

УДК 616.24-002

Г. Е. БАЙМАКАНОВА

СИСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Обследовано 80 больных с обострением ХОБЛ ($\text{PaO}_2 53,8 \pm 13,0 \text{ mm Hg}$, $\text{PaCO}_2 50,6 \pm 15,1 \text{ mm Hg}$). Уровень Nt-proBNP достоверно увеличивался при легочной артериальной гипертензии и систолической дисфункции левого желудочка. Пациенты с тромбоэмболией легочной артерии имели наиболее высокие концентрации Nt-proBNP, затем при декомпенсации сердечной деятельности и пневмонии. Повышению уровня Nt-proBNP в крови при обострении ХОБЛ способствовали гемодинамические стимулы, связанные с дисфункцией левого и правого желудочков, легочной артериальной гипертензией, гипоксемия и системная воспалительная реакция.

Повышенная распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечной недостаточности (СН) у больных ХОБЛ, была продемонстрирована в нескольких крупных эпидемиологических исследованиях [1-19]. По данным крупных популяционных исследований риск сердечно-сосудистой смерти повышен у больных ХОБЛ в 2-3 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев [20-24]. У больных ХОБЛ частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) выше, чем при обострении самой ХОБЛ [24, 25]. Наиболее частыми причинами госпитализации являются СН и ишемическая болезнь сердца ИБС, причем СН встречается в 3 раза чаще, чем в общей популяции [24].

Ассоциации между сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХОБЛ возникают из-за общности факторов риска, особенно табакокурения [26].

Диагностическим маркерами СН являются мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide-BNP) и концевой N-отрезок мозгового желудочкового натрийуретического пептида, N-terminal pro-natriuretic peptide brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) [27]. Использование обоих маркеров считают эквивалентным в диагнозе СН [28, 29].

Целью нашего исследования явилось изучение частоты встречаемости систолической дисфункции левого желудочка (СД ЛЖ) как причины обострения ХОБЛ и роли NT-pro-BNP для ее диагностики.

Материал и методы

Исследование носило открытый проспективный характер. Диагноз ХОБЛ основывался на

данных анамнеза, клинической картины, рентгенологических и функциональных методах диагностики [30]. СД ЛЖ определяли по клиническим признакам при фракции выброса $<50\%$, оцененная по данным эхокардиографии [2]. Индекс коморбидности Charlson определялся с помощью балльной системы оценки возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний [31]. Уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови измеряли иммуноферментным методом с помощью системы NycoCard II Test Kit (Axis-Shield of Oslo, Norway). Концентрацию в сыворотке крови Nt-pro-BNP определяли с использованием иммуноферментных наборов для количественного определения биомаркеров фирмы Biomedica (США, Бельгия).

Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ «SPSS 13 for Windows». Все численные данные представлены как $\text{mean} \pm \text{SD}$ или Mediana (M) с 25-75% интерквартильным размахом (IQR), и в абсолютных числах с указанием процентов. Достоверность различий одноименных количественных показателей между группами определялись при помощи критерия Mann-Whitney U test, между несколькими группами - при помощи теста Kruskal-Wallis. Корреляционный анализ представлен с помощью Spearman rank correlation. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Обследовано 80 больных с обострением ХОБЛ ($\text{PaO}_2 53,8 \pm 13,0 \text{ mm Hg}$, $\text{PaCO}_2 50,6 \pm 15,1 \text{ mm Hg}$), 76 мужчин и 4 женщины, средний возраст $65,8 \pm 19,9$ лет. Все пациенты были актуальными

курильщиками, индекс курения составил $45,3 \pm 16,6$ пачек-лет. Большинство пациентов были с тяжелым (35,0%) и крайне тяжелым (41,3%) течением ХОБЛ и тяжелой степенью обострения. В целом у большинства больных была сопутствующая патология, индекс коморбидности Charlson составил $7,03 \pm 2,44$ балла. Основными сопутствующими заболеваниями были ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), цереброваскулярная болезнь (82,5, 83,3, 61,3%, соответственно)

Причинами обострения ХОБЛ были гнойный бронхит (48,8%), пневмония (23,8%), СД ЛЖ (17,5%) и тромбоэмболия легочной артерии (5%). Пациенты различались между группами по степени повышения температуры тела ($p=0,003$), уровню оксигенации артериальной крови ($p=0,035$), конечного диастолического диаметра (КДД) ЛЖ ($p=0,010$), фракции выброса (ФВ) ($p<0,0001$), размерам ПЖ ($p=0,013$), уровню Nt-proBNP ($p=0,019$) и СРБ ($<0,0001$). Наличие системной воспалительной реакции отражалось повышением уровня СРБ (Median 79,0, IQR 29,0-132,0) мг/л.

По данным ЭХОКГ систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса $<50\%$) отмечалась у 16(20,0%) больных, диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) I типа у 60(75,5%), II типа у 2(2,5%) пациентов. Дисфункция правого желудочка (ПЖ) определена в 39(48,8%) случаях. Повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) >35 mm Hg наблюдалось у 54 (67,5%) пациентов.

В целом концентрация Nt-proBNP была повышенна у 88,7% больных и составляла для всех пациентов $1057,8 \pm 555,3$ фмоль/мл. При бронхитическом типе обострения ХОБЛ уровень Nt-proBNP был $906,6 \pm 425,9$ фмоль/мл, при пневмонии $1043,5 \pm 643,1$ фмоль/мл, при СД ЛЖ - $1405,4 \pm 626,8$ фмоль/мл, при тромбоэмболии легочной артерии - $1735,9 \pm 523,8$ фмоль/мл ($p=0,019$). Уровень Nt-proBNP был достоверно повышен у пациентов с легочной артериальной гипертензией и систолической дисфункцией ЛЖ ($p=0,044$ и $p=0,049$ соответственно)

Анализ корреляционных коэффициентов показал значимую прямую связь Nt-proBNP с показателем СДЛА ($r=0,455$, $p<0,0001$), с размерами ПЖ ($r=0,359$, $p=0,004$), левого предсердия ($r=0,381$, $p=0,006$), КДД ($r=0,266$, $p=0,027$). Обратная корреляционная связь Nt-proBNP отмечалась

с величиной ФВ ($r=-0,373$, $p=0,001$) и уровнем PaO₂ ($r=-0,235$, $p=0,036$).

Обсуждение

В данном исследовании СД ЛЖ верифицирована в 17,5% больных как причина обострения ХОБЛ. В поперечном исследовании Rutten и кол. СН у больных пожилого возраста с ХОБЛ обнаружена в 20,5% случаев. СЛ ЛЖ диагностировали почти в половине случаев (50,6%), однако следует отметить, что такой высокий процент распространенности СД ЛЖ авторы приводили из числа всех обнаруженных случаев СН [1]. В недавно опубликованном обзоре представлены данные о распространенности СН при ХОБЛ [2] колебались от 0% до 46%. Различие данных объясняется тем, что диагноз СН выставлялся по различным шкалам диагностики [32, 33]. У неясных пациентов дополнительную информацию получали при проведении ЭКГ и других кардиальных тестов [34]. Следует отметить, что только у 29% участников исследования были данные ЭХО-КГ [34].

По результатам исследования в целом и при отдельных причинах обострения ХОБЛ уровень Nt-pro-BNP был повышен. При СД ЛЖ концентрация Nt-pro-BNP достоверно увеличивалась. Уровни Nt-pro-BNP при гнойном бронхите и пневмонии были ниже, чем при декомпенсации СН и тромбоэмболии легочной артерии, что согласуется с данными другого исследования [35]. Следовательно, триггерами повышения данного маркера в крови у больных были не только растяжение стенок левого желудочка, но и другие причины. Обострение ХОБЛ сопровождалось у наших больных гипоксемией, воспалительной реакцией, дыхательной недостаточностью, ишемией миокарда, дисфункцией сердечной деятельности, легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). Уровень Nt-proBNP коррелировал с показателем СДЛА, с размерами ПЖ, левого предсердия, КДД, с величиной ФВ, и уровнем PaO₂. Следовательно, дисфункция ПЖ, вторично развивающаяся из-за гипоксической вазоконстрикции, отражала еще один из потенциальных триггеров синтеза Nt-pro-BNP. Значения корреляционных коэффициентов подтверждают участие гипоксии в генезе ЛАГ и как следствие миокардиального стресса и повышения уровня Nt-pro-BNP. Полученные результаты согласуются с данными других авторов [35-37].

Существуют факты, которые объясняют и другие причины повышения натрийуретических пептидов, кроме гемодинамических стимулов [38]. Предполагается, что они играют важную роль в воспалительных реакциях, эндотелиальной дисфункции, ремоделировании сосудов; противодействуют гипертрофии и фиброзу миокарда; ингибируют симпатическую активацию, реакцию вазопрессина, продукцию эндотелина, цитокинов и фактора роста [38–40]. В нашем исследование обострение ХОБЛ сопровождалось системной воспалительной реакцией, о чем свидетельствовало повышение уровня СРБ. Следовательно, трудно исключить роль воспалительных реакций в повышении уровня натрийуретического пептида у обследованных больных.

Таким образом, систолическая дисфункция левого желудочка в данном исследовании при обострении ХОБЛ встречалась в 17,5% случаев, что было доказано клиническими, функциональными и лабораторными показателями. Однако концентрация Nt-proBNP повышалась у большинства больных с обострением ХОБЛ. Пациенты с тромбоэмболией легочной артерии имели наиболее высокие концентрации Nt-proBNP, затем при декомпенсации сердечной деятельности и пневмонии. Продукция Nt-proBNP достоверно увеличивалась при легочной артериальной гипертензии и систолической дисфункции левого желудочка. Кроме гемодинамических стимулов, связанных с дисфункцией левого и правого желудочков, легочной артериальной гипертензией, повышению уровня Nt-proBNP при обострении ХОБЛ способствовали гипоксемия, системная воспалительная реакция.

ЛИТЕРАТУРА

- Rutten F.H., Cramer M.J., Grobbee D.E., Sachs A.P., Kirkels J.H., Lammers J.W., Hoes A.W. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease // Eur Heart J. 2005; 26:1887–1894.
- Rutten F.H., Cramer M.J., Lammers J.W., Grobbee D.E., Hoes A.W. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? // European Journal of Heart Failure 8 (2006) 706–711.
- Boussuges A., Pinet C., Molenat F., et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study // Am. J. Respir Crit Care Med 2000;162:670–5.
- Olvey S.K., Reduto L.A., Stevens P.M., Deaton W.J., Miller R.R. First pass radionuclide assessment of right and left ventricular ejection fraction in chronic pulmonary disease. Effect of oxygen upon exercise response // Chest 1980;78:4–9.
- Yamaoka S., Yonekura Y., Koide H., Ohi M., Kuno K. Noninvasive method to assess cor pulmonale in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Chest 1987;92:10–7.
- Schena M., Clin E., Errera D., Quadri A. Echo-Doppler evaluation of left ventricular impairment in chronic cor pulmonale // Chest 1996;109:1446–51.
- Boussuges A., Pinet C., Molenat F., et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study // Am. J. Respir Crit Care Med 2000;162:670–5.
- Christianson L.C., Shah A., Fisher V.J. Quantitative left ventricular cineangiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am J Med 1979;66:399–404.
- Matthay R.A., Berger H.J., Davies R.A., et al. Right and left ventricular exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: radionuclide assessment // Ann Intern Med 1980;93:234–9.
- Slutsky R.A., Ackerman W., Karliner J.S., Ashburn W.L., Moser K.M. Right and left ventricular dysfunction in patients with chronic obstructive lung disease. Assessment by first-pass radionuclide angiography // Am J Med 1980;68:197–205.
- Song G.J., Oldershaw P.J. Left ventricular dysfunction in obstructive lung disease: an echocardiographic and angiographic study of cor pulmonale patients with decreased mitral E-F slope // Int J Cardiol 1989;25:47–53.
- Vizza C.D., Lynch J.P., Ochoa L.L., Richardson G., Trulock E.P. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease // Chest 1998;113:576–83.
- Incalzi R.A., Pistelli R., Fuso L., Cocchi A., Bonetti M.G., Giordano A. Cardiac arrhythmias and left ventricular function in respiratory failure from chronic obstructive pulmonary disease // Chest 1990;97: 1092–7.
- Render M.L., Weinstein A.S., Blaustein A.S. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease // Chest 1995;107:162–8.
- Kline L.E., Crawford M.H., MacDonald W.J., Schelbert H., Rourke R.A., Moser K.M. Noninvasive assessment of left ventricular performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Chest 1977;72: 558–64.
- Zema M.J., Masters A.P., Margouleff D. Dyspnea: the heart or the lungs? Differentiation at bedside by use of the simple Valsalva maneuver // Chest 1984;85:59–64.
- Steele P., Ellis J.H., Van D., Sutton F., Creagh E., Davies H. Left ventricular ejection fraction in severe chronic obstructive airways disease // Am J Med 1975;59:21–8.
- Berger H.J., Matthay R.A., Loke J., Marshall R.C., Gottschalk A., Zaret B.L. Assessment of cardiac performance with quantitative radionuclide angiocardiography: right ventricular ejection fraction with reference to findings in chronic obstructive pulmonary disease // Am J Cardiol 1978;41:897–905.
- MacNee W., Xue Q.F., Hannan W.J., Flenley D.C., Adie C.J., Muir A.L. Assessment by radionuclide angiography of right and left ventricular function in chronic bronchitis and emphysema // Thorax 1983;38: 494–500.
- Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease // Lancet 1996;348:567–572.
- Engstrom G., Wollmer P., Hedblad B., Juul-Mo'ller S., Valind S., Janzon L. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men born in 1914", Malmo?, Sweden // Circulation 2001;103:3086–3091.

22. Camilli A.E., Robbins D.R., Lebowitz M.D. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease // *Am J Epidemiol* 1991;133:795–800.
23. Rosengren A., Wilhelmsen L. Respiratory symptoms and long-term risk of death from cardiovascular disease, cancer and other causes in Swedish men // *Int J Epidemiol* 1998;27:962–969.
24. Huiart L., Ernst P., Ranouil X., et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD // *Eur Respir J* 2005; 25:634–639.
25. Sidney S., Sorel M., Quesenberry C.P. Jr., DeLuise C., Lanes S., Eisner M.D. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program // *Chest* 2005; 128:2068–2075.
26. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации // Пульмонология. 2008. №1. С. 5–13.
27. Doust J.A., Glasziou P.P., Pietrzak E., et al: A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure // *Arch Intern Med* 2004; 164:1978–1984.
28. Mueller T., Gegenhuber A., Poelz W., et al: Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure // *Heart* 2005; 91:606–612.
29. Mueller T., Gegenhuber A., Poelz W., et al: Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease // *Clin Chim Acta* 2004; 341:41–48.
30. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The 2006 report is available on www.goldcopd.com.
31. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J Chronic Dis* 1987;40(5):373–383.
32. McKee P.A., Castelli W.P., McNamara P.M., Kannel W.B. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study // *N Engl J Med* 1971;285:1441–6.
33. Schocken D.D., Arrieta M.I., Leaverton P.E., Ross E.A. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States // *J Am Coll Cardiol* 1992;20:301–6.
34. McCullough P.A., Hollander J.E., Nowak R.M., et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2003; 10:198–204.
35. Mueller C., Breidthardt T., Laule-Kilian K., et al. The integration of BNP and NT-proBNP into clinical medicine // *Swiss Med Wkly* 2007; 137:4–12.
36. Ishii J., Nomura M., Ito M., et al: Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease // *Clin Chim Acta* 2000; 301:19–30.
37. Stolz D., Breidthardt N., Christ-Crain M., et al. Use of B-Type Natriuretic Peptide in the Risk Stratification of Acute Exacerbations of COPD // *Chest* - May 2008; 133(5); 1088–1094.
38. Clerico A., Recchia F.A., Passino C., et al: Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: Physiological and clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290:17–29.
39. Levin E.R., Gardner D.G., Samson W.K. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321–328.
40. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003; 24: 341–356.

Резюме

Созылмалы обструктивті өкпе ауруымен 80 науқас зерттеді ($\text{PaO}_2 53,8 \pm 13,0 \text{ mm Hg}$, $\text{PaCO}_2 50,6 \pm 15,1 \text{ mm Hg}$). NT-proBNP мөлшері өкпе артериалдық гипертензиясында және сол жақ карыншаның системикалық жетіспеушілігіндегі айқын жоғарылайды. Өкпе артериясының тромбоэмболиясында NT-proBNP-ның концентрациясы пациенттерде өте жоғары, жүрек жетіспеушілекте және пневмонияда NT-proBNP созылмалы обструктивті өкпе ауруының асқынуының өлім көрсеткіштерінің предикторы болды. Созылмалы обструктивті өкпе ауруының асқыну кезіндегі NT-proBNP мөлшерінің жоғарылауына он және сол жақ карыншаның дисфункциясы, өкпе артериалдық гипертензиясы, гипоксемия және жүйелі қабыну реакциясымен байланысты гемодинамикалық құбылыстар әсерін тигізді.

Summary

Summary: 80 patients with acute exacerbation of COPD (AECOPD) were included in the study ($\text{PaO}_2 53,8 \pm 13,0 \text{ mm Hg}$, $\text{PaCO}_2 50,6 \pm 15,1 \text{ mm Hg}$). NT-pro-BNP concentrations were significantly higher in COPD patients with pulmonary hypertension and left ventricular dysfunction. Patients with AECOPD and PE had the highest levels of NT-proBNP, followed by AECOPD patients with ADCHF and pneumonia. High levels of Nt-proBNP were associated with haemodynamic stimulus (dysfunction of left and right ventricular, pulmonary arterial hypertension), hypoxemia and system inflammatory reaction in patients with exacerbation of chronic obstructive lung diseases.

Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова

Поступила 10.10.08г.