Выраженность симптомов (А) и переносимость физической нагрузки (Б) у больных ХОБЛ в зависимости от наличия и степени тяжести ЛГ.

эмфизематозной имели место у 26 (15,4%) и 52 больных (30,9%) без ЛГ, у 48 (47,5%) и 69 больных (68,3%) с умеренной ЛГ, у 19 больных (100%) с тяжелой ЛГ. Набухание шейных вен, гепатомегалия, периферические отеки, акцент II тона на легочной артерии, в основном, отмечались у больных 2-й и 3-й групп. Асцит развился у 2 больных (10,5%) с тяжелой ЛГ.

У пациентов с ХОБЛ отмечалось значимое усиление выраженности симптомов по мере появления и усиления ЛГ. Выраженность симптомов по результатам mMRC и оценочного теста САТ у больных без ЛГ составила  $3,1 \pm 0,41$  баллов и  $27,1 \pm 6,30$  баллов, у больных с умеренной ЛГ —  $3,32 \pm 0,49$  баллов и  $29,5 \pm 5,62$  баллов, у больных с тяжелой ЛГ —  $3,9 \pm 0,32$  баллов и  $33,3 \pm 4,78$  баллов, соответственно (рис. 2 А). Проведение функциональных нагрузочных проб также выявило снижение переносимости физической

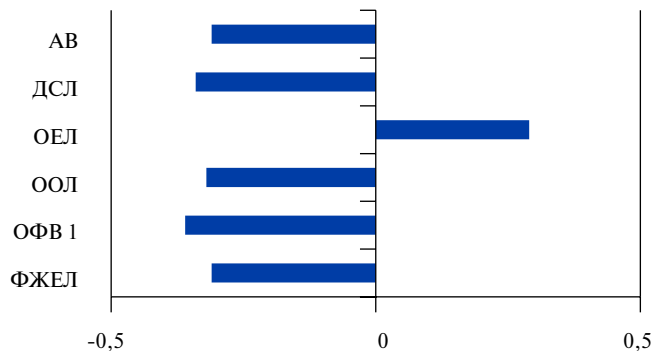


Рис. 3. Корреляционные взаимосвязи уровня СДЛА с показателями функции внешнего дыхания.

нагрузки по мере появления и нарастания тяжести ЛГ (рис. 2 Б).

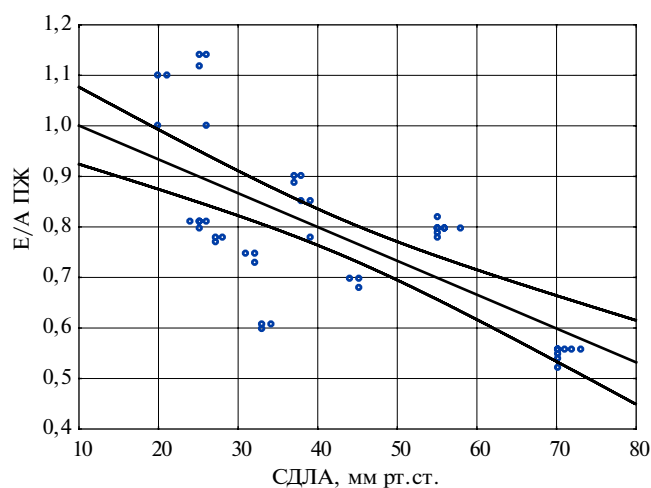
Средние спирометрические показатели в группах больных без ЛГ и умеренной ЛГ соответствовали III (тяжелой) степени тяжести. ФЖЕЛ составила  $66,5 \pm 17,95\%$  и  $61,6 \pm 16,13\%$  от должных; ОФВ<sub>1</sub> —  $38,7 \pm 16,89\%$  и  $32,9 \pm 15,71\%$  от должных; ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ —  $44,3 \pm 12,17\%$  и  $42,6 \pm 11,47\%$ , соответственно. Наиболее значимые нарушения ФДВ отмечались у пациентов с тяжелой ЛГ. Так, значительно ниже был показатель ФЖЕЛ, в среднем он составлял  $49,7 \pm 15,88\%$  от должных величин ( $p_{2-3} = 0,001$ ,  $p_{1-3} = 0,001$ ); ОФВ<sub>1</sub> соответствовал IV степени тяжести, в среднем составлял  $27,2 \pm 13,72\%$  от должных величин ( $p_{2-3} = 0,05$ ,  $p_{1-3} = 0,001$ ); отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ —  $46,2 \pm 13,10$  ( $p_{2-3} = 0,23$ ,  $p_{1-3} = 0,87$ ).

Определение легочных объемов показало статистически значимое увеличение ОЕЛ у больных с тяжелой ЛГ по сравнению с аналогичным показателем больных 1-й и 2-й групп; увеличение ООЛ у больных с умеренной и тяжелой ЛГ, по сравнению с ООЛ в группе больных без ЛГ. Корреляционный анализ выявил лишь умеренные отрицательные взаимосвязи уровня СДЛА с ФЖЕЛ ( $r = -0,31$ ,  $p = 0,05$ ), ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,36$ ,  $p = 0,04$ ), ООЛ ( $r = -0,32$ ,  $p = 0,05$ ), ДСЛ ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,03$ ), АВ ( $r = -0,36$ ,  $p = 0,04$ ); положительные взаимосвязи — с ОЕЛ ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,05$ ) (рис. 3).

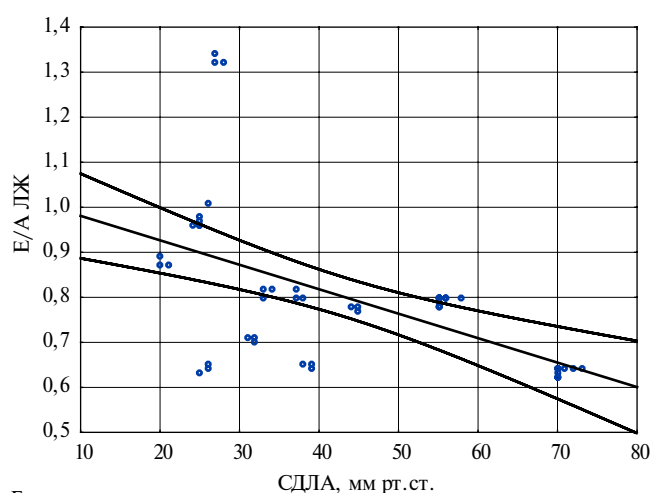
Изучение гемодинамики выявило усугубление процессов ремоделирования правых и левых отделов сердца, систолической, диастолической дисфункции обоих желудочков (рис. 4 А, Б), утолщение, парадоксальные движения межжелудочковой перегородки, выраженность трикуспидальной регургитации по мере появления и усиления степени тяжести ЛГ.

С помощью регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса были выявлены предикторы следующей госпитализации больных ХОБЛ в течение последующих 3 лет и летальности. Предикторами повторных госпитализаций стали уровень СДЛА (ОР 1,24; 95% ДИ 1,0-1,1;  $p = 0,02$ ) и концентрация СРБ (ОР 1,17; 95% ДИ 1,0-1,15;  $p = 0,04$ ).

В отношении летальности больных ХОБЛ, в качестве независимых предикторов определены выражен-



А



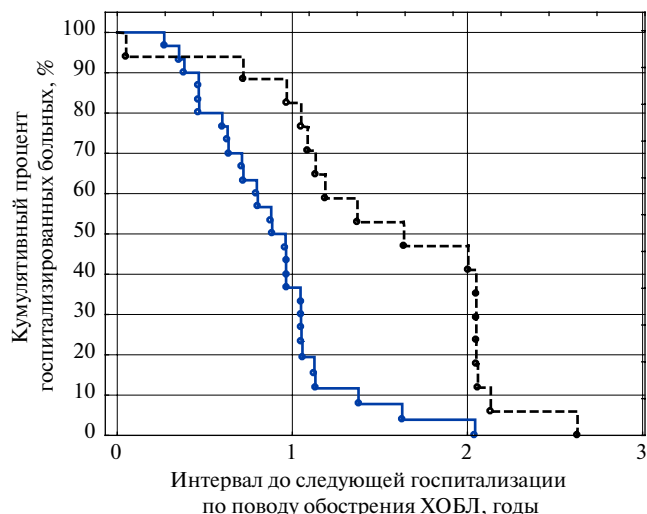
Б

Рис. 4 (А, Б). Корреляционная взаимосвязь СДЛА и диастолической дисфункции (Е/А) правого (А) и левого (Б) желудочков у больных ХОБЛ.

ность симптомов ХОБЛ по шкале САТ (ОР 1,36; 95% ДИ 1,2-1,5;  $p=0,001$ ), одышки по шкале Borg (ОР 3,69; 95% ДИ 1,1-0,9;  $p=0,001$ ), частота обострений в год (ОР 4,37; 95% ДИ 2,1-8,9;  $p=0,001$ ), СДЛА (ОР 1,34; 95% ДИ 1,0-1,1;  $p=0,009$ ), концентрация СРБ (ОР 1,18; 95% ДИ 1,1-1,2;  $p=0,001$ ), фибриногена (ОР 1,25; 95% ДИ 1,0-1,5;  $p=0,009$ ), NT-proCNP (ОР 1,32; 95% ДИ 1,2-2,6;  $p=0,001$ ) и NT-proBNP (ОР 1,6; 95% ДИ 1,7-6,9;  $p=0,001$ ).

Сравнительный анализ частоты повторных госпитализаций ХОБЛ в зависимости от наличия ЛГ со сроком наблюдения 3 года показал, что интервал между госпитализациями у пациентов с ЛГ статистически значимо короче, чем в группе больных ХОБЛ без ЛГ ( $\log\text{-Rank}=-4,55$ ,  $p=0,001$ ) (рис. 5).

Госпитальная летальность исследуемых больных ХОБЛ составила 19 (6,59%) человек. Анализ кривой выживаемости Каплана-Майера больных ХОБЛ с ЛГ показал, что функция выживания у пациентов с умеренной ЛГ статистически значимо выше, чем в группе больных с тяжелой ЛГ ( $\log\text{-Rank}=-4,96$ ,  $p_{2,3}=0,001$ ).



— больные ХОБЛ с ЛГ  
-- больные ХОБЛ без ЛГ

Рис. 5. Интервал до следующей госпитализации у больных ХОБЛ с зависимости от наличия ЛГ (период наблюдения 3 года).

### Обсуждение

По данным проведенных исследований, частота выявления ЛГ у пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ колеблется от 25 до 50%, при этом частота выявления ЛГ находится в прямой зависимости от степени тяжести ХОБЛ [3].

Результаты настоящего исследования показали, что повышение СДЛА отмечалось у 120 из 288 пациентов, что составило 41,7% случаев. У большинства больных регистрировалась умеренная ЛГ, тяжелая ЛГ встречалась у 6,6% пациентов, что не противоречит результатам других исследований [6, 7]. Интенсивность курения и частота обострений заболевания в течение года были значительно выше у пациентов с тяжелой ЛГ по сравнению с пациентами без и с умеренной ЛГ.

Наличие ЛГ при ХОБЛ ухудшает газообмен, усиливает одышку, ведет к развитию дисфункции ПЖ и периферических отеков [8]. В одном из исследований показано, что сокращение площади капиллярного русла у больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ заметно ограничивает их физическую активность [9].

В проведенном нами исследовании клинические симптомы и признаки, указывающие на наличие ЛГ, выраженность одышки по результатам mMRC, оценочного теста САТ, шкалы Borg, снижение толерантности к физической нагрузке, десатурация крови после физической нагрузки усиливались по мере появления и нарастания тяжести ЛГ.

В других исследованиях показана высокая частота ЛГ у больных с эмфиземой [10]. Считается, что к развитию ЛГ при ХОБЛ приводит сокращение площади капиллярного русла, сопровождающее деструкцию паренхимы легких и характерное для эмфиземы, и компрессия легочных сосудов в результате выраженной легочной гиперинфляции (эффект создания зон

Веста II), которая также наблюдается при тяжелой эмфиземе [9]. Для больных ХОБЛ с выраженной ЛГ характерными функциональными особенностями являлись: значительное снижение диффузионной способности легких, тяжелая гипоксемия без гиперкапнии и умеренное снижение  $ОФВ_1$  (около 50%) [11].

У исследуемых нами больных ХОБЛ с ЛГ наблюдалось значимое изменение структуры ОЕЛ за счет выраженного увеличения ООЛ, снижение показателей ФЖЕЛ,  $ОФВ_1$ , диффузионной способности легких и объема альвеолярной вентиляции. Функциональные нарушения легочной вентиляции были более выражены в группе больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ, что подтверждают умеренные корреляционные взаимосвязи показателей комплексного исследования ФВД и СДЛА. Полученные нами данные не противоречат результатам ранее проведенных исследований [11].

Ремоделирование легочных артерий у больных ХОБЛ, сопровождающее развитие ЛГ, встречается уже на ранних этапах заболевания [12]. Так, несмотря на то, что тяжелая ЛГ в настоящем исследовании регистрировалась, в основном, у пациентов с IV степенью GOLD, в 10,5% случаях она наблюдалась у пациентов со II степенью и у 15,8% пациентов с III степенью GOLD. Умеренная ЛГ наблюдалась в половине случаев у пациентов как с III, так и с IV степенью GOLD, у пациентов со II степенью умеренная ЛГ наблюдалась в 4,9% случаев.

У исследуемых нами пациентов изучение центральной и внутрисердечной гемодинамики показало, что структурно-функциональные изменения правых и левых отделов сердца усугубляются по мере прогрессирования заболевания и усиления ЛГ. Однако выявленные изменения геометрических и функциональных показателей сердца в группе больных ХОБЛ

без ЛГ свидетельствуют о том, что ЛГ не является единственной причиной ремоделирования сердца у больных ХОБЛ [13].

ЛГ у больных ХОБЛ ухудшает переносимость физической нагрузки и является предиктором госпитализации и смертности [8, 14]. Рядом авторов показано, что определяющими риск смерти при тяжелой ХОБЛ являются возраст, наличие легочного сердца, тяжелая степень бронхиальной обструкции, частые госпитализации и сопутствующие заболевания [15]. Настоящее исследование показало, что предикторами повторных госпитализаций являются уровень систолического давления в легочной артерии и концентрация СРБ; предикторами летальности — выраженность симптомов по шкале САТ, одышки по шкале Borg, частота обострений в течение года, СДЛА, концентрация СРБ, фибриногена, NT-proCNP и NT-proBNP. Выявлено увеличение частоты повторных госпитализаций у больных ХОБЛ с ЛГ и значимое ухудшение выживаемости пациентов с тяжелой ЛГ.

### Заключение

Таким образом, ЛГ у больных ХОБЛ в большинстве случаев — умеренная, усиливает выраженность клинических проявлений, гемодинамических нарушений, имеет лишь умеренные корреляционные взаимосвязи с нарушением функции внешнего дыхания, увеличивает частоту госпитализаций и риск летальности. Выживаемость больных ХОБЛ с ЛГ зависит от степени ее тяжести.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2018. <http://goldcopd.org>.
- Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. COPD* 2014; 9 (12): 963-74. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
- Avdeev SN. Pulmonary hypertension associated with lung diseases. In: Chasova I E, Martynuk TV, eds. *Pulmonary hypertension*. Moscow, M.: Practice, 2015: 525-62. (In Russ.) Авдеев С.Н. Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями легких. В кн. Легочная гипертензия. Под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. М.: Практика, 2015: 525-62. ISBN 978-5-89816-138-5.
- Avdeev SN. Idiopathic pulmonary fibrosis: a new paradigm. *Therapeutic archive* 2017; 89 (1): 112-22. (In Russ.) Авдеев С.Н. Идиопатический фиброз легких: новая парадигма. *Терапевтический архив* 2017; 89(1): 112-22. DOI: 10.17116/terarkh2017891112-122.
- Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Therapeutic archive* 2014; 9: 4-23. (In Russ.) Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив* 2014; 9: 4-23.
- Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2005; 172: 189-94. DOI: 10.1164/rccm.200401-006OC.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J* 2016; 37 (1): 67-119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J. Am. Coll. Cardiol* 2013; 62 (25, Suppl. D): 110-6. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.036.
- Neklyudova GV, Avdeev SN, Baymakhanova GE. Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: brain natriuretic peptide as a marker of pulmonary hypertension. *Pulmonology* 2013; 3: 31-5. (In Russ.) Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и легочная гипертензия: мозговой натрийуретический пептид как маркер легочной гипертензии. *Пульмонология* 2013; 3: 31-5. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-31-35.
- Kessler R, Oswald-Mammosser M. Does lung volume reduction surgery compromise the pulmonary circulation? *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1999; 160: 1429-30. DOI: 10.1164/ajrccm.160.4.16040\_3.
- Sims MW, Margolis DJ, Localio AR, et al. Impact of pulmonary artery pressure on exercise function in severe COPD. *Chest* 2009; 136: 412-9. DOI: 10.1378/chest.08-2739.
- Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A. Comorbidities of COPD. *Eur. Respir. Rev* 2013; 22: 454-75. DOI: 10.1183/09059180.00008612.
- Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J. Heart Lung Transplant* 2012; 31: 373-80. DOI: 10.1016/j.healun.2011.11.020.
- Nekrasov AA, Kuznetsov AN, Melnichenko OV, Kabanova TI. Heart Remodeling in chronic obstructive pulmonary disease with different degree of pulmonary hypertension in the application of ACE inhibitors. *Pulmonology* 2012; 2: 52-5. (In Russ.) Некрасов А.А., Кузнецов А.Н., Мельниченко О.В., Кабанова Т.И. Ремоделирование сердца при хронической обструктивной болезни легких с разной степенью легочной гипертензии при применении ингибиторов АПФ. *Пульмонология* 2012; 2: 52-5.
- Moreno A, Monton C, Belmonte Y, et al. Causes of death and risk factors for mortality in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Bronconeumol* 2009; 45 (4): 181-6. DOI: 10.1016/j.arbres.2008.09.004.